



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92746** (13) **C2**

(51) **МПК (2009)**

A61K 31/426

A61K 31/427

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКА ТІАЗОЛУ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) a200713741
(22) 09.05.2006
(24) 10.12.2010
(86) PCT/US2006/017692, 09.05.2006
(31) 60/679,133
(32) 09.05.2005
(33) US
(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.
(72) ЧЖАН СУОМІН, US, ФАДКІ АВІНАС, IN/US, ЛЮ КІКСЯН, US, ВАН КСЯН ЖУ, CN/US, КУІН ДЖЕСІ, US, ГАДХАЧАНДА ВЕНКАТ, IN/US, ЛІ ШУМІН, CN/US, ДЕСПАНД МАЙЛІНД, US
(73) АКІЛАЙОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US
(56) US3458526 A 29.07.1969
WO2004096798 A 11.11.2004
SHIPPS G W ET AL: "Aminothiazole inhibitors of HCV RNA polymerase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 1, 3 January 2005 (2005-01-03), pages 115-119, XP004694222 ISSN: 0960-894X
WO02094264 A 28.11.2002
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, DE; Citation No. 6044277 BRN186912 1996, XP002401990
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PATHAK, VIJAI N. ET AL: "Synthesis and biological activities of some new 2-(N-arylamino)-4- (fluoroaryl)thiazoles" XP002401991 retrieved from STN Database accession no. 1980:550177 & JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY , 56(10), 1010-12 CODEN: JICSAH; ISSN: 0019-4522, 1979, WO0230357 A 18.04.2002
WO2005051318 A 09.06.2005
WO03004467 A 16.01.2003
WO2004072070 A 26.08.2004
DD271258 A1 30.08.1989
EP1354603 A 22.10.2003
WO9724343 A 10.07.1997
GB1481465 A 27.07.1977
US3933838 A 20.01.1976
BAILEY N ET AL: "A convenient procedure for the solution phase preparation of 2-aminothiazole

2

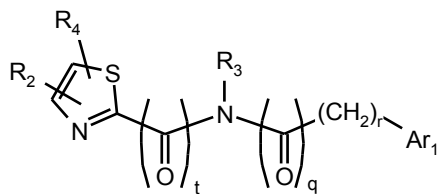
combinatorial libraries" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 12, 18 June 1996 (1996-06-18), pages 1409-1414, XP004134850 ISSN: 0960-894X
MISRA R N ET AL: "Synthesis and biological activity of N-aryl-2-aminothiazoles: potent pan inhibitors of cyclin-dependent kinases" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 11, 7 June 2004 (2004-06-07), pages 2973-2977, XP004841326 ISSN: 0960-894X
MOZZICONACCI JEAN-CHRISTOPHE ET AL: "Optimization and validation of a docking-scoring protocol; application to virtual screening for COX-2 inhibitors." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 24 FEB 2005, vol. 48, no. 4, 24 February 2005 (2005-02-24), pages 1055-1068, XP002401982 ISSN: 0022-2623
US2004053982 A1 18.03.2004
WO2004014884 A 19.02.2004
US2002016471 A1 07.02.2002
US2474194 A 21.06.1949
US3467666 A 16.09.1969
GB2022085 A 12.12.1979
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, DE; Citation No. 5525052 BRN 4204132 1990, XP002401992
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, DE; BRN 14269 1932, XP002401993
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, DE; BRN 14823 1959, XP002401994
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, DE; BRN 155628 1887, XP002401995
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, DE; BRN 989080 1976, XP002401996

(57) 1. Застосування сполуки формули

(13) **C2**

(11) **92746**

(19) **UA**



або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату для одержання лікарського засобу для лікування вірусної інфекції в пацієнтів,

де:

Ar₁ є фторенілом, або

Ar₁ є фенілом або 6-членною моноциклічною гетероарильною групою, заміщеною R₁ у мета- і пара-положеннях; і

один R₁ є C₄-C₁₀алкілом, C₄-C₁₀алкенілом, C₄-C₁₀алкінілом, C₄-C₁₀алканойлом, C₄-C₁₀алкілєфіром, C₄-C₁₀алкокси, моно- або ді-C₄-C₁₀алкілкарбоксамідом або групою -YZ,

де Y представляє зв'язок, або Y є C₄-C₁₀алкілом, C₄-C₁₀алкенілом або C₄-C₁₀алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і

Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₁₀алкокси або 6-членим гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, де кожний (b) не є воднем і не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, гідроксиду, аміно, ціано, нітро, оксо, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₂галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси,

другий R₁-замісник необов'язково присутній і є галогеном, трифторметилом або трифторметокси; R₂ є галогеном, -COOH, -CONH₂, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -NHC(O)OH або аміно, або

R₂ є -CH₂R_a, -NH-S(O)₂R_a, -CH₂-NH-S(O)₂R_a, -S(O)₂R_a, -C(O)-NH-R_a, -C(O)-NH-CH₂R_a, -NH-C(O)-R_a, -NH-C(O)-R_b, -C(O)-O-R_a, -C(O)-O-R_b або -OR_a, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з (c), (d) та (e), або

R₂ є фенілом, 6-членим гетероарилом, фенілом, злитим з 5- або 6-членим циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем або біциклічним 10-членим гетероарилом, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з (c), (d) і (e);

(c) галоген, гідроксил, оксо, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₂галогеналкіл і C₁-C₂галогеналкокси,

(d) C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₂-C₄алкеніл, моно- і ді-C₁-C₆алкіламіно, моно- і ді-(C₁-C₄алкіл)карбоксамід, моно- або ді-(C₁-C₄алкіл)сульфонамід, C₁-C₄алкілєфір, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: оксо, галогену, гідроксиду, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₄алкокси, моно- і ді-C₁-C₆алкіламіно, моно- і ді-(C₁-C₄алкіл)карбоксаміду, моно- або ді-(C₁-

C₄алкіл)сульфонамід, C₁-C₄алкілєфіру, C₁-C₂галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси,

(e) (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₄алкіл, (гетероциклоалкіл)C₀-C₄алкіл, (феніл)C₀-C₄алкіл, кожний з яких заміщений оксо, галогеном, гідроксидом, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₂галогеналкілом і C₁-C₂галогеналкокси;

R₂ та R₄, узяті разом з атомами вуглецю тіазольного кільця, до якого вони приєднані, утворюють C₅-C₇карбоциклічне кільце, яке є ароматичним або частково ненасиченим;

R₃ є воднем, C₁-C₄ або -C(O)-R_d;

R₄ є воднем, галогеном, аміно, ціано, нітро, C₁-C₂алкілом, C₁-C₂алкокси, C₁-C₂галогеналкілом або C₁-C₂галогеналкокси; або

R₄ разом з R₂ утворює кільце;

R_a є гетероциклоалкілом, фенілом або 5- або 6-членим гетероарилом, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, гідроксиду, аміно, ціано, C₁-C₄алкілу та C₁-C₄алкокси;

R_b є C₁-C₆алкілом, де алкіл необов'язково заміщений галогеном, гідроксидом, -C(O)OH, фенілом або 4-(NH₂S(O)₂)-фенілом;

R_d є C₁-C₆алкілом, фенілом або 5-6-членим гетероарилом;

r дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0; і

t дорівнює 0 або 1.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що Ar₁ є фенілом або піридилом, кожний заміщений R та R₁; і t і r обидва дорівнюють 0.

3. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що t дорівнює 0 і r дорівнює 0 або 1.

4. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що другий R₁ є галогеном, трифторметилом або трифторметокси.

5. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що Ar₁ є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R₁ у мета- і пара-положеннях; і один R₁ є C₄-C₁₀алкілом, C₄-C₁₀алкенілом, C₄-C₁₀алкінілом, C₄-C₁₀алканойлом, C₄-C₁₀алкілєфіром, C₄-C₁₀алкокси, моно- або ді-C₄-C₁₀алкілкарбоксамідом або групою -YZ,

де Y представляє зв'язок, або Y є C₄-C₁₀алкілом, C₄-C₁₀алкенілом або C₄-C₁₀алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і

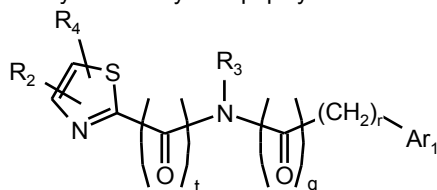
Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₁₀алкокси або 5-6-членим гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, де кожний (b) не є воднем, не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, гідроксиду, аміно, ціано, нітро, оксо, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₂галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси; та інший R₁ є галогеном, трифторметилом або трифторметокси.

6. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що Ar₁ є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R₁ у мета- і пара-положеннях; один R₁ є групою -YZ,

де Y представляє зв'язок, або Y є C₄-C₁₀алкілом, C₄-C₁₀алкенілом або C₄-C₁₀алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; i

Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₁₀алкокси або 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, де кожний (b) не є воднем і не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₂галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси; та інший R₁ є галогеном, трифторметилом або трифторметоксис.

7. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполука є сполукою формули



8. Застосування за п. 7, яке **відрізняється** тим, що t дорівнює 0 і r дорівнює 0 або 1.

9. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що R₁ є воднем або галогеном; або

R₂ є фенілом, 5-6-членним гетероарилом, фенілом, злитим з 5- або 6-членним циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем, або біциклічним 8-10-членним гетероарилом, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з (c), (d) і (e);

(c) галоген, гідроксил, оксо, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₂галогеналкіл, та C₁-C₂галогеналкокси,

(d) C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₂-C₄алкеніл, моно- і ді-C₁-C₆алкіламіно, моно- і ді-(C₁-C₄алкіл)карбоксамід, моно- або ді-(C₁-C₄алкіл)сульфонамід, C₁-C₄алкілефір, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: оксо, галогену, гідроксилу, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₄алкокси, моно- і ді-C₁-C₆алкіламіно, моно- і ді-(C₁-C₄алкіл)карбоксаміду, моно- або ді-(C₁-C₄алкіл)сульфонаміду, C₁-C₄алкілефіру, C₁-C₂галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси,

(e) (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₄алкіл, (гетероциклоалкіл)C₀-C₄алкіл, (феніл)C₀-C₄алкіл, кожний з яких заміщений оксо, галогеном, гідроксилом, оксо, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₂галогеналкілом та C₁-C₂галогеналкокси;

10. Застосування за п. 9, яке **відрізняється** тим, що

R₂ є фенілом або піридином, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (c), (d) і (e).

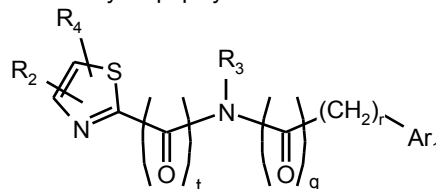
11. Застосування за п. 9, яке **відрізняється** тим, що

R₂ є піперидином, морфоліном, піперазином, тіоморфоліном або піролідином, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (c), (d) і (e).

12. Застосування за п. 9, яке **відрізняється** тим, що

R₂ є 5-6-членним гетероарилом, фенілом, злитим з 5- або 6-членним циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем або біциклічним 8-10-членним гетероарилом, вибраним з: імідазо[2,1-b]тіазол-5-ілу, піразинілу, 1H-імідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-5-ілу, ізоксазол-3-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-2-ілу, тіазолілу, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону, бензо[d]тіазол-2-ілу, тієнілу, бензофуран-2-ілу, бензо[d]оксазол-2(3H)-ону, піримідинілу, імідазолілу, піридинілу, фуранілу, бензо[d][1,3]діоксол-5-ілу, нафтилу, хінолінілу, ізобензофуран-1(3H)-ону, ізобензофуран-1(3H)-ону, 2H-бензо[b][1,4]тіазин-3(4H)-ону, 1,2,3-тіадіазол-4-ілу, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, оксо, гідроксилу, аміно, ціано, C₁-C₄алкілу та C₁-C₄алкокси.

13. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат; де:

Arg₁ є фенілом, нафтилом, 6-членною моноциклічною гетероарильною групою або 9- або 10-членною біциклічною гетероарильною групою, де Arg₁ заміщений R та R₁;

R відсутній або є одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, C₁-C₂алкілу, C₁-C₂алкокси, C₁-C₂галогеналкілу та C₁-C₂галогеналкокси;

R₁ є одним або двома замісниками, незалежно вибраними з (a) і (b);

(a) галоген, гідроксил, аміно, ціано, нітро, -COOH, -SO₂NH₂, C₁-C₂галогеналкіл і C₁-C₂галогеналкокси, та

(b) C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, C₂-C₁₀алканоїл, C₂-C₁₀алкілефір, C₁-C₁₀алкокси, моно- або ді-C₁-C₁₀алкілкарбоксамід або група -YZ,

де Y представляє зв'язок, або Y є C₁-C₁₀алкілом, C₂-C₁₀алкенілом або C₂-C₁₀алкінілом, кожний не обов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; i

Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₁₀алкокси або 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S,

і щонайменше один R₁ є групою -YZ, у якій Y є C₆-C₁₀алкілом, C₆-C₁₀алкенілом або C₆-C₁₀алкінілом, кожний необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; i Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-

С₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (С₃-С₇циклоалкіл)С₀-С₁₀алкокси або 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S,

де кожний (b) не є воднем, не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, гідроксиду, аміно, ціано, нітро, оксо, С₁-С₄алкілу, С₁-С₄алкокси, С₁-С₂галогеноалкілу та С₁-С₂галогеналкокси,

та інший R₁ є галогеном, трифторметилом або трифторметокси,

R₂ є галогеном, -COOH, -CONH₂, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -NHC(O)OH або аміно, або R₂ є -CH₂R_a, -NH-S(O)₂R_a, -CH₂-NH-S(O)₂R_a, -S(O)₂R_a, -C(O)-NH-R_a, -C(O)-NH-CH₂R_a, -NH-C(O)-R_a, -NH-C(O)-R_b, -C(O)-O-R_a, -C(O)-O-R_b, -OR_a, -C(O)-R_a або C(O)-R_b, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з (c), (d) і (e), або

R₂ є фенілом, 5-6-членним гетероарилом, фенілом, злитим з 5- або 6-членним циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем, або біциклічним 8-10-членним гетероарилом, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з (c), (d) і (e);

(c) галоген, гідроксил, оксо, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, С₁-С₂галогеналкіл і С₁-С₂галогеналкокси,

d) С₁-С₄алкіл, С₁-С₄алкокси, С₂-С₄алкеніл, моно- і ді-С₁-С₆алкіламіно, моно- і ді-С₁-С₄алкіл)карбоксамід, моно- або ді-С₁-С₄алкіл)сульфонамід, С₁-С₄алкілєфір, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: оксо, галогену, гідроксиду, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, С₁-С₄алкокси, моно- і ді-С₁-С₆алкіламіно, моно- і ді-С₁-С₄алкіл)карбоксаміду, моно- або ді-С₁-С₄алкіл)сульфонаміду, С₁-С₄алкілєфіру, С₁-С₂галогеноалкілу та С₁-С₂галогеналкокси,

(e) (С₃-С₇циклоалкіл)С₀-С₄алкіл, (гетероциклоалкіл)С₀-С₄алкіл, (феніл)С₀-С₄алкіл, кожний з яких заміщений оксо, галогеном, гідроксидом, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, С₁-С₂галогеналкілом та С₁-С₂галогеналкокси, R₂ і R₄, узяті разом з атомами вуглецю кільця тіазолу, до якого вони приєднані, утворюють С₅-С₇карбоциклічне кільце, яке є ароматичним або частково ненасиченим,

R₃ є воднем, С₁-С₄алкілом або -C(O)-R_d,

R₄ є воднем, галогеном, гідроксидом, аміно, ціано, нітро, С₁-С₂алкілом, С₁-С₂алкокси, С₁-С₂галогеноалкілом, С₁-С₂галогеналкокси або фенілом; або R₄ разом з R₂ утворюють кільце,

R_a є гетероциклоалкілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом, кожний з яких не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, гідроксиду, аміно, ціано, С₁-С₄алкілу та С₁-С₄алкокси,

R_b є С₁-С₆алкілом, необов'язково заміщеним галогеном, гідроксидом, -C(O)OH, фенілом або 4-(NH₂S(O)₂)-фенілом,

R_d є С₁-С₆алкілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом,

г дорівнює 0, 1 або 2.

q дорівнює 0; i

t дорівнює 0 або 1.

14. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що Ar₁ є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R₁ або в мета- або в пара-положеннях, i

один R₁ є групою -YZ, де Y є С₆-С₁₀алкілом, С₆-С₁₀алкенілом або С₆-С₁₀алкінілом, кожний необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; i

Z є С₃-С₇циклоалкілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом або 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S,

де кожний (b) не є воднем, не заміщений жодним або заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з: галогену, гідроксиду, аміно, ціано, нітро, оксо, С₁-С₄алкілу, С₁-С₄алкокси, С₁-С₂галогеноалкілу та С₁-С₂галогеналкокси; i інший R₁ є галогеном, трифторметилом або трифторметокси.

15. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що R є галогеном або трифторметилом, t, q та г всі дорівнюють 0, i R₄ є воднем, галогеном, метилом або фенілом.

16. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що R₄ є фтором.

17. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що R₂ є 5-6-членним гетероарилом, який містить азот.

18. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що R₂ є піридилом.

19. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що R₂ є фенілом.

20. Фармацевтична композиція, яка містить одну або більше сполук, солей або гідратів за п. 13 разом щонайменше з одним фармацевтично прийнятним наповнювачем.

21. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є інфекцією гепатиту С.

22. Застосування за п. 21, яке **відрізняється** тим, що пацієнт має антитіла до вірусу гепатиту С.

23. Застосування за п. 22, яке **відрізняється** тим, що пацієнт одержує додатковий анти-HCV засіб.

24. Застосування за п. 23, яке **відрізняється** тим, що пацієнт додатково одержує один або більше засобів, вибраних з пегільованого альфа-інтерферону; неpegільованого альфа-інтерферону; рибавіріну; інгібіторів протеази; інгібіторів полімерази; p7 інгібіторів; інгібіторів входу; інгібіторів злиття; антифіброзних речовин; лікарських засобів, дія яких спрямована на інгібітори інозин-монофосфатної дегідрогенази (IMPDH); синтетичного тимозин-альфа-1; терапевтичних вірусних вакцин; імуномодулятора та інгібіторів хелікази.

25. Упакована фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить фармацевтичну композицію за п. 20 в упаковці разом з інструкцією із застосування композиції для лікування вірусної інфекції.

26. Фармацевтична композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що композиція є у формі для перо-

рального введення.

Інформація про пріоритет

За даною заявкою заявляється пріоритет попередньої заявки на патент США, реєстраційний номер 60/679133, поданої 9 травня 2005 р., яка включена тут повністю як посилання.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до сполук тіазолу та способу одержання таких сполук. Даний винахід також відноситься до способів застосування таких сполук, включаючи лікування випадків зараження вірусом гепатиту С.

Рівень техніки

Вірус гепатиту С (HCV) є однією із причин випадків хронічного захворювання печінки, які реєструються у Сполучених Штатах Америки, з поміж яких близько 15 відсотків становлять випадки гострого вірусного гепатиту, 60-70 відсотків - випадки хронічного гепатиту та до 50 відсотків - випадки цирозу, кінцевої стадії захворювання печінки та раку печінки. Було встановлено, що майже 4 мільйони американців або близько 1,8 відсотка населення США мають антитіла до HCV (тобто, анти-HCV антитіла), що вказує на перенесене в минулому або наявне в цей час інфікування цим вірусом. За оцінками, гепатит С є причиною від 8,000 до 10,000 випадків смертей щорічно в Сполучених Штатах. Через те, що навіть гостра стадія HCV інфекції зазвичай проявляється помірними симптомами, існують підтвердження того, що тільки 15-20% інфікованих людей можуть бути врятовані від HCV.

Повідомлялося, що HCV є вірусом із одонитковою РНК в оболонці, який містить геном позитивної полярності, який складається з 9,6 тисяч пар нуклеотидів. Відповідно до класифікації, HCV належить до роду *Hepacivirus* родини *Flaviviridae*.

Життєвий цикл HCV включає наступні стадії: проникнення в клітину-хазяїна; трансляцію генома HCV, вироблення поліпротеїну та накопичення реплікази, реплікацію РНК і нагромадження та вивільнення віріонів. Трансляція генома РНК в HCV дає вихід поліпротеїну в кількості більше 3000 амінокислот, який виробляється, принаймні, двома клітинними та двома вірусними протеазами. Поліпротеїн HCV представляє собою:

NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

Вважається, що сигнальна пептидаза клітини та сигнальна пептидаза пептиду, відповідальні за відщиплення N-кінцевої третини поліпротеїну (C-E1-E2-p7) від неструктурних білків (NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B). NS2-NS3 протеаза сприяє першому цис-відщипленню за NS2-NS3 сайтом. NS3-NS4A протеаза сприяє другому цис-відщипленню за місцем приєднання NS3-NS4A. Комплекс NS3-NS4A потім відщиплюється за 3 нижчерозташованими сайтами і в такий спосіб відділяються інші неструктурні білки. Відповідне виро-

блення поліпротеїну, як стверджують, є необхідною передумовою утворення активного комплексу HCV реплікази.

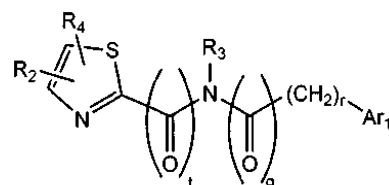
Після розщеплення поліпротеїну утворюється комплекс реплікази, який містить, принаймні, NS3-NS5B неструктурні білки. Комплекс реплікази ендоплазматичний і мембранозв'язаний. Основні ферментативні функції в комплексі реплікази здійснюють протеаза серину та хеликаза NTPази в NS3, а також РНК-залежна полімераза РНК в NS5B. У процесі реплікації РНК утворюється комплементарна копія ланцюжка геномної РНК зі зворотним напрямком. Ця копія ланцюжка зі зворотним напрямком використовується як матриця для синтезу додаткових геномних РНК із прямим напрямком ланцюжка, які можуть брати участь у трансляції, реплікації, упакуванні або їхніх комбінаціях для відтворення вірусу. Утворення функціонального комплексу реплікази описується як частина механізму реплікації HCV. Матеріали заявки A&P 18477.047 "Фармацевтичні композиції та методи інгібування реплікації HCV" (автор Мінгджун Хуанг), зареєстрованої 11 квітня 2005 року, включені тут повністю як посилання, пов'язане з утворенням комплексу реплікази.

Незважаючи на те, що відомі з рівня техніки інгібітори HCV цілком можуть бути застосованими за їхнім призначенням, існує необхідність створення додаткових інгібіторів HCV. Крім того, існує необхідність створення нових методів лікування HCV-інфікованих хворих. Таким чином, існує необхідність у розробці, характеристиці та оптимізації молекул для створення ліків від гепатиту С. Відповідно, метою даного винаходу є створення таких препаратів, композицій і методів лікування.

Сутність винаходу

Відповідно до даного винаходу, сполуки, які інгібують реплікацію вірусу гепатиту С, були ідентифіковані та описані способи їхнього застосування.

Відмінною рисою даного винаходу є те, що в ньому пропонуються сполуки Формули I та її фармацевтично прийнятні солі, які є ефективними для інгібування реплікації вірусу гепатиту С і лікування вірусної інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С. Відповідно до цієї відмінної риси винахід включає сполуки Формули I



Формула I

та їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, у якій змінні Ar₁, R₂, R₃, R₄, q, r, і t визначені нижче.

Ar₁ є фторенілом, або Ar₁ є фенілом, нафтілом, 5- або 6-членною моноциклічною гетероари-

льною групою або 9- або 10-членною, бициклічною гетероарильною групою, у якій Ar_1 заміщений R і R_1 .

R відсутній, або є одним, або більше замісником, незалежно обраним із групи, яка складається з галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси.

R_1 є одним або двома замісниками незалежно обраними з поміж (a) і (b), де (a) є галогеном, гідроксильом, аміно, ціано, нітро, $-COOH$, $-SO_2NH_2$ C_1 - C_2 галогеналкілом і C_1 - C_2 галогеналкокси та (b) є C_1 - C_{10} алкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, C_2 - C_{10} алканоліом, C_2 - C_{10} алкіловим ефіром, C_1 - C_{10} алкокси, моно- або ди- C_1 - C_{10} алкілкарбоксамідом або групою $-YZ$.

Y представляє зв'язок, або Y є C_1 - C_{10} алкілом, C_2 - C_{10} алкенілом або C_2 - C_{10} алкінілом, кожний не обов'язково має 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах алкільного, алкенільного або алкінільного ланцюга.

Z є воденем, C_3 - C_7 циклоалкілом, C_3 - C_7 циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтілом, інданілом, $(C_3$ - C_7 циклоалкілом) C_0 - C_{10} алкокси або 5- або 6-членним гетероариліом, який містить 1, 2, 3, або 4 гетероатоми, незалежно обрані з поміж N, O та S, у якому кожний (b) заміщений 0, або одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси;

Будь-які R і R_1 , ковалентно зв'язані із суміжними атомами вуглецю, можуть бути приєднані з утворенням ароматичної або частково насиченої карбоциклічної системи, яка складається з 1 або 2 кілець, кожне з яких має 5 або 6 атомів вуглецю.

R_2 є галогеном, $-COOH$, $-CONH_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHC(O)OH$ чи аміно, або

R_2 є $-CH_2R_a$, $-NH-S(O)_2R_a$, $-CH_2-NH-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2R_a$, $-C(O)-NH-R_a$, $-C(O)-NH-CH_2R_a$, $-NH-C(O)-R_a$, $-NH-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_a$, $-C(O)-O-R_b$, $-OR_a$, $-C(O)-R_a$, або $-C(O)-R_b$, кожний з яких не заміщений жодним, або лише одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж (c), (d) і (e), або

R_2 є C_1 - C_6 алкілом, фенілом, 5- або 6-членним гетероариліом, фенілом, злитим з 5- або 6-членним циклоалкіліним або гетероциклоалкіліним кільцем або біциклічним 10-членним гетероариліом, кожний з яких не заміщений жодним, або лише одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж (c), (d), і (e); де

(c) є галогеном, гідроксильом, оксо, ціано, аміно, нітро, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)NH_2$, C_1 - C_2 галогеналкілом та C_1 - C_2 галогеналкокси,

(d) є C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкокси, C_2 - C_4 алкенілом, моно- і ди- C_1 - C_6 алкіламіно, моно- і ди- $(C_1$ - C_4 алкіл)карбоксамідом, моно- або ди- $(C_1$ - C_4 алкіл)сульфонамідом, C_1 - C_4 алкіловим ефіром, кожний з яких не заміщений жодним, або лише одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж оксо, галогену, гідроксилу, оксо, ціано, аміно, нітро, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)NH_2$, C_1 - C_4 алкокси, моно- і ди- C_1 - C_6 алкіламіно, моно- і ди- $(C_1$ - C_4 алкіл)карбоксамідом, моно- або

ди- $(C_1$ - C_4 алкіл)сульфонамідом, C_1 - C_4 алкілового ефіру, C_1 - C_2 галогеналкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси; і

(e) є $(C_3$ - C_7 циклоалкіл) C_0 - C_4 алкілом, (гетероциклоалкіл) C_0 - C_4 алкілом, (феніл) C_0 - C_4 алкілом, кожний з яких заміщений оксо, галогеном, гідроксильом, оксо, ціано, аміно, нітро, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)NH_2$, C_1 - C_2 галогеналкілом та C_1 - C_2 галогеналкокси.

R_2 і R_4 разом з атомами вуглецю тіазольного кільця, до якого вони приєднані, утворюють C_5 - C_7 карбоциклічне кільце, яке є ароматичним або частково ненасиченим;

R_3 є воденем, C_1 - C_4 алкілом або $-C(O)-R_d$.

R_4 є воденем, галогеном, гідроксильом, аміно, ціано, нітро, C_1 - C_2 алкілом, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкілом, C_1 - C_2 галогеналкокси або фенілом; або R_4 разом з R_2 , утворюють кільце;

R_a незалежно обраний у кожному випадку з поміж: гетероциклоалкілу, фенілу, і 5- і 6-членного гетероариліу, кожний з яких не заміщений жодним, або лише одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж галогену, гідроксилу, аміно, ціано, C_1 - C_4 алкілу та C_1 - C_4 алкокси.

R_b є C_1 - C_6 алкілом, у якому алкіл необов'язково заміщений галогеном, гідроксильом, $-C(O)OH$, фенілом або 4- $(NH_2S(O)_2)$ -фенілом.

R_d є C_1 - C_6 алкілом, фенілом або 6-членним гетероариліом; r дорівнює 0, 1 або 2; q дорівнює 0 або 1; t дорівнює 0 або 1; і q і t одночасно не рівні 1.

Іншою відмінною рисою даного винаходу є розкриття фармацевтичних композицій, які містять зазначені вище сполуки.

Ще однією, відмінною рисою даного винаходу є розкриття методів інгібування реплікації вірусу гепатиту C із застосуванням зазначених сполук.

Ще однією, відмінною рисою даного винаходу є розкриття методів лікування або профілактики вірусної інфекції гепатиту C.

Ще однією, відмінною рисою даного винаходу є розкриття методу лікування або профілактики вірусу гепатиту C у пацієнтів, які цього потребують, причому зазначений метод передбачає введення пацієнтові певної дози сполуки формули (I), а також сполук формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) та (I-g) або фармацевтично прийнятної солі, гідрату, проліків або його метаболіту, за допомогою яких викликають або запобігають інфекції, яка викликається вірусом гепатиту C. Сполуки формули I можуть бути введені пацієнтові окремо або у поєднанні з одним або більшою кількістю інших активних компонентів таких, як один або більше інших антивірусних засобів.

Ці та інші відмінні риси винаходу будуть більш ясно зрозумілі з нижченаведеного докладного опису, прикладів і формули винаходу.

Докладний опис винаходу

Термінологія

Перш ніж докладно викласти винахід варто визначитися з тими термінами, які будуть використовуватися. Сполуки запропоновані даним винаходом описані у відповідності зі стандартною номенклатурою. Якщо не визначено інакше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються тут, мають те ж саме значення, як звичайно розу-

міється фахівцем у даній галузі техніки, до якої цей винахід відноситься.

Формула I охоплює всі її підформули. Наприклад, Формула I охоплює сполуки Формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) і (I-i) та їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати, поліморфи та інше.

Термін Формула I відноситься до всіх сполук, які задовольняють Формулі I, у тому числі будь-які енантіомери, рацемати та стереоізомери, а також всі фармацевтично прийнятні солі таких сполук. Фраза "сполуки Формули I" відноситься до всіх форм таких сполук, включаючи солі та гідрати, якщо це не суперечить контексту, у якому ця фраза використовується.

Слова "один з" і "який-небудь" (англ. a, an) не позначають обмеження кількості, а позначають присутність, принаймні, одного згаданого елемента. Слово "або" позначає "та/або". Слова "який містить", "який має", "який охоплює" і "який утримує" треба розуміти як необмежуючі терміни (тобто, які позначають "які включають, але не обмежені перерахованими"). Перерахування діапазонів значень служить лише як зручний спосіб згадування кожного окремого значення в межах цього діапазону, якщо не зазначено інакше, і кожне окреме значення включене в опис винаходу, як згадане індивідуально. Крайні точки всіх діапазонів включаються в діапазон і можуть використовуватися в будь-яких сполученнях. Всі описані тут способи можуть застосовуватися в будь-якому зручному порядку, якщо не зазначено інакше і якщо це явно не суперечить контексту. Використання будь-якого одного з прикладів або всіх прикладів, або термінології прикладів (наприклад, «такий, як»), призначено лише для кращої ілюстрації винаходу та не має на меті обмежити об'єму застосування винаходу, якщо не заявлено інакше. Жодне формулювання в описі винаходу не повинне бути інтерпретоване як таке, що вказує на який-небудь не заявлений елемент як на істотний для втілення даного винаходу. Якщо не визначено інакше, використані тут технічні та наукові терміни мають те ж значення, що й загальноприйняте, і яке є зрозумілим для фахівця з даної галузі, до якого відноситься даний винахід.

У деяких випадках сполуки Формули I можуть містити один або більше асиметричних елементів, таких як стереогенні центри, включаючи хіральні центри, стереогенні осі тощо, наприклад, асиметричні атоми вуглецю, так що сполуки можуть існувати в різних стереоізомерних формах. Ці сполуки можуть бути, наприклад, рацематами або оптично активними формами. Для сполук із двома або більше асиметричними елементами це можуть бути додатково суміші діастереомерів. Для сполук, які мають асиметричні центри, це означає, що сюди входять всі оптичні ізомери і їхні суміші. Крім того, сполуки з подвійними зв'язками вуглець-вуглець можуть існувати в Z- та E-формах; всі ізомерні форми цих сполук включені до даного винаходу.

Термін "хіральний" відноситься до молекул, які мають властивість неспівпадиння дзеркальних зображень у пари компонентів.

Термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають однакову хімічну будову, але відрізня-

ються просторовим розташуванням атомів або груп.

Термін "діастереомер" відноситься до стереоізомера із двома або більше центрами хіральності та молекули яких не є дзеркальним зображенням одна одної. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, температуру плавлення, точки кипіння, спектральні властивості та реакційні здатності. Суміші діастереомерів можуть розділятися аналітичними методами з високою розрізняючою здатністю такими, як електрофорез, кристалізація в присутності роздільного реагенту або хроматографія, із застосуванням наприклад, хіральної ВЕРХ колонки.

Термін "енантіомери" відноситься до двох стереоізомерів однієї сполуки, які представляють собою дзеркальні зображення, що не співпадають, один одного.

Сtereoхімічні визначення та умовні позначки, використані тут, відповідають термінології S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони можуть повертати площину лінійно-поляризованого світла. При описі оптично активних сполук префікси D та L або R і S використовують для позначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хірального центру(ів). Префікси d і l або (+) та (-) використовують для позначення знака повороту лінійно-поляризованого світла сполукою; (-) або l означає, що сполука є лівообертальною. Сполука із префіксом (+) або d є правообертальною. Для певної хімічної структури ці стереоізомери ідентичні за винятком того, що вони є дзеркальним зображенням одна одної. Який-небудь конкретний стереоізомер може також розглядатися як енантіомер, і суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів 50:50 розглядається як рацемічна суміш або рацемат у випадках відсутності стереоселективності або стереоспецифічності в хімічній реакції або процесі. Терміни "рацемічна суміш" та "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерів, позбавлених оптичних властивостей.

Якщо сполука існує в різних таутомерних формах, винахід не обмежений якими-небудь певними таутомерами, а охоплює всі таутомерні форми.

Обсяг винаходу охоплює сполуки Формули I, які мають всі можливі ізотопи атомів, які зустрічаються в сполуках. Ізотопи зазначені для тих атомів, які мають той же атомний номер, але різні масові числа. На загальному прикладі та без обмеження, ізотопи водню позначені як тритій та дейтерій, а ізотопи вуглецю позначені як ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C .

Деякі сполуки описані тут загальною формулою, яка містить змінні, наприклад, R, R₁, R₂, R₃, R₄, t, q та r. Якщо не зазначено інакше, кожна змінна у Формулі I визначається незалежно від інших змінних. Таким чином, якщо група розглядається як, наприклад, 0-2 R*-заміщена, то дана група може бути заміщена до двох R*-групами та R* у кожному випадку вибирається незалежно від ви-

значення R*. Також сполучення замісників та/або змінних припустимі тільки, якщо такі сполучення дають у результаті стійкі сполуки.

Термін "заміщений" означає тут, що будь-який один або більше воднів даного атома або групи заміщений на вибір із зазначеної групи за умови, що основна валентність даного атома не перевищена. Коли замісник представляє собою оксо (тобто, =O), тоді 2 водні цього атома замінені. Коли ароматичні частини заміщені оксогрупою, ароматичне кільце замінене відповідним частково ненасиченим кільцем. Наприклад, оксо-заміщена піридилгрупа є піридоном. Сполучення замісників та/або змінних припустимі тільки, якщо такі сполучення призводять до утворення стійких сполук або корисних синтетичних інтермедіатів. Під стійкою сполукою або структурою розуміють сполуку, яка є досить стійкою, щоб її можна було виділити з реакційної суміші та використовувати в складі якогонебудь активного терапевтичного засобу.

Тире ("-"), яке знаходиться не між двома буквами або символами, вказує на місце приєднання замісника. Наприклад, $-(CH_2)C_3-C_8$ циклоалкіл приєднаний через вуглець метиленової (CH_2) групи.

"Алканойл" означає алкільну групу, як визначено тут, приєднану через кето ($-(C=O)-$)місток. Алканойльні групи мають зазначене число атомів вуглецю, причому вуглець кетогрупи включений у пронумеровані атоми вуглецю. Наприклад, C_2 алканойльна група представляє собою ацетильну групу, яка має формулу $CH_3(C=O)-$.

Термін "алкіл", який використовується тут відноситься до граничних аліфатичних вуглеводневих груп як з розгалуженим, так і з нерозгалуженим ланцюгом, які мають певне число атомів вуглецю, зазвичай від 1 до близько 18 атомів вуглецю, хоча в деяких варіантах здійснення винаходу кращими є алкільні групи, які мають 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 або 1-2 атомів вуглецю.

Термін "алкеніл", як він використовується тут, відноситься до нерозгалужених і розгалужених вуглеводневих ланцюгів, які містять один або більше неграничних зв'язків вуглець-вуглець, які можуть перебувати у будь-якому стійкому положенні уздовж ланцюга. Алкенільні групи, описані тут, звичайно мають 2-12 атомів вуглецю. Кращими алкенільними групами є нижчі алкенільні групи, такі алкенільні групи, які мають 2-8 атомів вуглецю, наприклад, C_2-C_8 , C_2-C_6 , та C_2-C_4 алкенільні групи. Прикладами алкенільних груп є вініл-, пропеніл-, і бутеніл-групи.

Термін "алкініл" як він використовується тут, відноситься до нерозгалужених або розгалужених вуглеводневих ланцюгів, які містять один або більше потрійних зв'язків вуглець-вуглець, які можуть зустрічатися в будь-якому стійкому положенні уздовж ланцюга, такі, як етиніл та пропиніл. Алкінільні групи, описані тут, звичайно містять від 2 до близько 12 атомів вуглецю. Кращими алкінільними групами є нижчі алкінільні групи, які мають від 2 до близько 8 атомів вуглецю, наприклад, C_2-C_{10} , C_2-C_6 , та C_2-C_4 алкінільні групи.

Термін "алкілефір" означає алкільну групу, як визначено тут, приєднану через складноефірний зв'язок. Складноефірний зв'язок може мати будь-

яку орієнтацію, наприклад, група формули $-O(C=O)$ алкіл або група формули $-(C=O)O$ -алкіл.

Термін "алкокси" означає алкільну групу, як визначено вище, із зазначеним числом атомів вуглецю, приєднану через кисневий місток ($-O-$). Приклади алкокси включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, 2-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси, ізопентокси, неопентокси, н-гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси та 3-метилпентокси C_4-C_{10} алкокси групи.

Термін "арил", як він використовується тут, включає радикали ароматичної групи, отриманої видаленням одного водневого атома від одиночного атома вуглецю вихідної системи ароматичного кільця та того що містить тільки вуглець в ароматичному кільці або кільцях. Ароматичні кільця мають $4n+2p$ електрони в циклічному розташуванні. Такі ароматичні групи можуть бути додатково заміщені вуглецевими або не-вуглецевими атомами або групами. Типові арильні групи містять 1 або 2 окремі, злиті або бічні кільця (підвішені) з від 6 до близько 12 кільцевих атомів, без гетероатомів як кільцевих членів. Де позначено, арильні групи можуть бути заміщені. Таке заміщення може включати сполуку з 7-членною насиченою циклічною групою, яка необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно обрані з N, O, і S, з утворенням, наприклад, 3,4-метилен-діокси-фенільної групи. Арильні групи включають, наприклад, феніл, нафтил, включаючи 1-нафтил і 2 нафтил і бі-феніл.

"Карбоциклічне кільце" може мати 1-3 злитих, бічних або спіро кілець, які містять тільки вуглецеві члени кільця. Як правило, карбоциклічне кільце містить від 3 до 8 кільцевих членів (кільця, які мають від 4 або 5 до 7 кільцевих членів, розглянуті в деяких варіантах здійснення) і вуглецеві кільця, що містять злиті, бічні або спіро кільця звичайно містять від 9 до 14 кільцевих членів. Якщо не визначено інакше, вуглецеве кільце може бути циклоалкільною групою (тобто, кожне кільце є насиченим), частково насиченою групою або арильною групою (тобто, щонайменше, одне кільце в межах групи є ароматичним). Карбоциклічна група звичайно може бути зв'язана через будь-яке кільце або атом замісника за умови, що утворюється стабільна сполука. Коли зазначені карбоциклічні групи такі, як 7-членні або 7-членні групи можуть бути заміщені. Типові ароматичні вуглецеві кільця представляють собою феніл, нафтил і біфеніл. У деяких варіантах здійснення кращими вуглецевими кільцями є вуглецеві кільця, які мають одиночне кільце таке, як феніл і 3-7- членні циклоалкільні групи.

"Циклоалкіл", як цей термін використовується тут, включає моноциклічну граничну углеводневу кільцеву групу, яка містить певне число атомів вуглецю. Моноциклічні циклоалкільні групи звичайно мають від 3 до близько 8 атомів вуглецю у кільці або від 3 до близько 7 атомів вуглецю у кільці. Прикладами циклоалкільних груп можуть бути циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

У терміні "(циклоалкіл)алкіл", циклоалкіл і алкіл представляють, як визначено вище, місце приєднання алкільної групи. Цей термін охоплює без обмежень циклопропілметил, циклогептилметил і

циклогексилметил. "(Циклоалкіл) C_0 - C_2 алкіл" вказує на циклоалкілну групу, яка прямо приєднана через простий ковалентний зв'язок (тобто (циклоалкіл) C_0 алкіл) або приєднана через алкілну групу, яка містить від 1 до близько 2 атомів вуглецю. Аналогічно для терміна "(циклоалкіл)алкокси", циклоалкіл і алкокси представляють, як визначено вище, місце приєднання кисню алкокси. "(Циклоалкіл) C_0 алкокси є циклоалкільною групою, яка приєднана через кисневу сполучну ланку.

Термін "моно- та/або ди-алкілкарбоксамід", як він використовується тут, охоплює групи формули (алкілі)-NH-(C=O)- і (алкілі) (алкіл₂)-N-(C=O)-, у яких алкіл₁ і алкіл₂ групи є незалежно обраними алкільними групами, як визначено вище, які містять певне число атомів вуглецю.

Термін "галогеналкіл", як він використовується тут, позначає алкільні групи, як з розгалуженими, так і з нерозгалуженими ланцюгами, які містять певне число атомів вуглецю, заміщених 1 або більше атомами галогену, звичайно до максимального припустимого числа атомів галогену. Приклади галогеналкілів включають без обмежень трифторметил, дифторметил, 2-фторетил і пентафторетил.

"Галогеналкокси" позначає галогеналкілну групу, як визначено вище, приєднану через кисневий місток.

Термін "галоген", як він використовується тут, охоплює фтор, хлор, бром, та йод. У контексті даного винаходу замісник може бути галогеном або може бути заміщений галогеном.

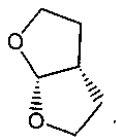
Термін "гетероарил", як він використовується тут, включає арильну групу, у якій один або більше атомів вуглецю був заміщений іншим атомом. Наприклад, в одному варіанті здійснення, "гетероарил" включає арильну групу, як визначено тут, у якій один або більше атомів вуглецю був заміщений киснем, азотом або сіркою. Гетероарил включає стабільні 7-членні моноциклічні ароматичні кільця, які містять від 1 до 4 або переважно від 1 до 2 гетероатомів, обраних з поміж N, O та S, причому ті атоми кільця, що залишилися, є вуглецями. Гетероарил також включає стабільні біциклічні або трициклічні системи, які містять, щонайменше, одне 7-членне ароматичне кільце, що містить від 1 до 3 або переважно від 1 до 2 гетероатомів, обраних з поміж N, O та S, причому ті атоми кільця, які залишилися, є вуглецями. Коли загальна кількість атомів S і O у гетероарильній групі перевищує 1, ці гетероатоми не є суміжними один з одним. Бажано, щоб загальна кількість атомів S і O у гетероарильній групі була не більшою, ніж 2. Ще краще, коли загальна кількість атомів S і O в ароматичному гетероциклі не є більшою, ніж 1.

Термін "гетероциклоалкіл" включає ненасичену моноциклічну групу, яка містить від 1 до близько 3 гетероатомів, обраних з поміж N, O і S, причому ті атоми кільця, які залишилися, є вуглецями, або граничну біциклічну кільцеву систему, що має, щонайменше, один N, O або S атом кільця, причому ті атоми кільця, які залишилися, є вуглецями. Моноциклічні гетероциклоалкільні групи містять від 4 до близько 8 атомів кільця але зазвичай мають від 5 до 7 атомів кільця. Перелік прикладів

гетероциклоалкільних груп включає групи морфолініл, піперазиніл, піперидиніл і піролідиніл.

Термін "гетероцикл", як він використовується тут, включає як приклад та без обмежень гетероцикли, описані в Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), особливо Глави 1, 3, 4, 6, 7 і 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), зокрема Том 13, 14, 16, 19, і 28; і J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В одному певному варіанті здійснення винаходу "гетероцикл" включає "циклічний алкіл" як визначено тут, у якому один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) атомів вуглецю були заміщені гетероатомом (наприклад, O, N або S).

Приклади гетероциклів включають, наприклад, та без обмежень піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тіазоліл, тетрагідротіофеніл, сірка окислена тетрагідротіофеніл, піримідиніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафтале-ніл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідрохінолініл, азоциніл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H,6H-1,5,2-дитіазиніл, тієніл, тіантреніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксентеніл, феноксантиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, оксіндоліл, бензоксазолініл, ізатіноіл, і біс-тетрагідрофураніл:



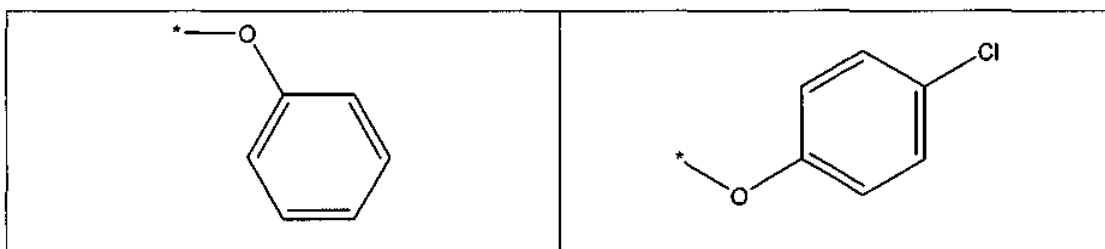
Як приклад та без обмежень, вуглецево-зв'язанні гетероцикли зв'язані в положенні 2, 3 або 4 піридину, у положенні 3 або 4 піридазина, положенні 2, 4, або 5 піримідину, у положенні 2 або 3 піразина, у положенні 2 або 3 фурану, тетрагідрофурану, тіофена, пірола або піролідина, у положенні 2, 4, або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, положенні 3, 4, або 5 ізоксазолу, піразолу, або ізотіазолу, положенні 2 або 3 азетидину, положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7, або 8 хіноліні або положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7, або 8 ізохіноліну. Ще більш характерно, вуглицевозв'язанні гетероцикли включають 2-піридиніл, 3-піриділ, 4-піриділ, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 2-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл.

Як приклад та без обмежень азот-зв'язані гетероцикли зв'язані в положенні 1 азиридину, азе-тидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1Н-індазолу, у положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, у положенні 4 морфоліну та положенні 9 карбазолу або β -карболіну. Ще більш характерно, азотзв'язанні гетероцикли включають 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл і 1-піперидиніл.

Термін "моно- та/або ди-алкіламіно", як він використовується тут, включає вторинні або третинні алкільні аміногрупи, у яких алкільні групи, як визначено вище, містять зазначене число атомів вуглецю. Місце приєднання алкіламіногрупи знаходиться на азоті. Алкільні групи вибирають незалежно. Перелік прикладів моно- і ди-

алкіламіногруп включає етіламіно, диметиламіно та метил-пропіл-аміно. "Моно- та/або диалкіламіноалкіл" групи є моно- та/або ди-алкіламіно групами, приєднаними через алкільний лінкер, який має певне число атомів вуглецю, наприклад, диметиламіноетильна група. Третинні амінозамісники можуть бути позначені номенклатурою у формі N-R-N-R', указуючи, що групи R і R' обидві приєднані до одиночного атома азоту.

"Фенокси" означає кон'югат основи фенільного спирту. "(Феніл)алкіл" є фенільною групою, ковалентно пов'язаною з алкільним радикалом, як це описано вище. Аналогічно "(феніл)алкокси" відноситься до фенільної групи, ковалентно зв'язаної з алкоксирадикалом, як це описано вище. Без обмежень типові феноксирадикали включають:



Термін "лікування" або "обробка" у тій мірі, наскільки це відноситься до захворювання або стану, включає профілактику захворювання або стану, інгібування захворювання або стану, усунення захворювання або стану й/або полегшення одного або більше симптомів захворювання або стану.

"Фармацевтично прийнятні солі" включають похідні розкритих сполук, у яких вихідна сполука змінюється, утворюючи нетоксичні кислотні або основні їхні солі, а також відноситься до фармацевтично прийнятих сольватів таких сполук і таких солей. Перелік прикладів фармацевтично прийнятих солей включає без обмежень мінеральні або органічні кислотні солі основних залишків таких, як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків таких, як карбонові кислоти; тощо. Фармацевтично прийнятні солі включають загальноприйняті нетоксичні солі та солі четвертинного амонію, наприклад, нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, загальноприйняті неорганічні кислотні солі включають солі, отримані з неорганічних кислот таких, як соляна, бромистоводнева, сірчана, сульфамінна, фосфорна, азотна та т.п.; і солі, отримані з органічних кислот таких, як оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, пальмітинова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глютамінова, бензойна, саліцилова, метилсульфонова, азуленова, безіленова, сульфанілова, 2-ацетоксибензойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфоновна, щавлева, ізетинова, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, де $n = 0-4$, тощо. Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть синтезуватися з вихідної сполуки, основної або кислотної частини, загальноприйнятими хімічними способами. Зазвичай такі солі можуть бути приготовлені за допомогою реак-

ції вільних кислотних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи (такої, як Na, Ca, Mg або K гідроксид, карбонат, бікарбонат або їм подібні), або реакцією вільних основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно проводяться у воді або в органічному розчиннику, або в їхній суміші. Звичайно застосовують такі неводні середовища, як простий ефір, етілацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітріл. Списки додаткових відповідних солей можуть бути знайдені, наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

Термін "фармацевтично прийнятний наповнювач" відноситься до наповнювача, який може використовуватися для введення фармацевтичного засобу, зокрема такого, як сполуки запропоновані даним винаходом. Термін відноситься до будь-якого фармацевтичного наповнювача, який може вводиться не викликаючи токсичності. Фармацевтично прийнятні наповнювачі визначають, зокрема, приймаючи до уваги конкретну композицію, яка вводиться, також приймаючи до уваги конкретний використаний спосіб введення композиції. Відповідно, існує широке різноманіття відповідних фармацевтичних сполук запропонованих даним винаходом. Рецептури можуть бути підготовлені відповідно до будь-яких зі способів, відомих в галузі фармацевтики. Наприклад, приклади методів і рецептур можуть бути виявлені в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). У кращому аспекті втілення даного винаходу, запропоновані сполуки готують рутинним способом з урахуванням виду активних інгредієнтів, наприклад, змішуючи сполуки запропоновані винаходом з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями або з ними

гену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси;

будь-які R і R_1 , які є ковалентно зв'язаними із суміжними атомами вуглецю, можуть бути з'єднані, утворюючи ароматичну або частково насичену карбоциклічну кільцеву систему, яка має 1 або 2 кільця, кожне з яких містить 5 або 6 атомів вуглецю;

R_2 є галогеном, $-COOH$, $-CONH_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHC(O)OH$ або аміно;

або R_2 є $-CH_2R_a$, $-NH-S(O)_2R_a$, $-CH_2-NH-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2R_a$, $-C(O)-NH-R_a$, $-C(O)-NH-CH_2R_a$, $-NH-C(O)-R_a$, $-NH-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_a$, $-C(O)-O-R_b$, $-OR_a$, $-C(O)-R_a$ або $-C(O)-R_b$, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж (c), (d) і (e);

або R_2 є C_1 - C_6 алкілом, фенілом, 6-членним гетероариллом, фенілом, злитим з 5 або 6-членним циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем, або біциклічним 10-членним гетероариллом, кожний яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж (c), (d) і (e);

(c) є галогеном, гідроксидом, оксо, ціано, аміно, нітро, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)NH_2$, C_1 - C_2 галогеналкілом та C_1 - C_2 галогеналкокси,

d) є C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкокси, C_2 - C_4 алкенілом, моно- і ди- C_1 - C_6 алкіламіно, моно- і ди- $(C_1$ - C_4 алкіл)карбоксамідом, моно- або ди- $(C_1$ - C_4 алкіл)сульфонамідом, C_1 - C_4 алкілефіром, кожний з яких заміщений 0, або одним, або більше замісниками, незалежно обраними з оксо, галогену, гідроксилу, оксо, ціано, аміно, нітро, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)NH_2$, C_1 - C_4 алкокси, моно- і ди- C_1 - C_6 алкіламіно, моно- і ди- $(C_1$ - C_4 алкіл)карбоксаміду, моно- або ди- $(C_1$ - C_4 алкіл)сульфонаміду, C_1 - C_4 алкілефіру, C_1 - C_2 галогеноалкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси,

(e) є $(C_3$ - C_7 циклоалкіл) C_0 - C_4 алкілом, (гетероциклоалкіл) C_0 - C_4 алкілом, (феніл) C_0 - C_4 алкілом, кожний з яких заміщений оксо, галогеном, гідроксидом, оксо, ціано, аміно, нітро, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)NH_2$, C_1 - C_2 галогеналкілом і C_1 - C_2 галогеналкокси;

R_2 і R_4 , узяті разом з атомами вуглецю кільця тіазолу, до якого вони приєднані, можуть утворювати C_5 - C_7 карбоциклічне кільце, яке є ароматичним або частково ненасиченим;

R_3 є воднем, C_1 - C_4 алкілом або $-C(O)-R_d$.

R_4 є воднем, галогеном, гідроксидом, аміно, ціано, нітро, C_1 - C_2 алкілом, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеноалкілом, C_1 - C_2 галогеналкокси або фенілом; або R_4 разом з R_2 утворює кільце;

R_a є гетероциклоалкілом, фенілом або 6-членним гетероариллом, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників незалежно обраними з поміж галогену, гідроксилу, аміно, ціано, C_1 - C_4 алкілу та C_1 - C_4 алкокси.

R_b є C_1 - C_6 алкілом, у якому алкіл необов'язково заміщений галогеном, гідроксидом, $-C(O)OH$, фенілом, або 4- $(NH_2S(O)_2)$ -фенілом.

R_d є C_1 - C_6 алкілом, фенілом або 5- 6-членним гетероариллом;

і g дорівнює 0, 1 або 2.

q дорівнює 0 або 1;

t дорівнює 0 або 1; та q і t одночасно не дорівнюють 1;

де виконується, щонайменше, одна з наступних умов:

(i) R_4 не є воднем; або

(ii) щонайменше, один R_1 є галогеном, незаміщеним алкілом, незаміщеним алкокси, аміно, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, незаміщеним алканоліом, незаміщеним алкілефіром або $-S(O)_2NH$ (гетероариллом); або

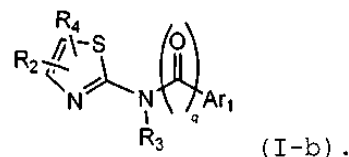
(iii) R_2 не є арилом або гетероариллом; або

(iv) R_2 є арилом або гетероариллом, заміщеним, щонайменше, однією групою, відмінною від галогену, незаміщеного алкілу, незаміщеного алкокси, аміно, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, незаміщеного алканоліу, незаміщеного алкілефіру або $-S(O)_2NH$ (гетероарилу).

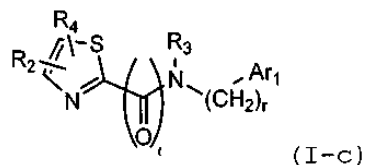
Винахід пропонує сполуки, солі та гідрати Формули I-a, для якої виконуються одна або більше наступних умов. Винахід пропонує сполуки Формули I, у якій змінні Ar_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , t , q мають комбінації, сформульовані нижче для цих змінних, які приводять до утворення стабільної сполуки.

t , q і g Змінні

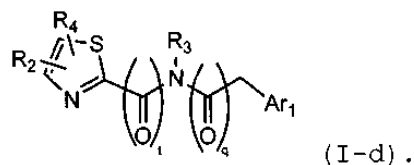
(a) t дорівнює 0, наприклад, винахід пропонує сполуки та солі Формули (I-b).



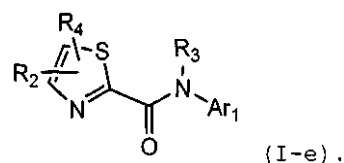
(b) q дорівнює 0, наприклад, винахід пропонує сполуки, солі та гідрати Формули (I-c).



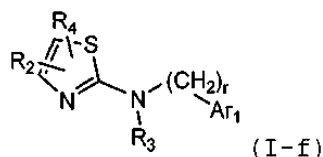
(c) g дорівнює 0, тобто винахід пропонує сполуки та солі Формули (I-d).



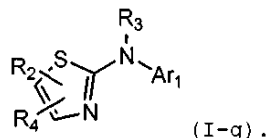
(d) g дорівнює 0 і t дорівнює 1, тобто винахід пропонує сполуки та солі Формули (I-e)



(e) t і q дорівнюють 0 і r дорівнює 1 або 2, наприклад, винахід пропонує сполуки та солі Формули (I-f).



(f) t , q , і r усі дорівнюють 0, наприклад, винахід пропонує сполуки та солі Формули (I-g).



Ar_1 змінна

(a) Ar_1 є фенілом, заміщеним R і R_1 .

(b) Ar_1 є піридиллом, заміщеним R і R_1 .

(c) Ar_1 є фенілом, піридиллом, бензофуранілом, бензімідазолілом, бензотіазолілом, фуранілом, імідазолілом, ізоксазолілом, піролілом, тієнілом, тіазолілом або тетрагідроізохінолініном, кожний з яких заміщений R і R_1 .

(d) Ar_1 є фторенилом.

(e) Ar_1 є фенілом або піридиллом, кожний з яких заміщений R і R_1 ; і t , q , і r усі дорівнюють 0.

(f) t і q обидва дорівнюють 0 і r дорівнює 0 або 1; і

Ar_1 є фенілом, нафтилом, 5- або 6-членною моноциклічною гетероарильною групою або 9- або 10-членною біциклічною гетероарильною групою, де Ar_1 заміщений R і R_1 .

R відсутній, або є одним, або більше замісником, незалежно обраним з поміж галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси.

R_1 є одним або двома замісниками, незалежно обраними з поміж (a) і (b); (a) є галогеном, гідроксиллом, аміно, ціано, нітро, $-COOH$, $-SO_2NH_2$ C_1 - C_2 галогеналкілом і C_1 - C_2 галогеналкокси та (b) C_1 - C_{10} алкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, C_2 - C_{10} алканолілом, C_2 - C_{10} алкілефіром, C_1 - C_{10} алкокси, моно- або ди- C_1 - C_{10} алкілкарбоксамідом або групою $-YZ$,

де Y представляє зв'язок або Y є C_1 - C_{10} алкілом, C_2 - C_{10} алкенілом або C_2 - C_{10} алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і Z є воднем, C_3 - C_7 циклоалкілом, C_3 - C_7 циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, $(C_3$ - C_7 циклоалкіл) C_0 - C_{10} алкокси або 6-членим гетероариллом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обраних з поміж N, O і S, де кожний (b) не є воднем не заміщений жодним, або заміщений одним, або більше замісниками, незалежно обраними з поміж: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_2 галогеноалкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси.

Для деяких сполук цього варіанта здійснення Ar_1 є фенілом або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R_1 у мета-положенні.

У деяких інших сполуках цього варіанта здійснення Ar_1 є фенілом або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R_1 у пара-положенні.

(g) Ar_1 є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною незалежно обраними R_1 замісниками в мета- і пара-положеннях.

(h) Ar_1 є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною незалежно обраними R_1 замісниками в мета- і пара-положеннях і R відсутній.

(i) Ar_1 є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R_1 замісником у мета- або у пара-положеннях; та, щонайменше, один R_1 є C_4 - C_{10} алкілом, C_4 - C_{10} алкенілом, C_4 - C_{10} алкінілом, C_4 - C_{10} алканолілом, C_4 - C_{10} алкілефіром, C_4 - C_{10} алкокси, моно- або ди- C_4 - C_{10} алкілкарбоксамідом або групою $-YZ$, де Y представляє зв'язок або Y є C_4 - C_{10} алкілом, C_4 - C_{10} алкенілом або C_4 - C_{10} алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і Z є воднем, C_3 - C_7 циклоалкілом, C_3 - C_7 циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, $(C_3$ - C_7 циклоалкіл) C_0 - C_{10} алкокси або 6-членим гетероариллом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обраних з поміж N, O і S, де кожний (b) не є воднем не заміщений жодним, або заміщений одним, або більше замісниками, незалежно обраними з поміж: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_2 галогеноалкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси.

У деяких сполуках цього варіанта здійснення другий R_1 є галогеном, трифторметилом або трифторметоксис.

(j) Ar_1 є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R_1 замісниками або в мета- і пара-положеннях; і один R_1 є C_4 - C_{10} алкілом, C_4 - C_{10} алкенілом, C_4 - C_{10} алкінілом, C_4 - C_{10} алканолілом, C_4 - C_{10} алкілефіром, C_4 - C_{10} алкокси, моно- або ди- C_4 - C_{10} алкілкарбоксамідом або групою $-YZ$, де Y представляє зв'язок або Y є C_4 - C_{10} алкілом, C_4 - C_{10} алкенілом або C_4 - C_{10} алкінілом, кожний з яких необов'язково має 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і Z є воднем, C_3 - C_7 циклоалкілом, C_3 - C_7 циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, $(C_3$ - C_7 циклоалкіл) C_0 - C_{10} алкокси або 6-членим гетероариллом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обраних з поміж N, O і S, де кожний (b) не є воднем не заміщений жодним, або заміщений одним, або більше замісниками, незалежно обраними з поміж: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_2 галогеноалкілу та C_1 - C_2 галогеналкокси; і інший R_1 є галогеном, трифторметилом або трифторметоксис.

(k) Ar_1 є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R_1 замісниками в мета- і пара-положеннях; і один R_1 є групою $-YZ$, де Y представляє зв'язок або Y є C_4 - C_{10} алкілом, C_4 - C_{10} алкенілом або C_4 - C_{10} алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або

азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₁₀алкокси або 6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обраних з поміж N, O і S, де кожний (b) не є воднем, і не заміщений жодним, або заміщений одним, або більше замісниками, незалежно обраними з поміж: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₂галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси; та інший R₁ є галогеном, трифторметилом або трифторметоксис.

(1) Ar₁ є фенільною або 6-членною гетероарильною групою, заміщеною R₁ замісниками або в мета- або пара-положенні; і один R₁ є групою -YZ, де Y є C₆-C₁₀алкілом, C₆-C₁₀алкенілом або C₆-C₁₀алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом або 6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обраних з поміж N, O і S, де кожний (b) не є воднем, і не заміщений жодним, або заміщений одним, або більше замісниками, незалежно обраними з поміж: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси; та інший R₁ є галогеном, трифторметилом або трифторметоксис.

R і R₁ змінні

(a) R є 1 або 2 замісниками, незалежно обраними з поміж галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, C₁-C₂алкілу, C₁-C₂алкокси, C₁-C₂галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси.

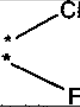

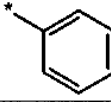

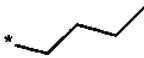


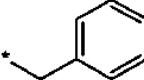
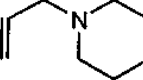
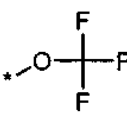
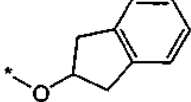
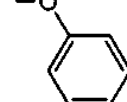
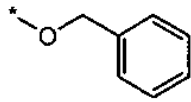
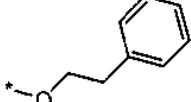
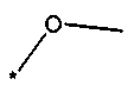
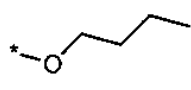
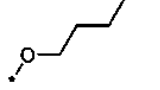
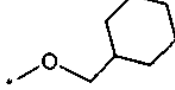
(b) R є 1 або 2 замісниками, незалежно обраними з поміж гідроксилу, ціано, C₁-C₂алкілу, C₁-C₂алкокси, трифторметилу та трифторметоксис.

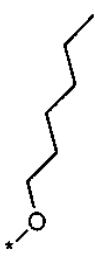
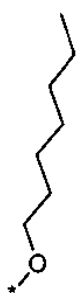

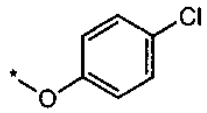
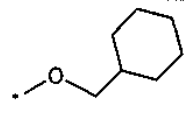
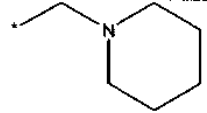
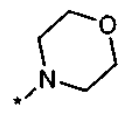
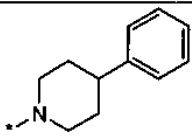
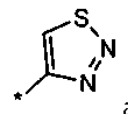
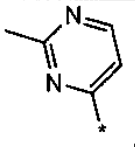
(c) R є одним або більше замісниками, незалежно обраними з поміж галогену, фенілу та ціано.

(d) R є один або більше замісниками, незалежно обраними з поміж фтору та хлору.

(e) Щонайменше, один R₁ є C₁-C₁₀алкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, C₂-C₁₀алкілефіром, C₁-C₁₀алкокси, моно- або ди-C₁-C₁₀алкілкарбоксамідом або групою -YZ, де Y представляє зв'язок або Y є C₁-C₁₀алкілом, C₂-C₁₀алкенілом або C₂-C₁₀алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₁₀алкокси або 6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обраних з поміж N, O і S, де кожний (b) не є воднем, і не заміщений жодним, або заміщений одним, або більше замісниками, незалежно обраними з поміж: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₂галогеноалкілу та C₁-C₂галогеналкокси.

(f) Щонайменше, один R₁ є:

		
		
		
		або

(g) R_1 є одним або двома замісниками, незалежно обраними з поміж (a) і (b), (a) є галогеном, гідроксильом, аміно, ціано, нітро, C_1 - C_2 галогеналкілом і C_1 - C_2 галогеналкоксі та (b) є C_1 - C_8 алкілом, C_2 - C_8 алкенілом, C_2 - C_8 алкінілом, C_1 - C_{10} алкоксі, (C_3 - C_7 циклоалкіл) C_0 - C_2 алкілом, (C_3 - C_7 циклоалкіл) C_0 - C_2 алкоксі, моно- і ди- C_1 - C_6 алкіламіно, (феніл) C_0 - C_2 алкілом, (феніл) C_0 - C_2 алкоксі, (інданіл) C_0 - C_2 алкілом, (інданіл) C_0 - C_2 алкоксі та (гетероциклоалкіл) C_0 - C_2 алкілом, де кожний (b) не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж: галогену, гідроксилу, ціано, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметокси та фенілу.

(h) Щонайменше, один R_1 є (a) галогеном, гідроксильом, аміно, ціано, нітро, C_1 - C_2 галогеналкілом, C_1 - C_2 галогеналкоксі, (b) є C_1 - C_8 алкілом, C_1 - C_{10} алкоксі або (феніл) C_0 - C_2 алкоксі, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж: галогену, гідроксилу, ціано, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметокси та фенілу.

(i) Щонайменше, один R_1 є трет-бутилом, трифторметилом, н-пентокси, бензилокси або параклорфенокси.

(j) Щонайменше, один R_1 є н-бутоксі, трифторметокси, фенокси, н-бутилом або фенілом.

(k) Щонайменше, один R_1 є C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} алкоксі, (феніл) C_0 - C_2 алкілом, инданілокси або фенокси, кожний яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників незалежно обраними з поміж галогензамісників.

(l) Щонайменше, один R_1 є C_1 - C_{10} алкоксі, фенілом, инданілокси або фенокси, кожний яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або

більшою кількістю замісників незалежно обраними з поміж галогензамісників.

(m) Щонайменше, один R_1 є метокси, фенокси, н-бутоксі, н-пентилокси, н-гексилокси, н-гептанілокси, н-октанілокси, феніл $(CH)_2O$ -бензилокси, циклоалкілметилокси, инданілокси або трифторметокси.

(n) Щонайменше, один R_1 є незалежно обраним C_1 - C_{10} алкоксізамісником, який не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю фторзамісників.

(o) Щонайменше, один R_1 є незалежно обраним C_1 - C_{10} алкоксізамісником, який не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж фенілу, инданілу та нафтилу.

(p) Щонайменше, один R_1 є C_1 - C_{10} алкоксізамісником, який заміщений фенільним замісником або C_3 - C_7 циклоалкільним замісником.

(q) Щонайменше, один R_1 є C_1 - C_{10} алкілом, який не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж галогену, фенілу, C_3 - C_7 циклоалкілу та 5-6-членного гетероциклоалкілу.

(r) Щонайменше, один R_1 є метилом, н-бутилом, н-пентилом, трет-бутилом, бензилом, трифторметилом або піперидин-1-ілметилом.

(s) Щонайменше, один R_1 є гетероциклоалкілом або 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обраних з поміж N, O та S, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкоксі, C_1 - C_2 галогеналкілу, C_1 - C_2 галогеналкоксі, фенілу і нафтилу.

(t) Щонайменше, один R_1 є морфолін-1-ілом, 4-феніл-піперидин-1-ілом, 1,2,3-тіазол-4-ілом або 2-метилпіримідин-6-ілом.

(u) Щонайменше, один R_1 є C_1 - C_2 галогеналкілом, C_1 - C_8 алкілом, (феніл) C_1 - C_2 алкілом або (гетероциклоалкіл) C_1 - C_2 алкілом.

(v) Щонайменше, один R_1 є (5- і 6-членним гетероциклоалкілом) C_0 - C_{10} алкокси, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж C_1 - C_4 алкілу та фенілу. У деяких сполуках цього варіанта здійснення 5- і 6-членний гетероциклоалкіл містить азот або кисень або їх обидва.

(w) R_1 є морфолінілом або піперидинілом.

(x) R_1 є 5-6-членним гетероциклоалкілом, який заміщений фенілом.

(y) Щонайменше, один R_1 є 5-6-членним гетероариллом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обраних з поміж N, O і S, не заміщений

жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж C_1 - C_4 алкілу та фенілу.

(z) R_1 є тіадіазолілом.

(aa) R_1 є 4-метил-1,2,3-тіадіазолілом.

(bb) R_1 є піримідинілом.

(cc) R_1 є 4-метил-піримідинілом.

(dd) R_1 є C_1 - C_{10} алкокси.

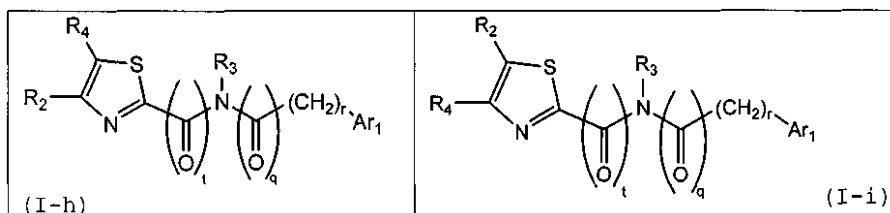
(ee) R є галогеном або трифторметилом, t, q, і г всі дорівнюють 0 і R_4 є воднем, галогеном, метилом або фенілом.

R_3 змінна

(a) R_3 є воднем.

R_2 та R_4 змінні

(a) Винахід включає сполуки Формули (I-h) та (I-i), у яких положення R_2 і R_4 зафіксовані. Сполуки Формули (I-h) та (I-i), у якій q і t, бажано дорівнюють 0 і г дорівнює 0 або 1. Винахід включає:



(b) Винахід включає сполуки формули (I-h) або (I-i), у якій t і q дорівнюють 0 і г дорівнює 0 або 1.

(c) Для сполук формули (I-h) або (I-i), у якій t і q дорівнюють 0 і г дорівнює 0.

(d) R_2 є фенілом, який не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю незалежно обраних галогензамісників.

(e) R_2 є фенілом, який заміщений одним або більше хлор або фтор замісниками.

(f) R_2 є фенілом, який заміщений фтором у пара-положенні.

(g) R_2 є 5-6-членним гетероариллом.

(h) R_2 є 6-членним гетероариллом.

(i) R_2 є 5-6-членним гетероариллом, який містить азот.

(j) R_2 є 5-6-членною гетероарильною групою, яка містить сірку.

(k) R_2 є піридиллом.

(l) R_2 є фенілом.

(m) R_2 є фенілом, який не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж галогену, ціано, 5-6-членного гетероциклоалкілу та алкокси, де алкокси не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж галогену, R_a , -C(O)OH та -C(O)-O- R_b .

(n) R_2 є

33	92746	34

(o) R_2 є 5-6-членною гетероарильною групою, яка не заміщена жодним, або заміщена одним фенілом.

(p) R_2 є $-C(O)-NH-R_a$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-H$ або $-C(O)-O-R_b$.

(q) R_2 є $-COOH$, C_1-C алкілфіром або

(r) R_2 є C_1-C_6 алкілом, який не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю фенільних або амінозамісників, де аміногрупа не заміщена жодним, або заміщена одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж $-C(O)-O-R_b$ і або $-S(O)_2R_a$; або R_2 і R_4 , узятих разом з атомами вуглецю тіазольного кільця, до якого вони приєднані, утворюють арильне кільце.

(s) R_2 є галогеном або аміногрупою, яка не заміщена жодним або заміщена одним $-C(O)-R_a$.

(t) R_2 є бромом.

(u) R_4 є воднем або галогеном; і R_2 є $-CH_2R_a$, $-C(O)-NH-R_a$, $-C(O)-NH-CH_2R_a$, $-NH-C(O)-R_a$, $-C(O)O-R_a$, $-OR_a$, $-C(O)-R_a$, або $-C(O)-R_b$, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж (c), (d) і (e), де R_a є гетероциклоалкілом, фенілом або 5- і 6-членным гетероарилом, кожний

з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж галогену, гідроксилу, аміно, ціано, C_1-C_4 алкілу та C_1-C_4 алкокси. У деяких із цих варіантів здійснення R_a є піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, тіоморфолінілом або піролідінілом.

(v) R_4 є воднем або галогеном; і R_2 є фенілом, 5-6-членным гетероарилом, фенілом, злитим з 5 або 6-членным циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем або біциклічним 5-10-членным гетероарилом, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж (c), (d) і (e), де (c) обраний з поміж галогену, гідроксилу, оксо, ціано, аміно, нітро, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)NH_2$, C_1-C_2 галогеналкілу та C_1-C_2 галогеналкокси, (d) обраний з поміж C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 алкокси, C_2-C_4 алкенілу, моно- і ди- C_1-C_6 алкіламіно, моно- і ди-

(C₁-C₄алкіл)карбоксаміду, моно- або ди(C₁-C₄алкіл)сульфонаміду, C₁-C₄алкілефіру, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж оксо, галогену, гідроксилу, оксо, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₄алкокси, моно- і ди-C₁-C₆алкіламіно, моно- і ди-(C₁-C₄алкіл)карбоксаміду, моно- або ди(C₁-C₄алкіл)сульфонаміду, C₁-C₄алкілефіру C₁-C₂галогеналкілу та C₁-C₂галогеналкокси та (е) обраний з (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₄алкілу, (гетероциклоалкіл)C₀-C₄алкілу, (феніл)C₀-C₄алкілу, кожний з яких заміщений оксо, галогеном, гідроксилу, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₂галогеналкілом та C₁-C₂галогеналкокси.

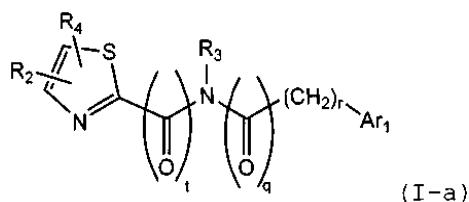
(w) R₂ є фенілом або піридиллом, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або двома замісниками, незалежно обраними з поміж (c), (d) і (e).

(x) R₂ є піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, тіоморфолінілом або піролідинілом, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або двома замісниками, незалежно обраними з поміж (c), (d) і (e).

(y) R₂ є а 5-6-членним гетероарилом, фенілом, який злитий з 5 або 6-членним циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем або біциклічним 8-10-членним гетероарилом, обраним з імідазо[2,1-b]тіазол-5-ілу, піразинілу, 1H-імідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-5-ілу, ізоксазол-3-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-2-ілу, тіазолілу, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону, бензо[d]тіазол-2-ілу, тієнілу, бензофуран-2-ілу, бензо[d]оксазол-2(3H)-ону, піримідинілу, імідазолілу, піридинілу, фуранілу, бензо[d][1,3]диоксол-5-ілу, нафтилу, хінолінілу, ізобензофуран-1(3H)-ону, ізобензофуран-1(3H)-ону, 2H-бензо[b][1,4]тіазин-3(4H)-ону, 1,2,3-тіадіазол-4-ілу, кожний з яких заміщений 0, або 1, або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, оксо гідроксилу, аміно, ціано, C₁-C₄алкілу та C₁-C₄алкокси.

(z) R₄ є фтором.

Винахід також пропонує сполуки Формули I-a



та їх фармацевтично прийнятні солі і гідрати, рівно як фармацевтичні композиції, які містять одну або більше таких сполук та фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Для таких сполук, солей і гідратів Ar₁, R, Ar₁, R₂, R₃, R₄, t, q і g визначені, як викладено нижче:

де:

Ar₁ є фенілом, нафтилом, 5-6-членною моноциклічною гетероарильною групою або 9- або 10-членною біциклічною гетероарильною групою, де Ar₁ заміщений R та R₁.

R відсутній, або є одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, C₁-C₂алкілу, C₁-

C₂алкокси, C₁-C₂галогеналкілу та C₁-C₂галогеналкокси.

R₁ є одним або двома замісниками, незалежно обраними з поміж (a) і (b):

(a) є галогеном, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, -COOH, -SO₂NH₂ C₁-C₂галогеналкілом та C₁-C₂галогеналкокси й

(b) є C₁-C₁₀алкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, C₂-C₁₀алканілом, C₂-C₁₀алкілефіром, C₁-C₁₀алкокси, моно- або ди-C₁-C₁₀алкілкарбоксамідом або групою -YZ,

де Y позначає зв'язок або Y є C₁-C₁₀алкілом, C₂-C₁₀алкенілом або C₂-C₁₀алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; і

Z є воднем, C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₁₀алкокси або 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обрані з поміж N, O та S,

і щонайменше, один R₁ є групою -YZ, у якій Y є C₆-C₁₀алкілом, C₆-C₁₀алкенілом або C₆-C₁₀алкінілом, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 атоми кисню або азоту в межах ланцюга алкілу, алкенілу або алкінілу; та C₃-C₇циклоалкілом, C₃-C₇циклоалкенілом, гетероциклоалкілом, фенілом, нафтилом, інданілом, (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₁₀алкокси або 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно обрані з поміж N, O та S,

де кожний (b) не є воднем не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж: галогену, гідроксилу, аміно, ціано, нітро, оксо, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₂галогеналкілу та C₁-C₂галогеналкокси; та інший R₁ є галогеном, трифторметилом або трифторметокси.

R₂ є галогеном, -COOH, -CONH₂, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -NHC(O)OH або аміно або

R₂ є -CH₂R_a, -NH-S(O)₂R_a, -CH₂-NH-S(O)₂R_a, -S(O)₂R_a, -C(O)-NH-R_a, -C(O)-NH-CH₂R_a, -NH-C(O)-R_a, -NH-C(O)-R_b, -C(O)O-R_a, -C(O)-O-R_b, -OR_a, -C(O)-R_a, або -C(O)-R_b, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж (c), (d) і (e) або

R₂ є C₁-C₆алкілом, фенілом, 5-6-членним гетероарилом, фенілом, злитим з 5 або 6-членним циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем або біциклічним 8-10-членним гетероарилом, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж (c), (d) і (e);

(c) є галогеном, гідроксилу, оксо, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₂галогеналкілом та C₁-C₂галогеналкокси,

(d) є C₁-C₄алкілом, C₁-C₄алкокси, C₂-C₄алкенілом, моно- і ди-C₁-C₆алкіламіно, моно- і ди-(C₁-C₄алкіл)карбоксамідом, моно- або ди(C₁-C₄алкіл)сульфонамідом, C₁-C₄алкілефіром, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж оксо, галогену, гідроксилу, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-

C₄алкокси, моно- і ди-C₁-C₆алкіламіно, моно- і ди-(C₁-C₄алкіл)карбоксаміду, моно- або ди(C₁-C₄алкіл)сульфонаміду, C₁-C₄алкілефіру, C₁-C₂галогеналкілу та C₁-C₂галогеналкокси,

(e) є (C₃-C₇циклоалкіл)C₀-C₄алкілом, (гетероциклоалкіл)C₀-C₄алкілом, (феніл)C₀-C₄алкілом, кожний з яких заміщений оксо, галогеном, гідроксилем, ціано, аміно, нітро, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -S(O)NH₂, C₁-C₂галогеналкілом та C₁-C₂галогеналкоксом.

R₂ і R₄, узяті разом з атомами вуглецю тіазольного кільця, до якого вони приєднані, утворюють C₅-C₇карбоциклічне кільце, яке є ароматичним або частково ненасиченим.

R₃ є воднем, C₁-C₄алкілом або -C(O)-R_d.

R₄ є воднем, галогеном, гідроксилем, аміно, ціано, нітро, C₁-C₂алкілом, C₁-C₂алкокси, C₁-C₂галогеналкілом, C₁-C₂галогеналкоксом або фенілом; або R₄ разом з R₂, утворюють кільце.

R_a є гетероциклоалкілом, фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, кожний з яких не заміщений жодним, або заміщений одним, або більшою кількістю замісників, незалежно обраних з поміж галогену, гідроксилу, аміно, ціано, C₁-C₄алкілу та C₁-C₄алкокси.

R_b є C₁-C₆алкілом, де алкіл необов'язково заміщений галогеном, гідроксилем, -C(O)OH, фенілом або 4-(NH₂S(O)₂)-фенілом; R_d є C₁-C₆алкілом, фенілом, або 5-6- членним гетероарилом; r дорівнює 0, 1 або 2; q дорівнює 0 або 1; та t дорівнює 0 або 1; та q і t одночасно не дорівнюють 1.

Способи лікування

Способи запропоновані винаходом звичайно передбачають введення терапевтично ефективної кількості, щонайменше, однієї сполуки запропонованої даним винаходом суб'єктові, який потребує такого лікування. В найкращому варіанті здійснення способу запропонованого винаходом передбачається введення терапевтично ефективної кількості, щонайменше, однієї сполуки запропонованої даним винаходом суб'єктові, який потребує лікування HCV інфекції.

В одному втіленні даний винахід пропонує спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції гепатиту С, зазначений спосіб передбачає: введення суб'єктові ефективної кількості сполуки формули (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i) або її фармацевтично прийнятної солі, або проліків, або їхнього метаболіту, який лікує або запобігає інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С. Даний винахід далі пропонує спосіб лікування або профілактики інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С у суб'єкта, який передбачає: введення вказаному суб'єктові ефективної кількості, щонайменше, одного, щонайменше, двох, щонайменше, трьох або, щонайменше, чотирьох сполук формули (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i), або їх фармацевтично прийнятних солей, або проліків або метаболітів, які лікують або запобігають інфекції, спричиненій вірусом гепатиту С. Надалі варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування або профілактики інфекції, яка викликається вірусом гепатиту С у суб'єкта, який включає: введення зазначеному суб'єктові додаткового анти-HCV засобу, на додаток до однієї або більше сполуки формули (I), (I-a),

(I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i) або її фармацевтично прийнятної солі, або проліки або їх метаболіти.

Анти-HCV засоби є такими засобами, які включають, наприклад, сполуки запропоновані даним винаходом, які, як вважається, інгібують вірус гепатиту С. Анти-HCV засоби, слід думати, інгібують HCV, як показують, наприклад, будь-які клінічні спостереження або лабораторні дослідження. Анти-HCV засоби можуть мати будь-який механізм дії. Без обмежень відповідно до будь-якої теорії, сполука запропонована даним винаходом, яка є анти-HCV засобом може інгібувати HCV, викликаючи розщеплення HCV поліпротеїну та призводячи до утворення продуктів розщеплення. В іншому варіанті здійснення сполуки запропоновані даним винаходом, які є анти-HCV засобами, можуть призводити до утворення ушкоджених комплексів реплікації.

Звичайно синтез РНК протікає як двоступеневий процес: ініціації та елонгації. В ініціації, утворюється ініціалізована матрична РНК, у якій створюється тільки частина знову синтезованого позитивного або негативного ланцюжка РНК, при використанні негативного або позитивного матричного ланцюжка. Після ініціації часткові транскрипти можуть бути нездатними дисоціювати із РНК-полімеразою. При елонгації цей залишок транскрипта РНК позитивної або негативної полярності синтезується. В одному варіанті здійснення сполука запропонована даним винаходом блокує реплікацію до ініціації. В іншому варіанті здійснення сполука запропонована даним винаходом блокує реплікацію після ініціації. В одному варіанті здійснення сполука запропонована даним винаходом блокує реплікацію до елонгації. В іншому варіанті здійснення сполука запропонована даним винаходом блокує реплікацію після елонгації. В одному варіанті здійснення сполука запропонована даним винаходом блокує реплікацію як до ініціації, так само, як і до елонгації. В іншому варіанті здійснення сполука запропонована даним винаходом блокує реплікацію як після ініціації, так і після елонгації.

Додаткові анти-HCV засоби (тобто, анти-HCV засоби, які застосовуються додатково до засобів, запропонованих відповідно до даного винаходу) можуть необов'язково бути присутніми разом зі сполуками запропонованими даним винаходом в одній фармацевтичній формі (рецептурі, композиції) або можуть вводитися як окремі сполуки. Типові додаткові анти-HCV засоби: негільований альфа-інтерферон; негільований альфа-інтерферон; рибавірин; інгібітори протеази; інгібітори полімерази; р7 інгібітори; інгібітори входу, включаючи інгібітори злиття; анти-фіброзні речовини; лікарські засоби, спрямовані на інгібітори інозин-монофосфатної дегідрогенази (IMPDH); синтетичний тимозин-альфа-1 (ZADAXINTM, SciClone Pharmaceuticals Inc.); терапевтичні вірусні вакцини; імуномодулятори та інгібітори хелікази.

Ефективність лікування або запобігання захворюванню, спричиненому вірусом гепатиту С, введенням сполуки запропонованої даним винаходом, може бути оцінена будь-якими методами, доступними фахівцеві в даній галузі техніки. На-

приклад, лікування вірусу гепатиту С може бути оцінено, за рівнем РНК вірусу гепатиту С, анти-HCV антитіл і гепатоцелюлярним порушенням. В іншому варіанті здійснення лікування або профілактики HCV можуть бути перевірені, за рівнем у сироватці аланін-амінотрансферази (ALT) і аспартат-амінотрансферази (AST).

В одному варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування суб'єкта із захворюванням печінки, який передбачає введення ефективної кількості сполуки запропонованої даним винаходом. У контексті даного винаходу, суб'єктом є будь-який живий організм, для якого може бути корисним лікування його захворювання або стану. Наприклад, суб'єктом є (без обмежень) ссавець, такий, як собака, кішка, корова, кінь, кролик, мавпа та людина. У кращому варіанті здійснення суб'єкт є людиною. Перелік суб'єктів, для яких може бути корисним лікування, включає тих, у яких були діагностовані захворювання або паталогічні стани, щодо яких існує підозра про наявність у них захворювання або паталогічного стану або які можуть бути сприйнятливі до захворювання або паталогічного стану. Користь від лікування може включати профілактику захворювання або стану або зменшення інтенсивності симптомів захворювання або паталогічного стану, включаючи усунення захворювання або паталогічного стану.

Під терміном «суб'єкт, який страждає на захворювання печінки», слід розуміти будь-якого суб'єкта, що має будь-який прояв дисфункції печінки. Крім того, суб'єктом, який має захворювання печінки, є будь-який суб'єкт, який має історію захворювання, яке пов'язане з дисфункцією печінки. Захворювання, пов'язане з дисфункцією печінки є захворюванням, для якого відомо або підозрюється, що воно може впливати на печінку. Дисфункція печінки може бути визначена клінічною оцінкою, лабораторним тестуванням, даними лабораторних методів дослідження або будь-яким іншим способом, доступним фахівцеві в даній галузі техніки. У контексті даного винаходу, суб'єкт, який страждає на захворювання печінки, може мати (без обмежень) гострий гепатит, хронічний гепатит, рак печінки, цироз печінки, захворювання печінки останньої стадії або будь-яку їх комбінацію. Суб'єктом, який страждає на захворювання печінки, є також пацієнт із трансплантатом печінки. У кращому варіанті здійснення винаходу суб'єктом, який страждає на захворювання печінки, є будь-який суб'єкт, який має антитіла до вірусу гепатиту С.

Одна або більше сполук запропонованих даним винаходом може вводиться будь-яким шляхом доставки лікарського засобу, відомим фахівцеві в даній галузі техніки. Деякі типові шляхи введення включають пероральний, офтальмологічний, ректальний, букальний, топічний, назальний, офтальмічний, підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний (болюс і інфузія), інтрацеребральний, трансдермальний та інгаляційний. Індикаторів, інфікованих HCV, можуть лікувати сполуками запропонованими даним винаходом, щоб запобігти або зменшити подальшу реплікацію HCV.

Термін «терапевтично ефективна кількість», як він використовується тут, відноситься, наприклад,

до кількості сполуки запропонованої даним винаходом, ефективною для інгібування трансляції HCV, для ефективного лікування або зменшення інтенсивності інфекції HCV. Точна ефективна кількість для суб'єкта може залежати від таких факторів, як наприклад, вага тіла, розмір, стан здоров'я, вік, взаємодія з іншими лікарськими засобами. Терапевтично ефективні кількості для даного пацієнта можуть бути визначені за допомогою стандартних експериментів, які є доступними для клініциста.

Для будь-якої сполуки терапевтично ефективна кількість може бути оцінена спочатку на культурі клітин або на відповідних тваринних моделях таких, як гризуни. Тваринна модель може також використовуватися, для визначення відповідного діапазону концентрацій і шляхів введення. Така інформація може потім використовуватися для визначення ефективних доз і шляхів введення людям. Терапевтична ефективність і токсичність можуть бути визначені стандартними фармацевтичними методами на клітинних культурах або на піддослідних тваринах, наприклад, ED₅₀ (терапевтично ефективна доза в 50% випадків) і LD₅₀ (летальна доза в 50% випадків). Відношення доз терапевтичного та токсичного ефекту є терапевтичний індекс, і він може бути виражений як відношення ED₅₀/LD₅₀. Фармацевтичні композиції, які демонструють більші терапевтичні індекси є кращими. Дозування, яке міститься в таких композиціях є кращими в межах діапазону циркулюючих концентрацій, які включають ED₅₀ з малою або відсутньою токсичністю. Дозування може змінюватися в межах цього діапазону залежно від застосованої форми дозування, індивідуальної чутливості пацієнта та шляхів введення.

Більш конкретно дозозалежний ефект (концентрація - біологічний ефект) спостерігається для сполуки(к) запропонованої даним винаходом, в інтервалі її концентрацій у плазмі від приблизно 1 мкг/мл до приблизно 100 мкг/мл, краще від, приблизно, 5 мкг/мл до, приблизно, 50 мкг/мл, ще краще від, приблизно, 10 мкг/мл до, приблизно, 50 мкг/мл, а ще краще, від, приблизно, 10 мкг/мл до, приблизно, 25 мкг/мл. Щоб досягти таких концентрацій у плазмі сполуки винаходу можуть вводитися в дозах, які змінюються від 0,1 мкг до 100,000 мг залежно від шляху введення. Рекомендації відносно особливих дозувань і способів доставки є в літературі та звичайно доступні практикуючим фахівцям. Зазвичай доза знаходиться в діапазоні від близько 1 мг/добу до близько 10 г/добу або від близько 0,1 г до близько 3 г/добу або від близько 0,3 г до близько 3 г/добу або від близько 0,5 г до близько 2 г/добу, окремо, розділені або безперервні дози для пацієнта вагою від близько 40 до близько 100 кг (доза, яка може бути відрегульована для пацієнтів з вагою вищою або нижчою цього діапазону, особливо для дітей до 40 кг).

Точне дозування буде визначатися практикуючим фахівцем, з урахуванням факторів, які стосуються суб'єкта, який потребує лікування. Дозування та введення повинні бути відрегульовані, таким чином, щоб забезпечити достатні рівні активного компонента(ів) або підтримати бажаний ефект. Фактори, які можуть бути прийняті до уваги,

включають ступінь тяжкості захворювання, загальний стан здоров'я, вік, вага, і стать, добовий раціон, час і частота введення, комбінація(ї) лікарських засобів, реакції чутливості і толерантність/відгук на терапію. Фармацевтичні композиції пролонгованої дії можуть вводитися кожні 3-4 дні, щотижня або один раз кожні два тижні залежно від періоду напіврозпаду та показника швидкості кліренсу конкретної сполуки.

В одному варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб інгібування реплікації вірусу гепатиту С у суб'єкта. Цей спосіб включає: введення суб'єктові кількості сполуки формули (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i) або її фармацевтично прийнятної солі, або проліків, або її метаболіту, який інгібує реплікацію вірусу гепатиту С.

Інгібування реплікації вірусу гепатиту С може бути визначено за допомогою будь-якої методики, відомої фахівцеві в даній галузі техніки. Наприклад, інгібування може бути визначено клінічним спостереженням або лабораторними випробуваннями такими, як EC₅₀.

В іншому варіанті здійснення інгібування реплікації вірусу гепатиту С може бути визначено за зменшенням продукції нуклеотида або білка. Це дозволяє виміряти зменшення HCV реплікації, щонайменше приблизно на 10%, щонайменше приблизно на 25%, щонайменше приблизно на 35%, щонайменше приблизно на 45%, щонайменше приблизно на 50%, щонайменше приблизно на 55%, щонайменше приблизно на 60%, щонайменше приблизно на 65%, щонайменше приблизно на 70%, щонайменше приблизно на 75%, щонайменше приблизно на 80%, щонайменше приблизно на 85%, щонайменше приблизно на 90%, щонайменше приблизно на 95%, щонайменше приблизно на 98%, або щонайменше приблизно на 99% у порівнянні з HCV реплікацією до введення однієї або більше сполук запропонованих винаходом.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується спосіб інгібування реплікації HCV, спосіб, який передбачає контакт сполук формули (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i) з репліконом гепатиту вірусу С, комплексом реплікази або поліпротеїном або фрагментом, при якому реплікація вірусу гепатиту С виявляється заінгібованою.

У наступному варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб інгібування активності комплексу реплікази HCV, який включає контакт сполук формули (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i) з репліконом гепатиту вірусу С, комплексом реплікази або поліпротеїном або фрагментом, при якому активність комплексу реплікази вірусу гепатиту С виявляється заінгібованою.

В іншому варіанті здійснення сполуки запропоновані даним винаходом можуть також використовуватися в таких аналізах, як наприклад, діагностика, скринінг або аналіз клітинних культур. Сполука запропонована даним винаходом може взаємодіяти із клітиною, яка експресує реплікон РНК вірусу гепатиту С, будь-яким способом, який дозволяє сполуці, що тестується та клітині, яка містить реплікон, контактувати з нею. В одному варіанті здійснення сполука, яка тестується може

взаємодіяти із клітиною, яка експресує реплікон РНК вірусу гепатиту С, після змішування сполуки, яка тестується та клітин *in vivo* або *in vitro*, наприклад, у будь-якій ємності такої, як колба, чашка реплікації, трубка або пробірка.

Реплікон є генетичним елементом, який включає, не обмежуючись названими, наприклад, плазмід, космід, басмід, фаг або вірус або будь-яку частину вищеперерахованих, яка здатна до реплікації значною мірою під власним контролем. Реплікон може бути або РНК або ДНК і може бути одностанційним або двостанційним. Реплікон може містити ланцюжок нуклеїнової кислоти позитивної полярності, негативної полярності або їх обидві. В одному кращому варіанті здійснення HCV реплікон містить NS5B неструктурний білок HCV генома. В іншому кращому варіанті здійснення HCV реплікон включає NS3-NS4A неструктурні білки HCV генома. В іншому кращому варіанті здійснення HCV реплікон містить NS3-NS5B неструктурні білки HCV генома. У ще одному кращому варіанті здійснення один або більше HCV неструктурних білків функціонально пов'язані з послідовністю, необхідною для ефективної реплікації.

Вважається, що будь-який HCV реплікон може використовуватися в способах даного винаходу. У кращому варіанті здійснення в способах даного винаходу може використовуватися реплікон РНК вірусу гепатиту С.

HCV реплікон може бути отриманий у будь-який спосіб. Наприклад, молекули РНК, які кодують HCV реплікон, можуть бути продуковані *in vitro* транскрипцією та трансфекцією у клітини електрофорезом. В іншому варіанті здійснення HCV реплікон може бути ДНК, яка переноситься. HCV реплікон може бути перенесений у будь-які клітини, відомі фахівцеві в даній галузі. В одному варіанті здійснення HCV реплікон перенесений в Huh-7 клітини електрофорезом. В іншому варіанті здійснення HCV реплікон отриманий з бази даних такої, як GenBank або ATCC.

Даний винахід також стосується контактування сполуки винаходу із клітиною, яка експресує комплекс реплікази HCV. Будь-який комплекс реплікази HCV може використовуватися в способах даного винаходу. В одному варіанті здійснення комплекси реплікази можуть бути виділені будь-яким способом, відомим кваліфікованому фахівцеві в даній галузі техніки. Комплекси реплікази можуть бути виділені, наприклад, як описано в Lohmann, V. et al., Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line, *Science* 285:110-113 (1999); Blight, K.J., et al., Efficient replication of hepatitis C virus genotype 1a RNAs in cell culture, *J. Virol.* 77(5) 3181-90 (2003); Wolk, B. et al., Subcellular localization stability, and trans-cleavage competence of the hepatitis C virus NS3-NS4A complex expressed in tetracycline-regulated cell lines, *J. Virol.* 74(5): 2293-2304 (2000).

Типові комплекси реплікази включають комплекси, які включають NS5B білок або його фрагмент NS3-NS5B поліпротеїн або його фрагмент або NS3-NS4A поліпротеїн або його фрагмент. У контексті даного винаходу комплекс реплікази, який виділяють, включає комплекс, який видаляють або відокремлюють від його природного сере-

довища. Будь-які методи для видалення комплексу реплікази від місця, де він звичайно перебуває, можуть використовуватися для виділення, включаючи, наприклад, екстракцію, фракціонування, центрифугування, осадження, тощо.

Даний винахід також стосується контактування із клітиною, яка експресує виділений HCV поліпротеїн або його фрагмент. Будь-який виділений HCV поліпротеїн або його фрагмент може використовуватися в способах даного винаходу. HCV поліпротеїн може бути виділений, наприклад, як описано в Lohmann, V. et al., Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line, *Science* 285:110-113 (1999); Blight, K.J., et al., Efficient replication of hepatitis C virus genotype 1a RNAs in cell culture, *J. Virol.* 77(5) 3181-90 (2003); Wolk, B. et al., Subcellular localization stability, and trans-cleavage competence of the hepatitis C virus NS3-NS4A complex expressed in tetracycline-regulated cell lines, *J. Virol.* 74(5): 2293-2304 (2000).

Типові поліпротеїни вірусу гепатиту С або його фрагмент даного винаходу, включають, поліпротеїни, які включають NS5B білок або його фрагмент, NS3-NS5B поліпротеїн або його фрагмент або NS3-NS4A поліпротеїн або його фрагмент. У контексті даного винаходу поліпротеїн або його фрагмент, який виділяють, включає той, що його видаляють або відокремлюють від його природного середовища. Виділений поліпротеїн або його фрагмент необов'язково може бути очищеним від інших компонентів.

Даний винахід також забезпечує метод скринінгу сполуки запропонованої даним винаходом, ефективною для лікування вірусу гепатиту С. Спосіб включає контактування клітини, яка містить вірусний реплікон гепатиту С, виділений комплекс реплікази або виділений поліпептид, зі сполукою запропованою даним винаходом, визначаючи інгібування реплікації вірусу гепатиту С та вибираючи придатну сполуку, яка є здатною до інгібування вірусу гепатиту С.

Фармацевтичні композиції

Наскільки це можливо для сполук запропонованих даним винаходом, які вводяться без домішок, кращим є створення фармацевтичних композицій (рецептур). В одному аспекті даного винаходу забезпечуються фармацевтичні сполуки, які є корисними в способах винаходу. Фармацевтичні сполуки винаходу можуть бути приготовлені з фармацевтично прийнятними наповнювачами такими, як носії, розчинники, стабілізатори, стимулятори, розріджувачі, речовини, які сприяють ковзанню, тощо, залежно від специфічного шляху введення та форми дозування. Сполуки за необхідності містять наповнювачі такі, як наповнювачі, зазначені в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986). Фармацевтичні сполуки звичайно повинні дозволяти досягти фізіологічно сумісний рН, який може перебувати в інтервалі від рН близько 3 до рН близько 11, від рН близько 7 до рН близько 10, від рН близько 5 до рН близько 8, бажано рН біля 3 до рН біля 7 залежно від сполуки та шляху введення.

Більш конкретно, фармацевтичні сполуки винаходу містять терапевтично або профілактично ефективні кількості, щонайменше, однієї сполуки

запропонованої даним винаходом, разом з одним або більше фармацевтично прийнятним наповнювачем. Терапевтично або профілактично ефективні кількості сполуки запропонованої даним винаходом включають кількість сполуки, яка інгібує вірус.

Одна або більше сполук запропонованих даним винаходом можуть бути введені відповідно будь-яким шляхом, який підходить для умов лікування. Відповідні шляхи включають парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньозовнішній, внутрішньовенний, внутрішкірний, інтратекальний та епідуральний), пероральний, назальний, топічний (включаючи букальний та сублінгвальний), ректальний, вагінальний, тощо. Слід розуміти, що кращий шлях введення може варіювати в залежності, наприклад, від стану реципієнта та тривалості лікування. У кращому варіанті здійснення лікування представляє собою пероральне або парентеральне введення суб'єктові, який має антитіла до вірусу гепатиту С.

Сполуки запропоновані даним винаходом, наприклад, для парентерального або перорального введення, зазвичай є твердими речовинами, рідкими розчинами, емульсіями або суспензіями, у той час як інгаляційні сполуки для легеневого введення зазвичай є рідинами або порошками, причому препарати у вигляді порошку зазвичай є більш бажаними. Фармацевтична композиція винаходу може також бути складена у вигляді ліофілізованої твердої речовини, яка відновлюється з фізіологічно-сумісним розчинником перед введенням. Альтернативні фармацевтичні сполуки винаходу можуть бути приготовлені як сиропи, еліксири, креми, мазі, таблетки, тощо.

Прийнятними наповнювачами можуть бути молекули носія, які включають великі макромолекули, які повільно метаболізуються, такі, як білки, полісахариди, полімолочні кислоти, полігліколеві кислоти, полімерні амінокислоти, співполімери амінокислот та неактивні вірусні частки. Іншими прикладами ексципієнтів є антиоксиданти, такі, як аскорбінова кислота; хелатуючі агенти, такі, як ЕДТА; вуглеводи, такі, як декстрин, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота; рідини, такі, як олія, вода, розчин солей, гліцерин і етанол; змочувальні або емульгуючі агенти; рН буферні речовини; тощо. Ліпосоми також включені до визначення фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Можуть бути приготовлені сполуки для перорального застосування, які включають, наприклад, таблетки, пастилки, таблетки для розсмоктування, електуарії, водні або олійні суспензії, неводні розчини, дисперсні порошки або гранули (включаючи дрібнодисперсні частки або наночастинки), емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Препарати, призначені для перорального застосування можуть бути приготовлені відповідно до будь-якого способу, відомого фахівцеві, а для того, щоб забезпечити приємний смак вони можуть містити один або більшу кількість компонентів, перелік яких включає підсолоджуючі речовини, смакові добавки, забарвлюючі добавки та консерванти.

Перелік фармацевтично прийнятних ексципієнтів, особливо придатних для застосування разом

з таблетками, включає, наприклад, інертні розчинники такі, як целюлоза, карбонат кальцію або натрію, лактоза, фосфат кальцію або натрію; компоненти, які розпадаються, такі, як кроскармелоза натрію, поперечно зшитий повідон, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; з'єднуючі компоненти, такі, як повідон, крохмаль, желатин або камедь; і змащуючі компоненти такі, як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть необов'язково бути з борозенкою. Крім того, таблетки можуть бути непокритими або можуть бути покриті за допомогою відомих методів, включаючи мікрокапсулювання, щоб затримати розпад і адсорбцію в шлунково-кишковому тракті та у такий спосіб забезпечити тривалу дію на більш тривалий період. Наприклад, можна застосовувати матеріал з часом відтермінованої дії, такий, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат окремо або з воскоподібним препаратом.

Препарати для перорального застосування можуть бути також представлені як тверді желатинові капсули, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розчинником, наприклад, целюлозою, лактозою, фосфатом кальцію або каоліном, або як м'які желатинові капсули, у яких активний інгредієнт змішаний з неводним або олійним середовищем таким, як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, арахісова олія, вазелінова олія або маслинова олія.

В іншому варіанті здійснення фармацевтичної композиції запропоновані винаходом можуть бути приготовані у вигляді суспензії, яка містить сполуку даного винаходу в суміші, щонайменше, з одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом, прийнятним для виготовлення суспензії. У ще одному варіанті здійснення фармацевтичної сполуки винаходу можуть бути створені у вигляді диспергованих порошків і гранул, які можуть бути застосованими для приготування суспензії додаванням прийнятних ексципієнтів.

Перелік ексципієнтів, придатних для використання у суспензіях, включає такі суспендуючі агенти, як карбокси-метилцелюлоза натрію, метилцелюлозу, гідроксипропілметил-целюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагант, аравійську камедь, дисперсійні або зволожуючі агенти такі, як фосфатиди, що зустрічаються в природі (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою (наприклад, поліоксетилен-стеарат), продукт конденсації етиленоксиду зі спиртом із довгим аліфатичним ланцюгом (наприклад, гептадекаетиленоксидетанол), продукт конденсації етиленоксиду з неповним ефіром багатоатомного спирту, отриманий з жирної кислоти та ангідриду гекситу (наприклад, поліоксетилен сорбітан моноолеат); та загущуючі агенти, такі, як карбомер, віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії можуть також містити один або більше консервантів таких, як оцтова кислота, метил та/або н-пропіл-п-гідроксибензоат; одну або більше добавок - барвників; одну або більше смакових добавок; і одну або більше підсолоджуючих речовин, таких, як сахароза або сахарин.

Олійні суспензії можуть бути утворені шляхом суспендування активного інгредієнта в такий розчинний олій, як арахісова олія, маслинова олія, ку-

нжута олія або кокосова олія або в такий мінеральний олій, як вазелінова олія. Пероральні суспензії можуть містити такий загущуючий агент, як віск, твердий парафін або цетиловий спирт. За необхідності можуть бути додані підсолоджуючі агенти, і смакові добавки, щоб забезпечити приємний смак. Один або більше антиоксидантів таких, як наприклад, аскорбінова кислота, можуть бути додані як консервант.

Фармацевтичним сполуками запропонованим даним винаходом може також бути надано форму емульсій типу "олія у воді". В одному аспекті олійна фаза емульсії може включати чи тільки один чи більше емульсифікаторів (інакше відомих, як емульгатори). У кращому аспекті олійна фаза містить суміш, щонайменше, одного емульсифікатора з жиром або олією або як з жиром, так і з олією. Бажано, щоб гідрофільний емульсифікатор був включений разом з ліпофільним емульсифікатором, який діє як стабілізатор. Також бажано включити як олію, так і жир. Емульгатори та стабілізатори емульсії, придатні для використання в складі препарату запропонованого винаходом, включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат і лаурилсульфат натрію.

В одному аспекті даного винаходу олійна фаза містить таку рослинну олію, як маслинова олія або арахісова олія, таку мінеральну олію, як вазелінова олія або їхню суміш. Відповідні емульгатори включають природні камеді, такі, як аравійська камедь і трагант; природні фосфатиди, такі, як лецитин сої, складні ефіри або неповні ефіри багатоатомного спирту, отримані з жирних кислот; ангідриди гекситу такі, як сорбітан моноолеат; та продукти конденсації цих неповних ефірів багатоатомного спирту з етиленоксидом такі, як поліоксетилен сорбітан моноолеат. Емульсія може також містити підсолоджуючі добавки і смакові добавки. Сиропи та еліксири можуть бути утворені з підсолоджуючими добавками, такими, як гліцерин, сорбіт або сахароза. В одному аспекті такі препарати можуть також містити засіб, який зменшує подразнення, консервант, смакову добавку, добавку - барвник або будь-яку комбінацію вказаних інгредієнтів.

Крім того, в одному аспекті даного винаходу, фармацевтичні сполуки винаходу можуть мати форму стерильного засобу, який використовується для впорскування. Засіб для впорскування може вводитися, наприклад, ін'єкцією, інфузією або як болюс. Лікарські засоби для впорскування, включають, не обмежуючись прикладом, стерильні водні емульсії для впорскування, і олійні суспензії. Емульсія або суспензія можуть бути утворені відповідно до положень, відомих у даній галузі техніки, використовуючи відповідні дисперсійні або змочуючі компоненти та суспендуючі компоненти такі, як наприклад, ті, що були вказані вище. Стерильний лікарський засіб для впорскування, може також бути стерильним розчином для впорскування або суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, такому, як розчин в 1,2-пропан-діолі. Стерильний лікарський засіб для впорскування, може також бути приготований як ліофілізований порошок. Серед

прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна використовувати, вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні жирні олії, які погано розчиняються, можна використовувати як розчинник або суспендує середовище. З цією метою можна використовувати будь-яку легку жирну олію, яка погано розчиняється, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, можуть аналогічно використовуватися при готуванні лікарських засобів, які впорскуються, такі жирні кислоти, як олеїнова кислота.

Далі винахід стосується сполук, які були модифіковані замісниками або додаванням хімічних або біохімічних частин, які роблять їх більш придатними для доставки (наприклад, збільшення розчинності, біологічна активність, смакові якості, зменшення побічних реакцій, тощо), наприклад, етерифікацією, глікозилюванням, пегілюванням, тощо.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути створені для перорального введення на ліпідній основі, придатній для сполук з низькою розчинністю. Препарати на ліпідній основі зазвичай збільшують пероральну біодоступність таких сполук. Як такий, фармацевтична композиція винаходу включає терапевтично або профілактично ефективну кількість сполуки запропонованої даним винаходом, разом, щонайменше, з одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом, обраним із групи, яка складається з: жирних кислот із ланцюгом середньої довжини або їхніми складними ефірами пропіленгліколю (наприклад, ефіри пропіленгліколю та придатних для вживання в їжу жирних кислот таких, як каприлові та капрінові жирні кислоти) і фармацевтично прийнятні поверхнево-активні речовини такі, як поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія.

В альтернативному варіанті здійснення циклодекстрини можуть бути додані як підсилювачі розчинності у воді. Циклодекстрини включають гідроксипропіл, гідроксиетил, глюкозил, мальтозил і мальтотріозил похідні α -, β -, і γ -циклодекстрину. Гідроксипропіл- β -циклодекстрин (HPBC) є особливо кращим циклодекстрином, який збільшує розчинність, і який може бути доданий до кожної з вищеописаних форм, щоб в результаті поліпшити характеристики розчинності у воді сполук запропонованих даним винаходом. В одному варіанті здійснення композиції включає від 0,1% до 20% гідроксипропіл- β -циклодекстрину, бажано - від 1% до 15% гідроксипропіл- β -циклодекстрину та навіть ще краще - від 2,5% до 10% гідроксипропіл- β -циклодекстрину. Кількість використаного підсилювача розчинності буде залежати від кількості сполуки запропонованої даним винаходом в композиції.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути представлені в дозованій формі або в ємностях, які містять мульти-دوزи, включаючи, наприклад, герметичні ампули та пробірки, і можуть зберігатися у висушеному сублімацією або ліофілізованому стані, вимагаючи тільки додавання стерильного носія, наприклад, сольового розчину для ін'єкції, безпосередньо перед застосуванням. В одному варіанті здійснення дозована

форма містить добову дозу або субдозу або їхню частину активного інгредієнта.

Кількість активного інгредієнта, який змішаний з матеріалом носія, щоб одержати дозовану форму, буде визначена фахівцем у даній галузі та буде варіювати залежно від організму «хазяїна», природи стану, який лікується, конкретного способу введення, фармацевтичного препарату та токсичності. В одному варіанті здійснення доза активного інгредієнта визначається клініцистом, використовуючи стандартні дослідження збільшення дози. В одному варіанті здійснення препарат, призначений для введення людям, може містити сполуку у кількості від близько 0,0001 до 100 мг/кг ваги тіла на добу, чи краще, від близько 0,01 до близько 10 мг/кг ваги тіла на добу, а ще краще, від близько 0,01 до близько 5 мг/кг ваги тіла на добу або навіть ще краще, від близько 0,5 до близько 0,5 мг/кг ваги тіла на добу. Наприклад, в одному варіанті здійснення щоденна придатна доза для дорослої людини вагою тіла 70 кг знаходиться в діапазоні від близько 1 мг до близько 1000 мг, ще краще, між близько 5 мг до близько 500 мг і може бути введена одночасно або за кілька разів.

Композиції запропоновані винаходом можуть бути складені з відповідною та зручною кількістю матеріалу-носія, яка може змінюватися, наприклад від близько 5% до близько 95% всієї композиції (вага/вага). Фармацевтична композиція може бути приготовлена таким чином, щоб забезпечити легко відмірювані кількості для введення. Наприклад, не обмежуючись названим, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії, може містити від близько від 3 до 500 μ г активного інгредієнта на мілілітр розчину, так, щоб могла відбуватися інфузія відповідного об'єму з швидкістю приблизно 30 мл/год.

Препарати запропоновані винаходом можуть також бути створені, так, щоб забезпечити контрольоване виділення сполуки, що дозволить застосовувати, наприклад, менш часте дозування або забезпечить поліпшені профілі фармакокінетики або токсичності. В одному варіанті здійснення даний винахід забезпечує фармацевтичні сполуки, розроблені для постійного або контрольованого виділення.

У наступному варіанті здійснення даний винахід також пропонує ветеринарні препарати, які містять, щонайменше, одну сполуку запроповану даним винаходом разом з ветеринарним носієм. В одному варіанті здійснення ветеринарним носієм є носій прийнятний для введення тварині крім людини. Ветеринарний носій може бути твердим, рідиною або газоподібним матеріалом, що є прийнятним у галузі ветеринарії, а також він не є несумісним з однією або більше сполуками запропонованими даним винаходом, що вводяться. Ветеринарні сполуки можуть вводитися перорально, парентерально або будь-яким іншим шляхом.

В одному варіанті здійснення даного винаходу також можливо змішувати будь-яку сполуку даного винаходу з одним або більше іншими активними інгредієнтами. Комбінації можуть бути обрані виходячи з будь-яких міркувань, що ними керується фахівець у даній галузі, включаючи, наприклад, стан, який лікують, переохресну реактивність інгре-

дієнтів і фармако-властивості комбінації. У кращому варіанті здійснення фармацевтичний препарат може включати одну або більше сполук запропонованих винаходом які є ефективними при лікуванні інфекції HCV разом з одним або більше іншими інгредієнтами, які є ефективними в лікуванні інфекції HCV.

Сполуки можуть бути представлені в одній дозованій формі або у формі декількох окремих дозованих форм, призначених для одночасного або послідовного введення пацієнтові. Коли введення є послідовним, комбінація може вводитися за два або більше, три або більше, чотири або більше, п'ять або більше, або шість або більше введення. В альтернативному варіанті здійснення можливо ввести одну або більше сполук запропонованих даним винаходом та один або більше додатковий активний інгредієнт відповідно до різних шляхів введення.

Фахівець знає, що ряд активних інгредієнтів може вводитися у поєднанні зі сполуками запропонованими даним винаходом, які можуть діяти, таким чином, щоб збільшити або синергетично підсилити інгібуючу вірус активність сполук запропонованих винаходом. Такі активні інгредієнти включають без обмежень α -інтерферон, рибавирин, інгібітори протеази, інгібітори полімерази та інгібітори хелікази. Крім того, препарати винаходу можуть також вводитися у поєднанні з іншими сполуками, які впливають на IRES активність, відому фахівцеві в даній галузі.

Відповідно до способів винаходу, комбінація активних інгредієнтів може бути: (1) складеною та уведеною або доставленою одночасно в змішаній формі; (2) доставленою по чергово або паралельно як окремі сполуки; або (3) будь-яким іншим комбінованим режимом терапії, відомим у даній галузі техніки. При доставці альтернативною терапією способи запропоновані винаходом можуть включати введення або доставку активних інгредієнтів послідовно, наприклад, в окремому розчині, емульсії, суспензії, пігулках, драже або капсулах або різних ін'єкціях в окремих шприцах. Звичайно протягом альтернативної терапії ефективне дозування кожного активного інгредієнта вводиться послідовно, тобто, періодично, беручи до уваги, що в симу-

льтанній терапії, ефективні дозування двох або більше активних інгредієнтів уводяться разом. Можуть також використовуватися різні послідовності перемешованих комбінаційних терапій.

Приклади

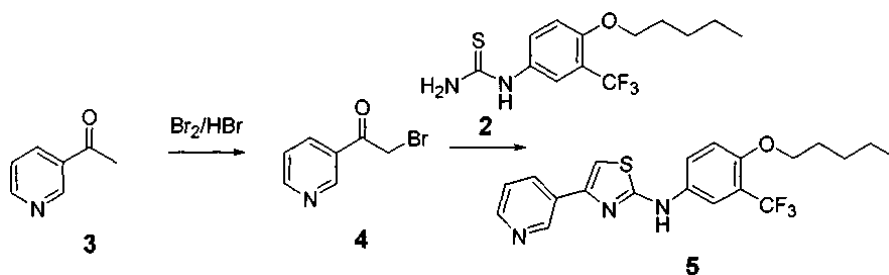
Щоб допомогти зрозуміти даний винахід, були включені наступні приклади. Експерименти, які стосуються цього винаходу, не повинні, звичайно, бути розглянуті як обмеження винаходу, і такі варіанти винаходу, як відомі зараз або ті, що будуть розроблені пізніше, та які перебувають у межах галузі техніки, доступної фахівцеві, охоплюються обсягом винаходу.

Сполуки запропоновані винаходом можуть бути отримані з використанням стандартних методів синтезу. Вихідні матеріали є зазвичай легко доступними з таких комерційних джерел, як корпорація Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Наприклад, може використовуватися синтетичний шлях, подібний до приведенного в прикладі 1 або 2. Буде очевидним, що кінцевий продукт і будь-який інтермедіат(и), показаний у наступних схемах може бути екстрагований, висушений, відфільтрований та/або сконцентрований і може бути надалі очищений (наприклад, хроматографією). Кожна змінна (наприклад, "R") у наступних Схемах, відноситься до будь-якої групи, сумісної з описом сполук, забезпечених тут. Фахівець у даній галузі може знайти модифікації однієї або декількох зі стадій синтезу, описаних тут без того, щоб істотно змінити загальну схему синтезу. Далі експериментальні подробиці синтезу представлених сполук по цих схемах наведені в прикладах 1-2.

У наступних схемах і прикладах 1-2 синтезу використовуються наступні скорочення:

Хімічні скорочення
DCM дихлорметан
DMF диметилформамід
DMPA диметилпропіонова кислота
Et₃N триетиламін
THF тетрагідрофуран
TMSCHN₂ триметилсилілдіазометан

Приклад 1. Синтез N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-аміну



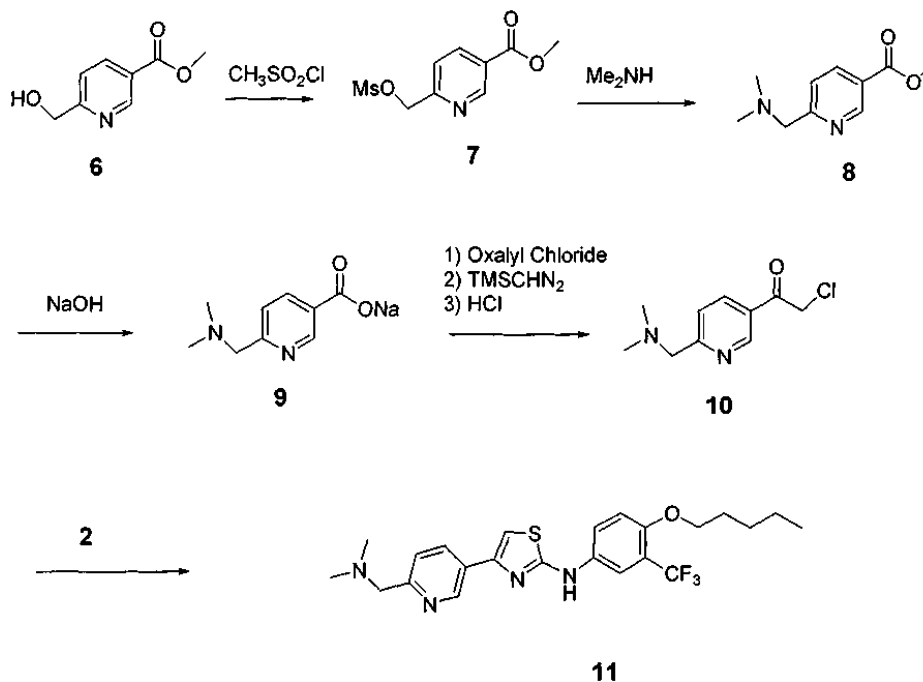
Стадія 1. Одержання 2-бром-1-(піридин-3-іл)етанону

Бром (17,2 г, 0,11 моль) додають краплинами до охолодженого розчину (0°C) 3-ацетилпіридину (12,1 г, 0,1 моль) в оцтовій кислоті, яка містить 33% HBr при енергійному перемішуванні. Перемішану суміш нагрівають до 40°C і витримують за цієї температури протягом 2 годин і потім нагріва-

ють до 7 5°C. Після 2 годин суміш охолоджують і розбавляють простим ефіром (400 мл), щоб осадити продукт, який збирають фільтрацією та промивають простим ефіром і ацетоном, щоб одержати 4 сіль HBr у вигляді білої кристалічної речовини, яка може використовуватися для реакції наступного етапу без подальшого очищення.

Стадія 2. Одержання N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил) феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-аміну

Реакційну суміш 4 сіль HBr (2,87 г, 10 ммоль) і тіосечовини 2 (3,07 г, 10 ммоль) в етилацетаті (20 мл) нагрівають до 70°C і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища та осаджують формою. Продукт, зібраний фільтрацією, промивають простим ефіром, сушать на повітрі, щоб одержати продукт 5 у вигляді ясно-жовтих кристалів.



Стадія 1. Одержання метилу 6-((метилсульфоніл)метил)нікотинату

Каталітичну кількість DMPA (диметилпропіонова кислота), триетиламін (2,0 г, 19,7 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 та метансульфонілхлорид (1,95 г, 17,0 ммоль) додають краплями до розчину гідроксиметилнікотин метилового ефіру 6 (2,2 г, 13,1 ммоль), за -78°C під аргонем. Суміш перемішують протягом 5 годин за -78°C і потім гасять 30 мл насиченого водного бікарбонату натрію. Органічний шар збирають і водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 (2x30 мл). Органічні фази змішують і промивають водою. CH_2Cl_2 розчин висушують MgSO_4 і концентрують, щоб одержати сполуку 7, яка використовується без подальшого очищення.

Стадія 2. Одержання метилового ефіру диметиламінометилнікотинової кислоти

Сполуку 7 обробляють диметиламіном (2M) у метанолі при 0°C протягом 30 хвилин, піднімаючи потім температуру до кімнатної та перемішують протягом 5 годин. Розчинник видаляють, і залишок пропускають крізь силікагель (елюють етилацетат - метанол 95:5) щоб отримати 6-диметиламінометилнікотин-метиловий ефір 8.

^1H ЯМР (CDCl_3 , год/млн) δ 9,13 (1H), 8,24 (1H), 7,48 (1H), 3,93 (3H), 3,66 (2H), 2,28 (6H).

Стадія 3. Одержання Na солі 6-диметиламінометилнікотинової кислоти

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , ppm.): 10,69 (1H, c), 9,30 (1H, d, $J=1,8$ Гц), 8,95 (1H, дт, $J=1,5, 8,4$ Гц), 8,86 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 8,14 (2H, м), 7,93 (1H, c), 7,91 (1H, дд, $J=2,7, 7,5$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 4,06 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 1,70 (2H, м), 1,37 (4H, м), 0,88 (3H, т, $J=6,9$ Гц).

Приклад 2. Синтез 4-((диметиламіно)метил)піридин-3-іл)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)тіазол-2-аміну

Метіловий ефір 6-диметиламінометилнікотинової кислоти 8 (1,75 г, 9,0 ммоль) розчиняють у 15 мл метанолу; додають 5 мл 2 N гідроксиду натрію. Суміш нагрівають при 90°C протягом 1,5 годин і потім швидко охолоджують до кімнатної температури. Розчинник видаляють, під дією вакууму та залишок, який залишається, висушують випаровуванням з толуолом. Тверду речовину використовують без подальшого очищення. Невелику частину зразка готують до аналітичного використання підкисленням з 1N HCl, зневоднюванням і висушуванням.

^1H ЯМР (D_2O , год/млн) δ 8,86 (1H), 8,16 (1H), 7,46 (1H), 4,05 (2H), 2,53 (6H).

Стадія 4. Одержання хлорацетилпіридину

Na сіль 6-диметиламінометилнікотинової кислоти 9 (202 мг, 1 ммоль) суспендують у 8 мл CH_2Cl_2 і додають 2 краплі DMF. Суміш обробляють оксалілхлоридом (1,2 ммоль) при 0°C і потім нагрівають до кімнатної температури та залишають за цієї температури на 1,5 години. Розчинник видаляють, і залишок суспендують в 10 мл THF. Et_3N (2,2 ммоль) додають, з наступним додаванням TMSCHN_2 (2,5 ммоль, 2M розчин у простому ефірі), який додають при 0°C. Суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Суміш потім охолоджують до 0°C і додають HCl (4,0 ммоль, 2M у простому ефірі). Суміш пе-

ремішують протягом 2 годин при 0°C і потім розчинник видаляють. Залишок розбавляють CH₂Cl₂ (30 мл), нейтралізують 10% водним NaHCO₃. Органічну фазу збирають і промивають водою. Розчинник висушують MgSO₄ і концентрують, щоб одержати хлорацетилпіридин 10, який використовується безпосередньо в наступній стадії.

Стадія 5. Одержання 4-(6-((диметіаміно)метил)піридин-3-іл)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)тіазол-2-аміну

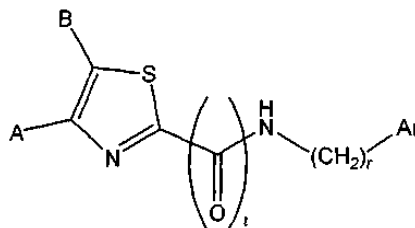
Суміш 10 з тіосечовиною 2 (0,3 ммоль) в етиловому спирті 10 мл нагрівають у колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин і охолоджують до кімнатної температури. Розчинник видаляють і залишок очищають ВЕРХ, щоб одержати кінцеву сполуку 11.

¹НЯМР (CDCl₃, год/млн) δ 8,96 (1H), 8,03 (1H, дд, J=2,2, 8,1 Гц), 7,64 (1H), 7,55 (1H, дд, J=2,7, 8,9 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,16 (1H), 6,94 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,84 (1H), 3,97 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,66 (2H), 2,33 (6H), 1,76 (2H, м), 1,37 (м, 4H), 0,87 (3H, т, J=7,1 Гц).

Приклад 3. Додаткові сполуки, які служать прикладом.

Сполуки, показані нижче, можуть бути синтезовані способами, даними в прикладах 1 і 2, та варіаціями у способах, розкритими в прикладі 1, і це буде цілком очевидним для фахівця в галузі органічного синтезу.

Списки, представлені нижче, розкривають сполуки загальної формули



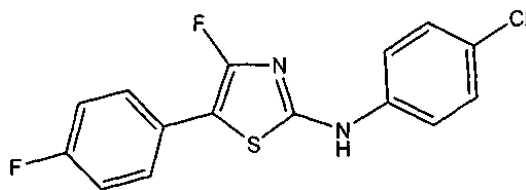
Значення "A" у цій формулі знаходяться у списку A1 і списку A2.

Значення для "B" у цій формулі знаходяться у списку B1 і списку B2; значення для "t" подано в списку t, значення для "r" подано в списку r та значення для "Ar" подано в списку AR.

Кожна комбінація 1 елемента з кожного списку A1, списку B1, списку t, списку r, та списку Ar, конкретно розкриває окремі сполуки винаходу.

Кожна комбінація 1 елемента з кожного списку A2, списку B2, списку t, списку r, та списку Ar, конкретно розкриває окремі сполуки винаходу.

Наприклад, [A1-1] [B1-2] [t0] [R0] [AR1] є

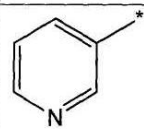


N-(4-хлорфеніл-4-фтор-5-(4-фторфеніл) тіазол-2-аміном

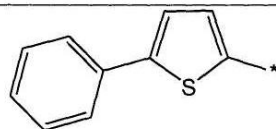
СПИСОК A1

<p>A1-1</p>	<p>A1-2</p>	<p>A1-3</p>
-------------	-------------	-------------

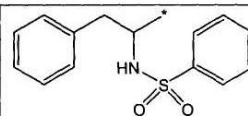
СПИСОК А1



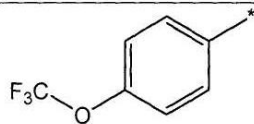
A1-4



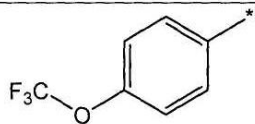
A1-5



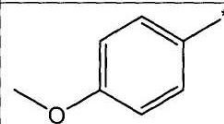
A1-6



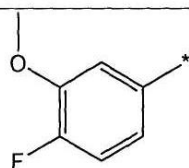
A1-7



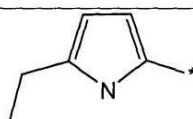
A1-8



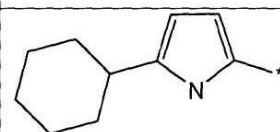
A1-9



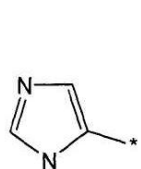
A1-10



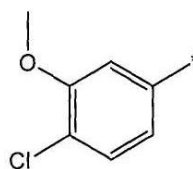
A1-11



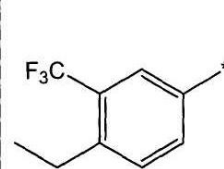
A1-12



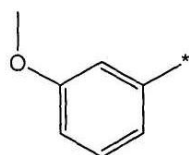
A1-13



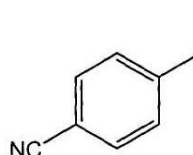
A1-14



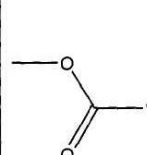
A1-15



A1-16

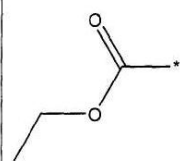


A1-17

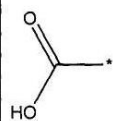


A1-18

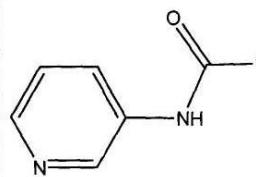
СПИСОК A1



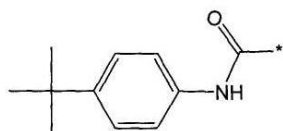
A1-19



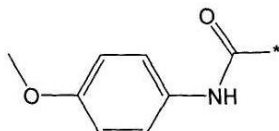
A1-20



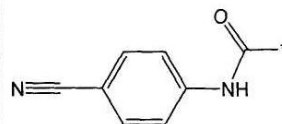
A1-21



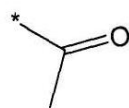
A1-22



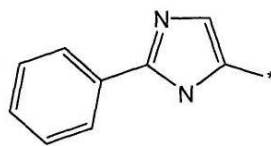
A1-23



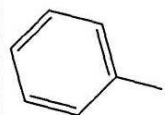
A1-24



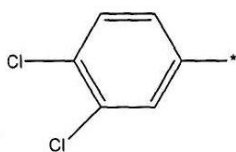
A1-25



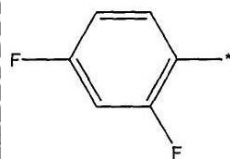
A1-26



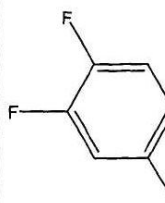
A1-27



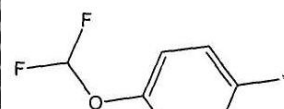
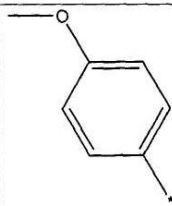
A1-28



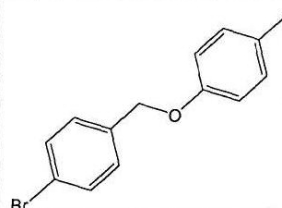
A1-29

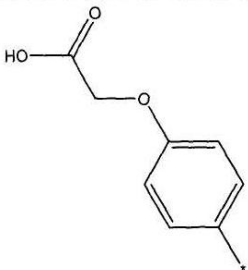
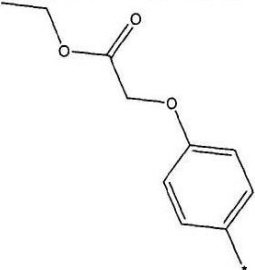
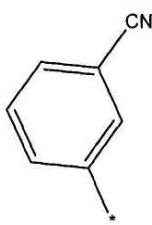
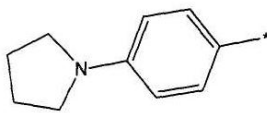
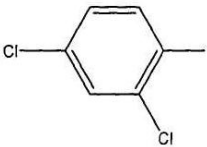
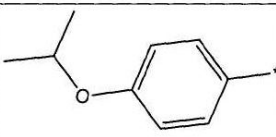


A1-30

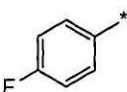
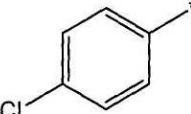
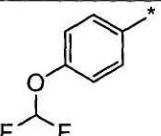
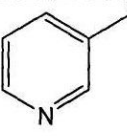
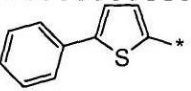
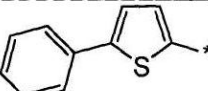
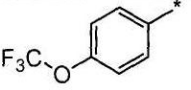
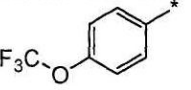
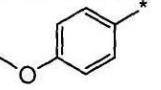
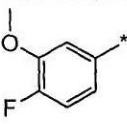
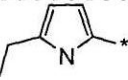
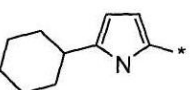

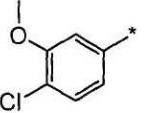
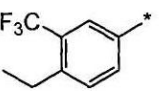


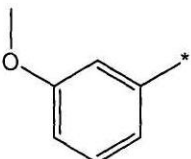
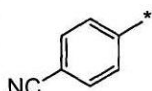
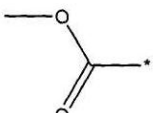
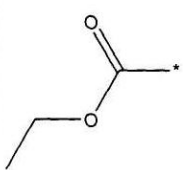
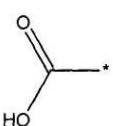
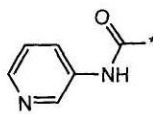
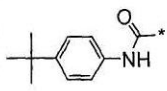
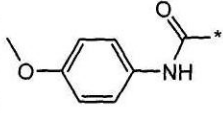
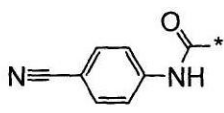
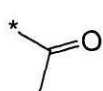
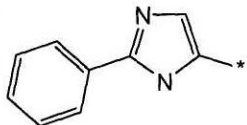
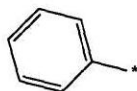
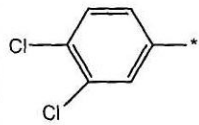
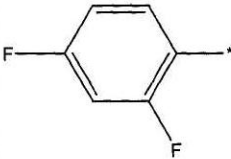
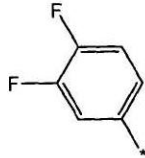
A1-32

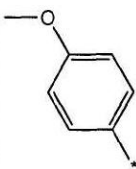
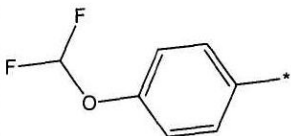
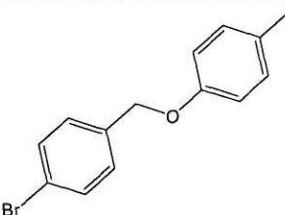
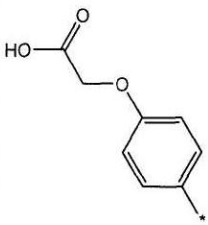
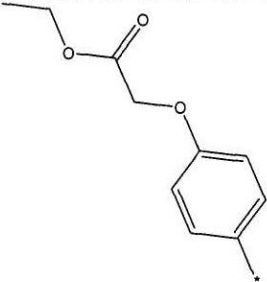
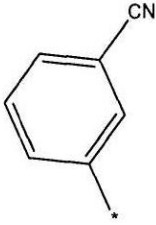
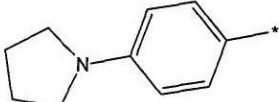
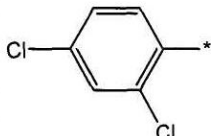
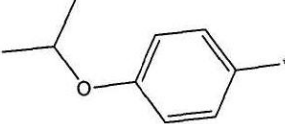


СПИСОК А1		
A1-31		A1-33
		
A1-34	A1-35	A1-36
		
A1-37	A1-38	A1-39

СПИСОК В1		
*-OH B1-1	*-F B1-2	*-Cl B1-3
*-CN B1-4	*-CH ₃ B1-5	*-CH ₂ CH ₃ B1-6
*-OCH ₃ B1-7	*-OCH ₂ CH ₃ B1-8	*-CF ₃ B1-9
*-OCF ₃ B1-10	*-OCHF ₂ B1-11	*-H B1-12
СПИСОК А2		
*-OH A2-1	*-F A2-2	*-Cl A2-3
*-CN A2-4	*-CH ₃ A2-5	*-CH ₂ CH ₃ A2-6
*-OCH ₃ A2-7	*-OCH ₂ CH ₃ A2-8	*-CF ₃ A2-9
*-OCF ₃ A2-10	*-OCHF ₂ A2-11	*-H A2-12

СПИСОК В2		
 B2-1	 B2-2	 B2-3
 B2-4	 B2-5	 B2-6
 B2-7	 B2-8	 B2-9
 B2-10	 B2-11	 B2-12
 B2-13	 B2-14	 B2-15

СПИСОК В2		
 B2-16	 B2-17	 B2-18
 B2-19	 B2-20	 B2-21
 B2-22	 B2-23	 B2-24
 B2-25	 B2-26	 B2-27
 B2-28	 B2-29	 B2-30

СПИСОК В2		
 B2-31	 B2-32	 B2-33
 B2-34	 B2-35	 B2-36
 B2-37	 B2-38	 B2-39

СПИСОК t

0

1

t0

t1

СПИСОК r

0

1

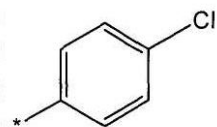
2

R0

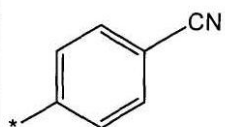
R1

R2

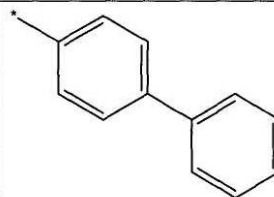
СПИСОК AR



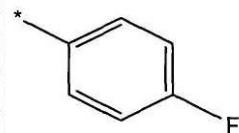
AR1



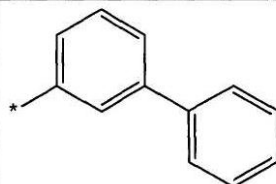
AR2



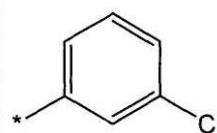
AR3



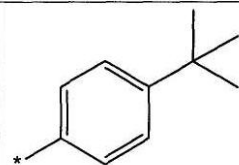
AR4



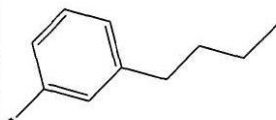
AR5



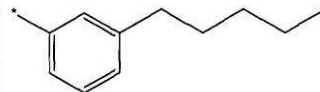
AR6



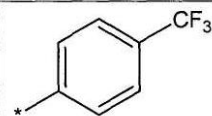
AR7



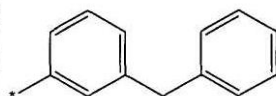
AR8



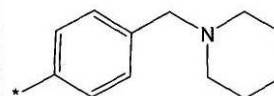
AR9



AR10

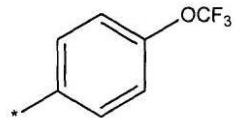


AR11

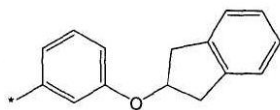


AR12

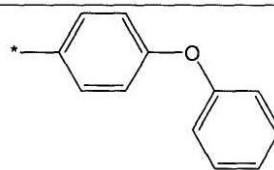
СПИСОК AR



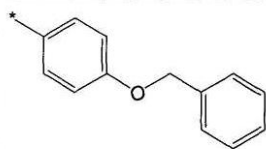
AR13



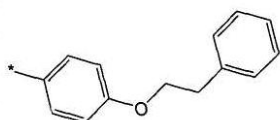
AR14



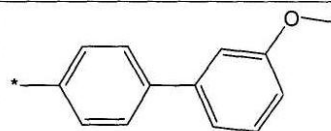
AR15



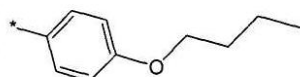
AR16



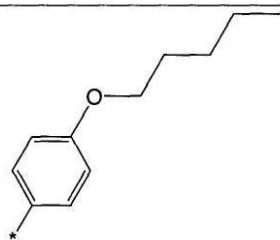
AR17



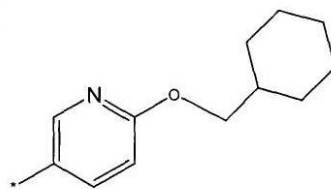
AR18



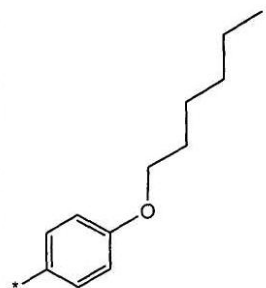
AR19



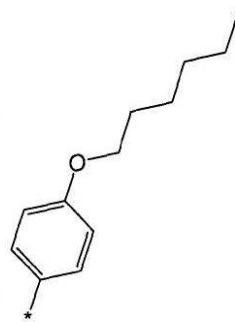
AR20



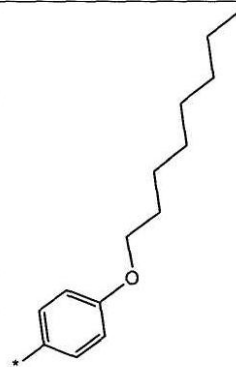
AR21



AR22

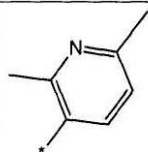


AR23

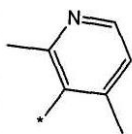


AR24

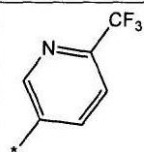
СПИСОК AR



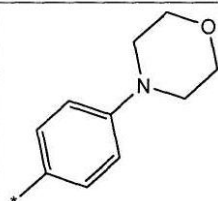
AR25



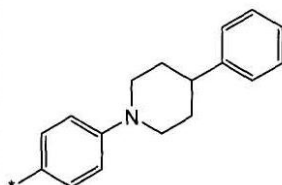
AR26



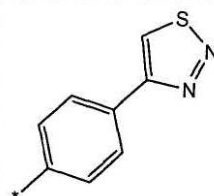
AR27



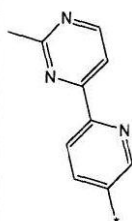
AR38



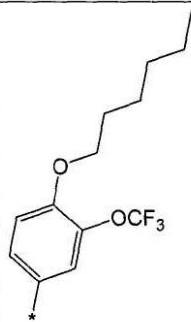
AR29



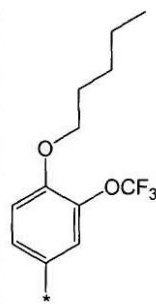
AR30



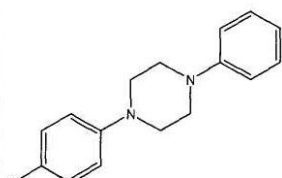
AR31



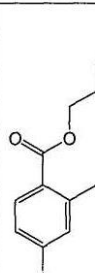
AR32



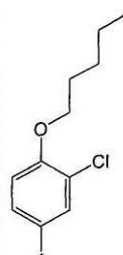
AR33



AR34

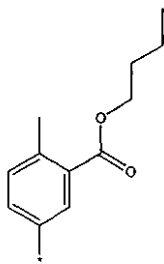
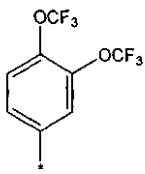
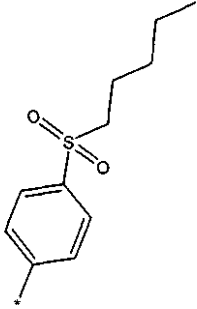
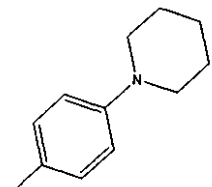
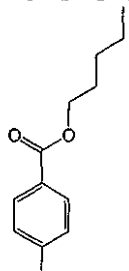
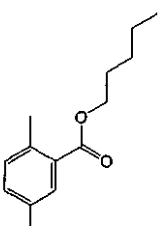


AR35



AR36

СПИСОК AR

 <p>AR37</p>	 <p>AR38</p>	 <p>AR39</p>
 <p>AR40</p>	 <p>AR41</p>	 <p>AR42</p>

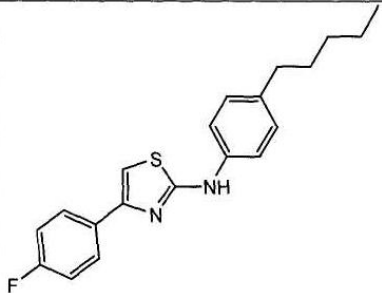
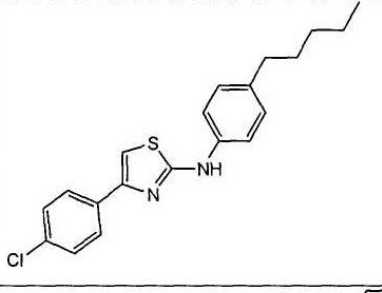
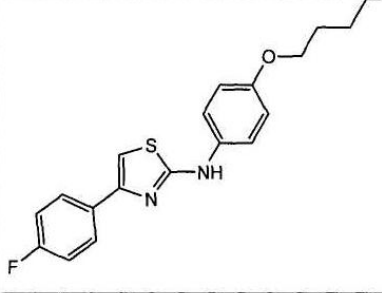
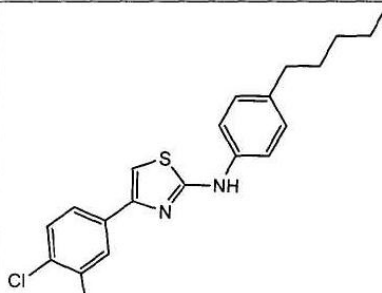
Сполуки, перераховані в таблицях I, II, III, і IV, були синтезовані та протестовані в аналізі, заснованому на репліконі. Аналіз інгібування реплікації HCV з використанням реплікона представ-

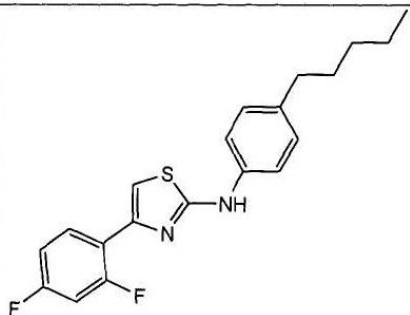
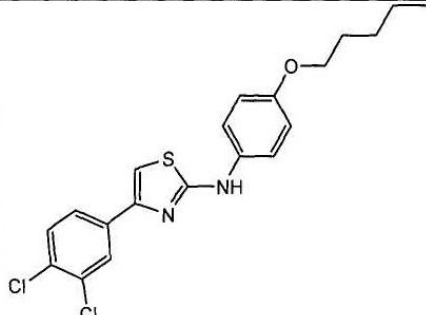
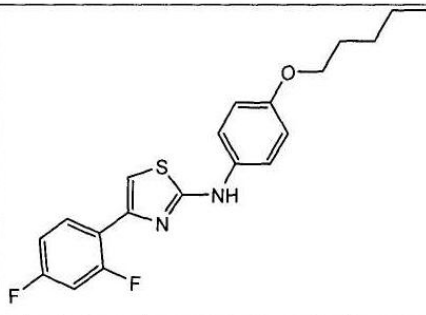
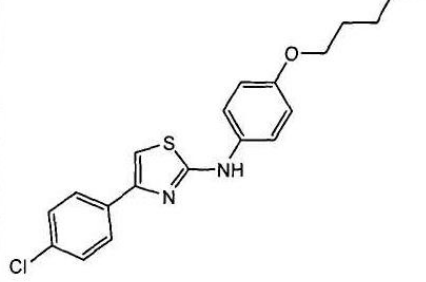
лений у прикладі 4. Активність кожної сполуки показана +++ ($EC_{50} < 1$ мікромолей), ++ (EC_{50} між 1 мікромолей і 10 мікромолів) та + (EC_{50} більше, ніж 10 мікромолей).

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
1		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
2		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси) феніл)-4-(4-фтор- феніл) тіазол-2-амін	+++
3		4-(4-хлорфеніл)-N-(3- (трифторметил)-4- (пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
4		4-(4-(дифторметокси) феніл)-N-(3- (трифторметил)-4- (пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
5		N-(4-(пентилокси)-3- (трифторметил)феніл)- 4-(2-іл) тіазол-2- амін	+++
6		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси) феніл)-4-(феніл-1- (тозіламіно)етил) тіазол-2-амін	++

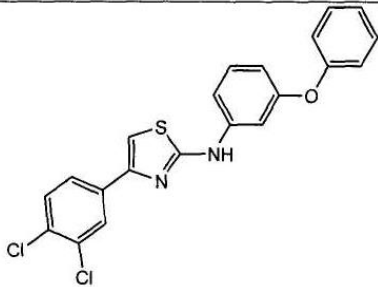
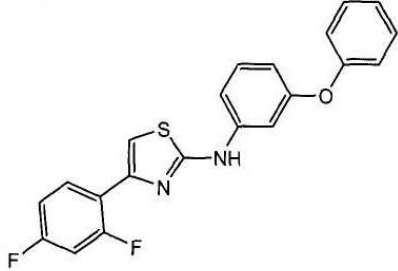
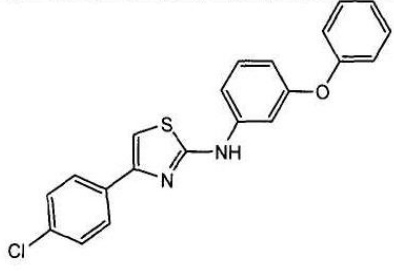
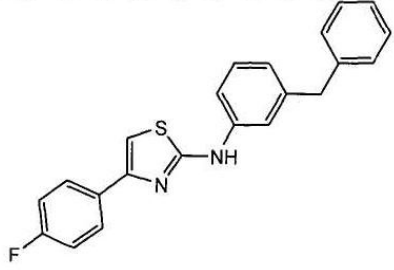
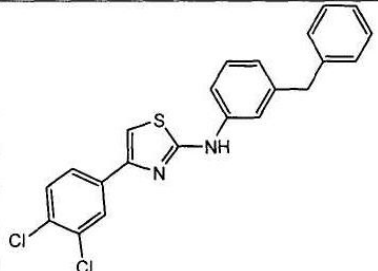
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
7		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
8		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-4-(4- (піролідин-1-іл) феніл) тiazол-2-амін	+++
9		5-бром-N-(3- (трифторметил) -4- (пентилокси) феніл) тиазол-2-амін	+++
10		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно) тiazол-4- карбонова кислота	+
11		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N-(4- хлорфеніл) тiazол-4- карбоксамід	+
12		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-4-(4- фторфеніл)-5- метилтиазол-2-амін	+++

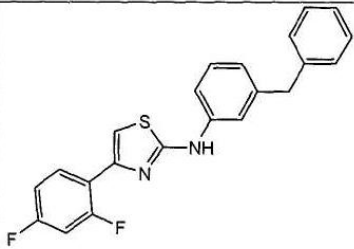
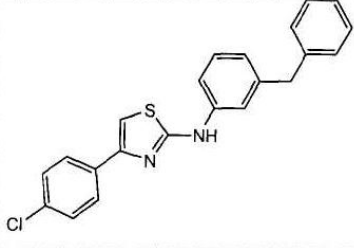
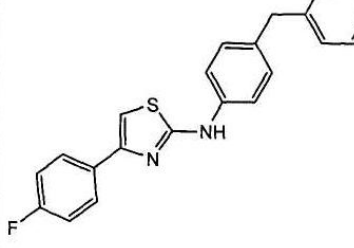
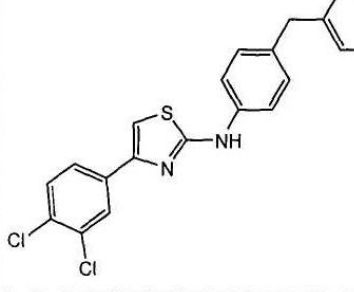
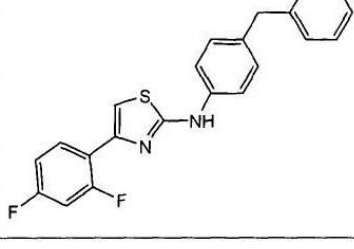
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
13		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-2-(піридин-3- іл) тiazол-4-амін	+
14		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N- (піридин-3-іл) тіазол-4-карбоксамід	+++
15		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N-(4- ціанфеніл)тіазол-4- карбоксамід	+
16		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N-(4- метоксифеніл)тіазол- 4- карбоксамід	+
17		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N-(4- трет-бутилфеніл) тіазол-4-карбоксамід	+
18		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)тіазол-4- карбоксамід	+++

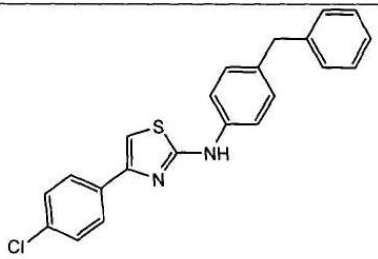
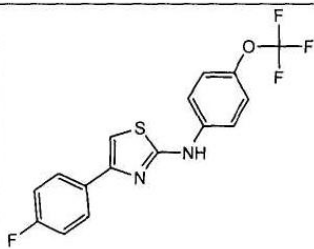
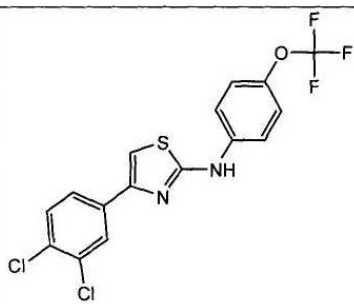
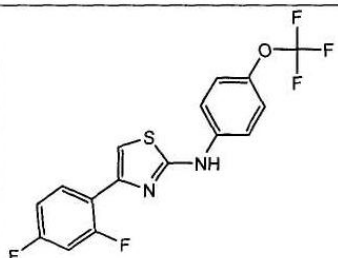
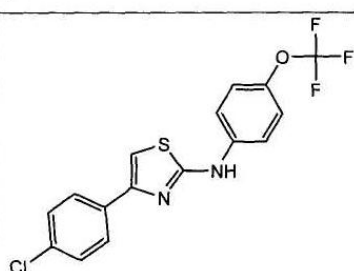
Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
19		4-(4-фторфеніл)-N-(4-пентилфеніл) тiazол-2-амін	+++
20		4-(4-хлорфеніл)-N-(4-пентилфеніл) тiazол-2-амін	+++
21		4-(4-фторфеніл)-N-(4-(пентилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
22		4-(3,4-дихлорфеніл)-N-(4-пентилфеніл) тiazол-2-амін	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
23		4-(2,4-дифторфеніл) - N-(4-пентилфеніл) тіазол-2-амін	+
24		4-(3,4-дихлорфеніл) - N-(4-(пентилокси) феніл) тіазол-2-амін	+++
25		4-(2,4-дифторфеніл) - N-(4-(пентилокси) феніл) тіазол-2-амін	+
26		4-(4-хлорфеніл) -N-(4- (пентилокси) феніл) тіазол-2-амін	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
27		N-(3-(бензилокси) феніл)-4-(4- фторфеніл) тiazол-2- амін	+++
28		N-(3-(бензилокси) феніл)-4-(3,4- дихлорфеніл) тiazол- 2-амін	+++
29		N-(3-(бензилокси) феніл)-4-(2,4- дифторфеніл) тiazол- 2-амін	+++
30		N-(3-(бензилокси) феніл)-4-(4- хлорфеніл) тiazол-2- амін	+++
31		4-(4-фторфеніл)-N-(3- феноксифеніл) тiazол- 2-амін	+++

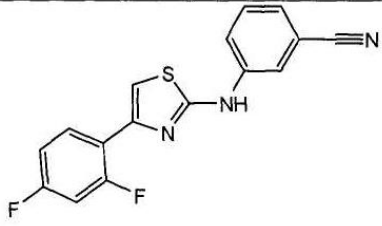
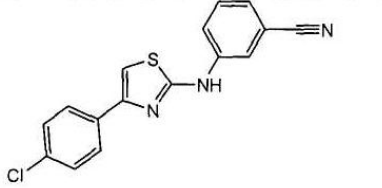
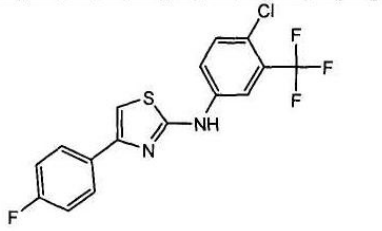
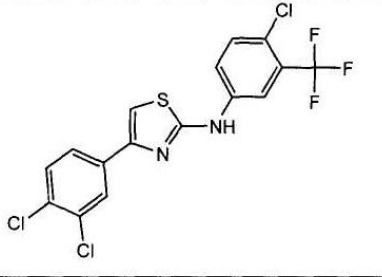
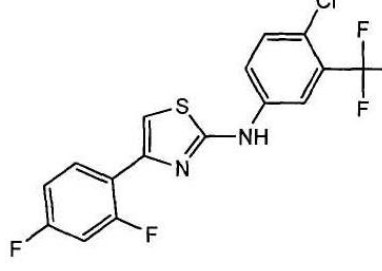
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
32		4-(3,4-дихлорфеніл) - N-(3-феноксифеніл) тіазол-2-амін	+++
33		4-(2,4-дифторфеніл) - N-(3-феноксифеніл) тіазол-2-амін	+++
34		4-(4-хлорфеніл) -N-(3- феноксифеніл) тіазол- 2-амін	+++
35		N-(3-бензилфеніл)-4- (4-фторфеніл) тіазол- 2-амін	+
36		N-(3-бензилфеніл)-4- (3,4-дихлорфеніл) тіазол-2-амін	+++

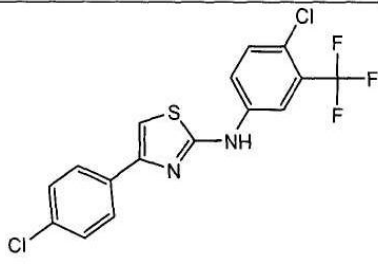
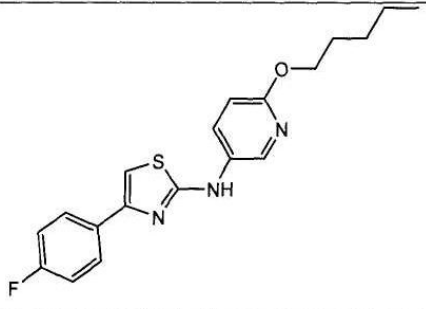
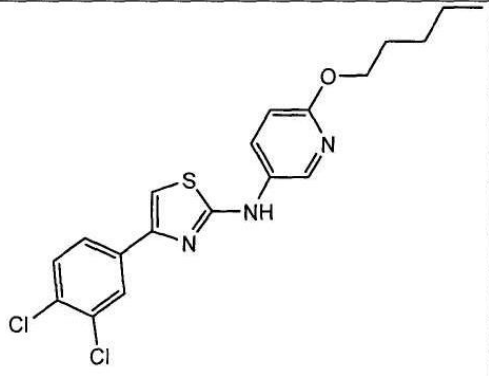
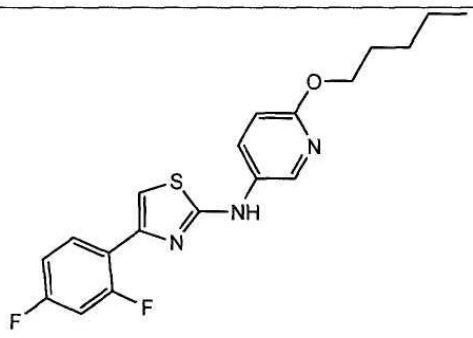
Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
37		N-(3-бензилфеніл)-4-(2,4-дифторфеніл) тiazол-2-амін	+++
38		N-(3-бензилфеніл)-4-(4-хлорфеніл) тiazол-2-амін	+++
39		N-(4-бензилфеніл)-4-(4-фторфеніл) тiazол-2-амін	+
40		N-(4-бензилфеніл)-4-(3,4-дихлорфеніл) тiazол-2-амін	+
41		N-(4-бензилфеніл)-4-(2,4-дифторфеніл) тiazол-2-амін	+

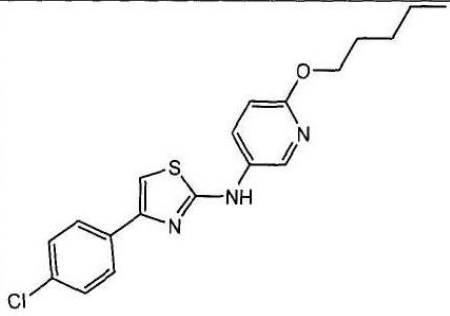
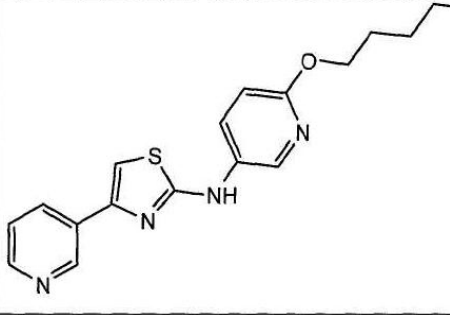
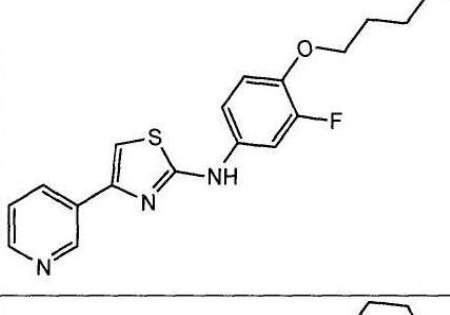
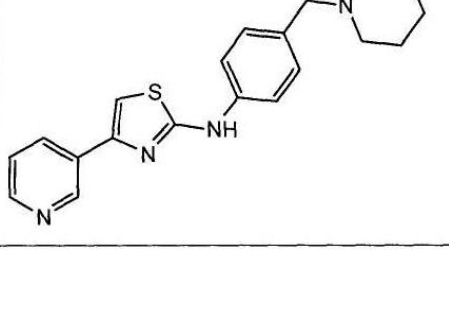
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
42		N-(4-бензилфеніл)-4-(4-хлорфеніл) тiazол-2-амін	+
43		4-(4-фторфеніл)-N-(4-(трифторметокси)феніл) тiazол-2-амін	+
44		4-(3,4-дихлорфеніл)-N-(4-(трифторметокси)феніл) тiazол-2-амін	+
45		4-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(трифторметокси)феніл) тiazол-2-амін	+
46		4-(4-хлорфеніл)-N-(4-(трифторметокси)феніл) тiazол-2-амін	+

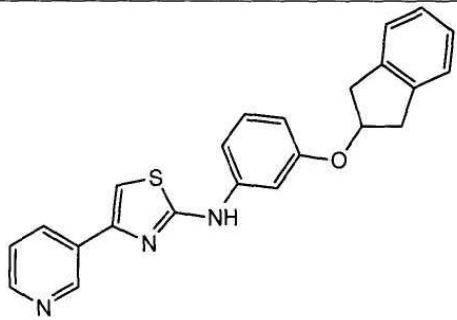
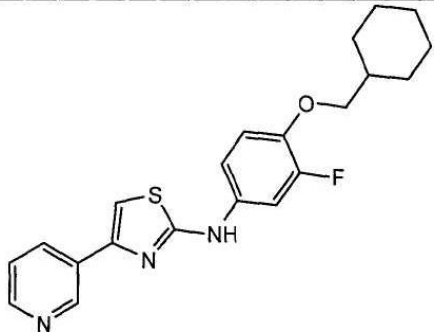
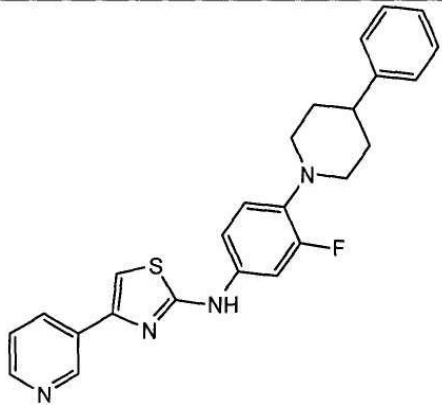
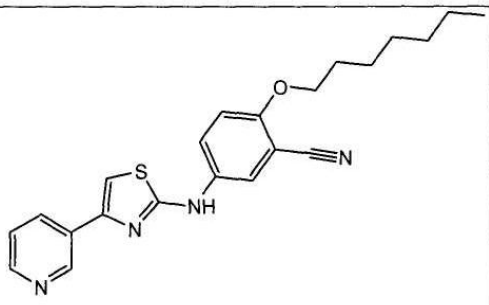
Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
47		N-(3,4-дихлорфеніл) - 4-(4-фторфеніл) тіазол-2-амін	+++
48		N, 4-біс(3,4- дихлорфеніл) тіазол- 2-амін	+++
49		N-(3,4-дихлорфеніл) - 4-(2,4-дифторфеніл) тіазол-2-амін	+++
50		N-(3,4-дихлорфеніл) - 4-(4-хлорфеніл) тіазол-2-амін	+
51		4-(4-(4-фторфеніл) тіазол-2- іламіно) бензонітрил	+

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
52		4-(4-(3,4-дихлор феніл) тiazол-2- іламіно)бензонітрил	+
53		4-(4-(2,4-дифтор феніл) тiazол-2- іламіно)бензонітрил	+
54		4-(4-(4-хлорфеніл) thiazол-2-іламіно) бензонітрил	+
55		3-(4-(4-фторфеніл) thiazол-2-іламіно) бензонітрил	+
56		3-(4-(3,4- дихлорфеніл) thiazол- 2-іламіно) бензонітрил	+

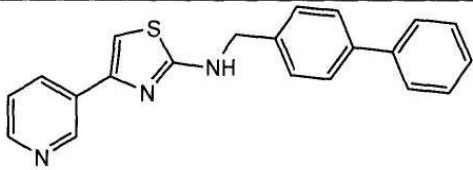
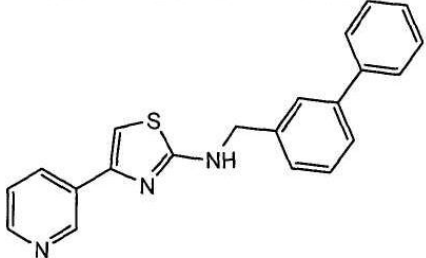
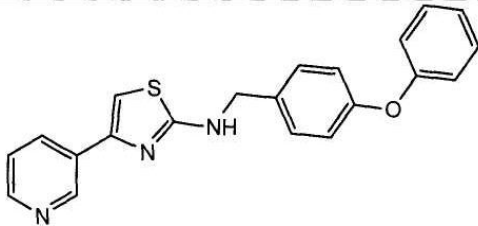
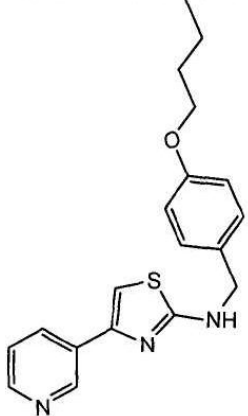
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
57		3-(4-(2,4-дифтор феніл) тiazол-2- іламіно) бензонітрил	+
58		3-(4-(4-хлорфеніл) тіазол-2-іламіно) бензонітрил	+
59		N-(4-хлор-3-(трифтор метил)феніл)-4-(4- фторфеніл) тіазол-2- амін	+++
60		N-(4-хлор-3-(трифтор метил)феніл)-4-(3,4- дихлорфеніл) тіазол- 2-амін	+++
61		N-(4-хлор-3-(трифтор метил)феніл)-4-(2,4- дифторфеніл) тіазол- 2-амін	+++

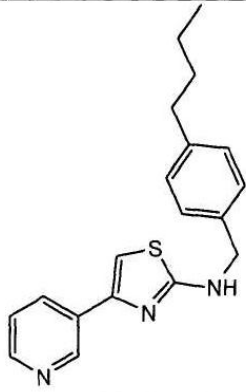
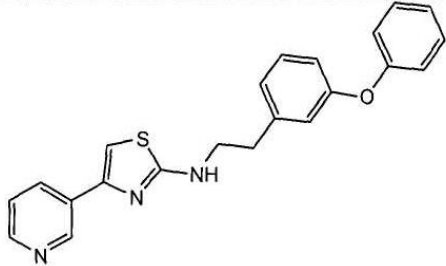
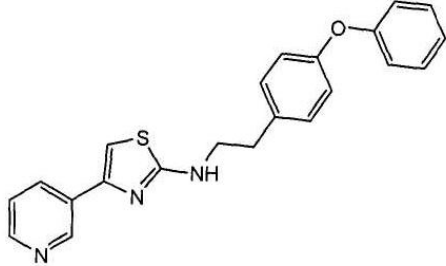
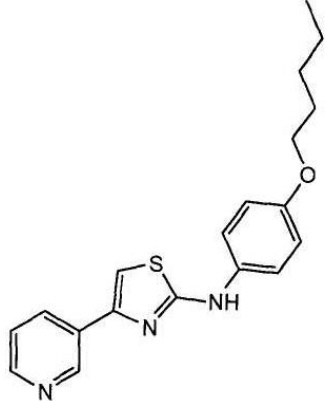
Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
62		N-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-4-(4-хлорфеніл)тіазол-2-амін	+
63		N-(4-(4-фторфеніл)тіазол-2-іл)-6-(пентилокси)піридин-3-амін	+++
64		N-(4-(3,4-дихлорфеніл)тіазол-2-іл)-6-(пентилокси)піридин-3-амін	+
65		N-(4-(2,4-дифторфеніл)тіазол-2-іл)-6-(пентилокси)піридин-3-амін	+

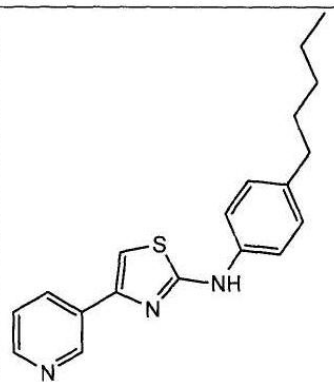
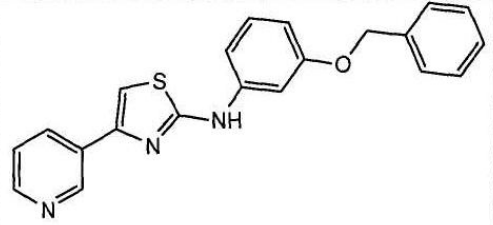
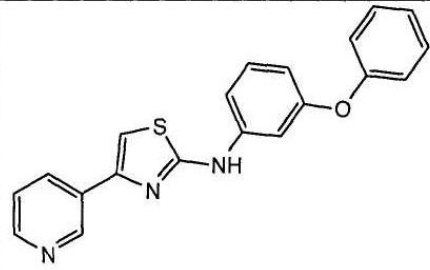
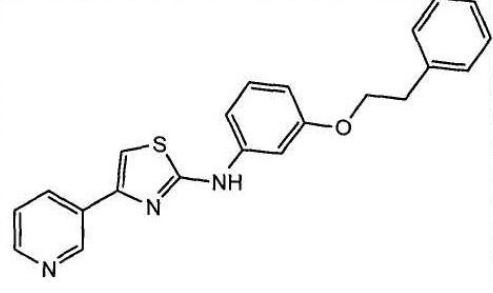
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
66		N-(4-(4-хлорфеніл) тіазол-2-іл)-6- (пентилокси) піридин- 3-амін	+++
67		6-(пентилокси)-N-(4- (піридин-3-іл) тіазол-2-іл) піридин- 3-амін	+++
68		N-(3-фтор-4- (пентилокси)феніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
69		N-(4-((піперидин - 1- іл)метил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+

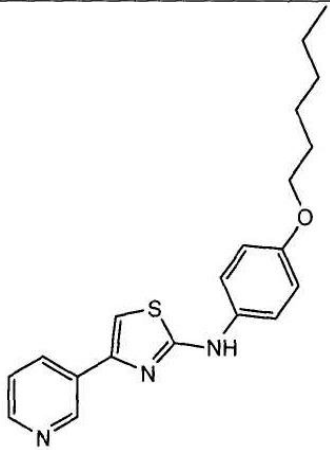
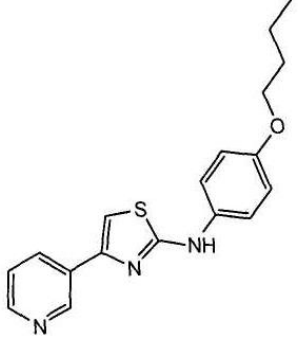
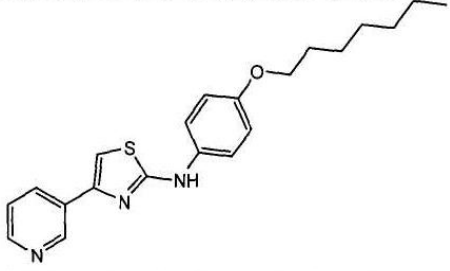
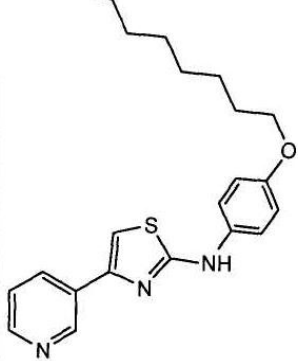
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
70		N-(3-(2,3-дигідро-1H-інден-2-ілокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
71		N-(4-(циклогексилметокси)-3-фторфеніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
72		N-(3-фтор-4-(4-фенілпіперидин-1-іл)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
73		5-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іламіно)-2-(гептилокси)бензонітрил	+

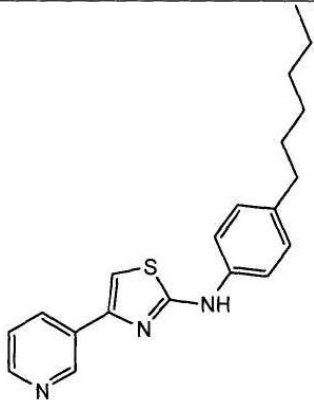
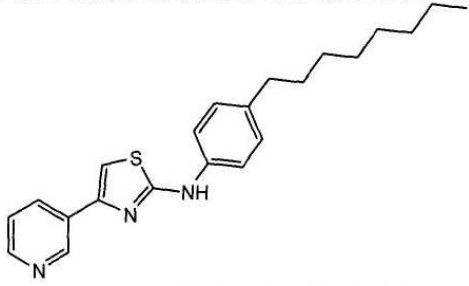
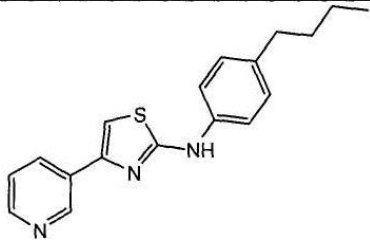
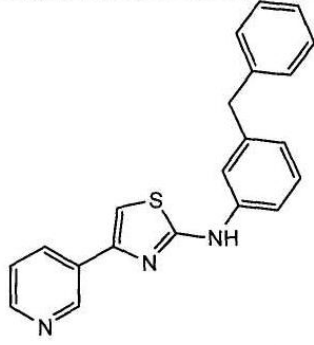
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
74		N-(3-метил-4-(пентилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
75		N-(4-бутоксигеніл)-3-(трифторметил)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
76		N-(3-(трифторметокси)бензил)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+
77		N-(4-(трифторметокси)бензил)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+

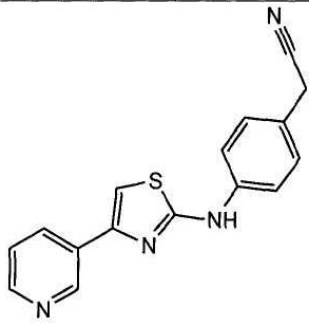
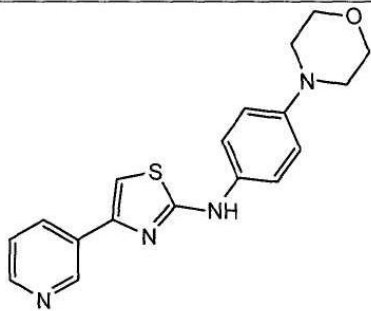
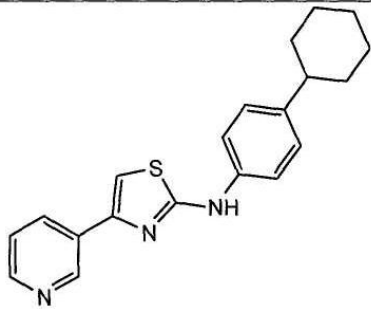
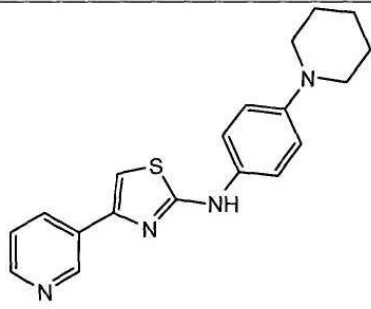
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
78		N-(4-феніл-бензил)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+
79		N-(3-феніл-бензил)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+
80		N-(4-феноксибензил)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+
81		N-(4-бутоксibenзил)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
82		N-(4-бутилбензил)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+
83		N-(3-фенокси фенетил)-4-(піридин- 3-іл) тіазол-2-амін	+
84		N-(4-фенокси фенетил)-4-(піридин- 3-іл) тіазол-2-амін	+
85		N-(4-(пентилокси) феніл)-4-(піридин-3- іл) тіазол-2-амін	+++

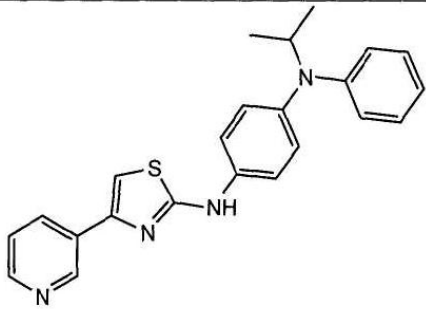
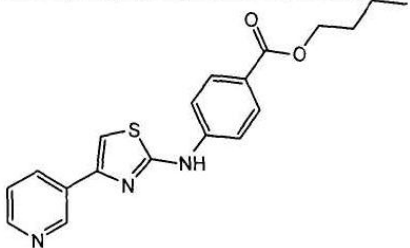
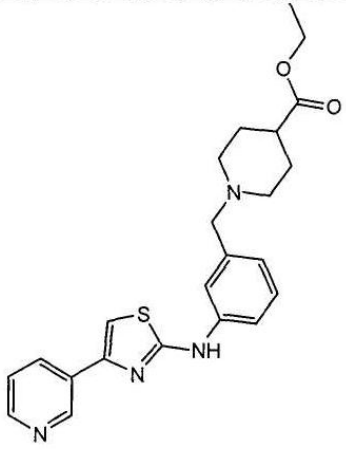
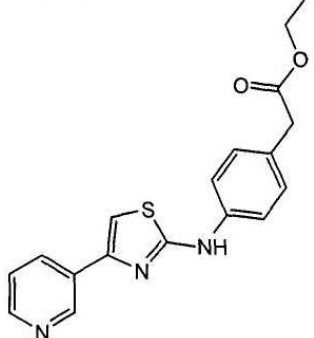
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
86		N-(4-пентилфеніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
87		N-(3-(бензилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
88		N-(3-феноксифеніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
89		N-(3-(фенетилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++

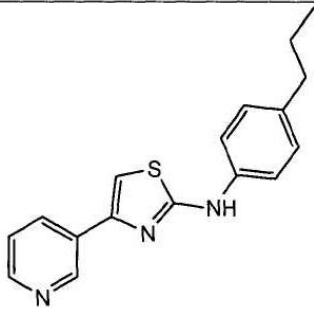
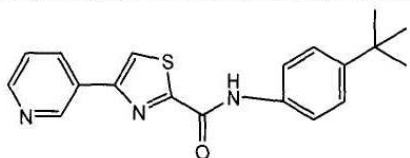
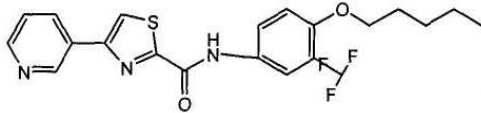
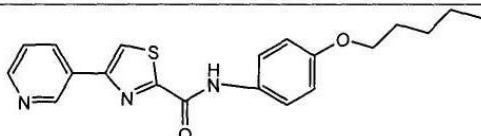
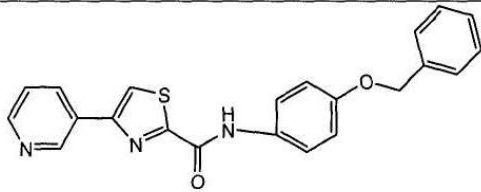
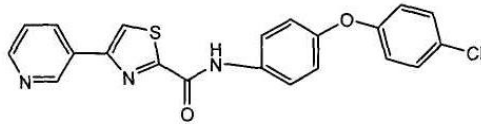
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
90		N-(4-(гексилокси) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
91		N-(4-бутоксифеніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
92		N-(4-(гептилокси) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
93		N-(4-(октилокси) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
94		N-(4-гексилфеніл)-4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
95		N-(4-октилфеніл)-4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
96		N-(4-бутилфеніл)-4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	++
97		N-(3-бензилфеніл)-4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
98		2-(4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно) феніл) ацетонітрил	+
99		N-(4-морфолінометил феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+
100		N-(4-циклогексил феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
101		N-(4-(піперидин-1-іл) феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
102		N-(4-(1,2,3- тіадіазол-4-іл) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+
103		N-(4-(1H-імідазол-1- іл)феніл)-4-(піридин- 3-іл) тiazол-2-амін	+
104		N-(9H-флуорен-7-іл)- 4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	++
105		N-(3-(2- метилпіримідин-4- іл)феніл)-4-(піридин- 3-іл) тiazол-2-амін	+

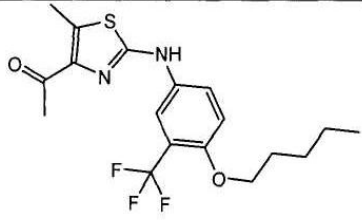
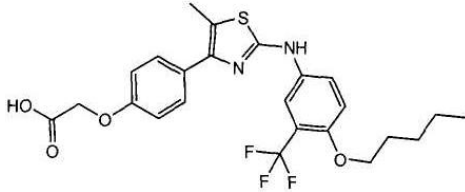
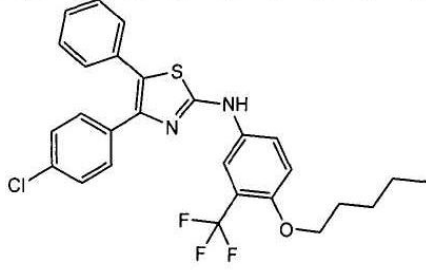
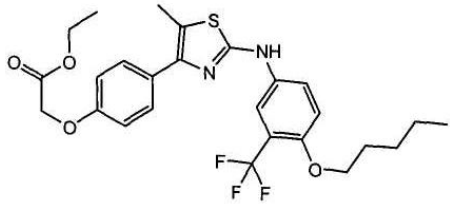
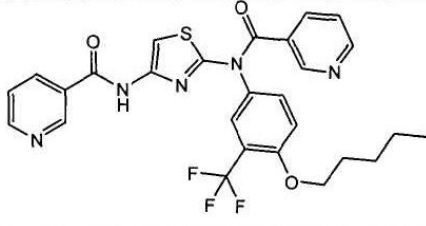
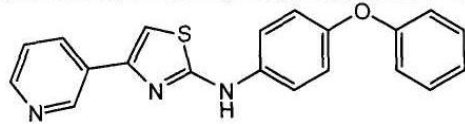
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
106		N1-ізопропіл-N1-феніл-N4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл)бензол-1,4-діамін	+
107		бутил 4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно)бензоат	+
108		етил 1-(3-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно)бензил) піперидин-4-карбоксилат	+
109		етил 2-(4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно)феніл)ацетат	+

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
110		N-(4-пропілфеніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+
111		N-(4-трет-бутилфеніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-карбоксамід	+
112		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-карбоксамід	+
113		N-(4-(пентилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-карбоксамід	+
114		N-(4-(бензилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-карбоксамід	+
115		N-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-карбоксамід	+

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
116		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-N-(4-(4- фторфеніл) тiazол-2- іл) ацетамід	+++
117		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-5-феніл тіазол-2-амін	+++
118		5-(3-хлорфеніл)-4- (трифторметил)-N-(4- фторфеніл) тіазол-2- амін	+
119		N-(4-метоксифеніл) - 4,5діфенілтіазол-2- амін	+++
120		N-(4-бромфеніл)-4- діетиламіносультоніл- феніл-2-амін	+
121		N-(4-фторфеніл)-4- піперидин-1- ілсультоніл-феніл-2- амін	+
122		4-(4-(4-бромбензил окси)феніл)-N-(4- метоксифеніл) тіазол- 2-амін	+

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
123		N-(3,4-дихлорфеніл) - 4-(піридин-3-іл) тіазол-2-карбоксамід	+
124		N-(3,4-дихлорфеніл) - N-метил-4-(піридин-3-іл) тіазоле-2- карбоксамід	+
125		N-(3,4-дихлорфеніл) - 2-(піридин-3-іл) тіазол-4-карбоксамід	+
126		N-(3,4-дихлорфеніл) - N-метил-2-(піридин-3-іл) тіазол-4- карбоксамід	+
127		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-2-(піридин-3-іл) тіазол-4- карбоксамід	+
128		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N-(3,4- дихлорфеніл) тіазол- 4-карбоксамід	++
129		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N-(3,4- дихлорфеніл) -	+

Спол.	Структура	Назва	Активність
		метилтіазол-4-карбоксамід	
130		метил 2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-5-карбоксилат	+
131		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-2-гідроксибензамід	+++
132		4-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)бензонітрil	+++
133		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(3,4-дифторфеніл)тіазол-2-амін	+++
134		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(4-метоксифеніл)тіазол-2-амін	+++
135		4-(4-хлорфеніл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-5-фенілтіазол-2-амін	+

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
136		1-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)-5-метилтіазол-4-іл)етанон	+
137		2-(4-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)-5-метилтіазол-4-іл)фенокси)оцтова кислота	+++
138		4-(4-хлорфеніл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-5-фенілтіазол-2-амін	+
139		етил 2-(4-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)-5-метилтіазол-4-іл)фенокси)ацетат	+++
140		N-(2-(N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)нікотинамідо)тіазол-4-іл)нікотинамід	+++
141		N-(4-феноксифеніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
142		N-(4-(4-хлорфеніл) тіазол-2-іл)-4,5- дигідро-1-феніл-1H- піразол-3-амін	+
143		4,5-дигідро-1-феніл- N-(4-(піридин-3-іл) тіазол-2-іл)-1H- піразол-3-амін	+
144		4-(4-фторфеніл)-N-(4- феноксифеніл) тіазол- 2-амін	+++
145		4-(4-хлорфеніл)-N-(4- (4-фторфеніл) тіазол- 2-іл) тіазол-2-амін	+
146		N-(4-(4-фторфеніл) тіазол-2-іл)-4,5- дигідро-1-феніл-1H- піразол-3-амін	+
147		етил 2-(2-(4-(4- хлорфеніл) тіазол-2- іламіно) тіазол-4- іл)ацетат	+
148		2-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси) феніламіно) тіазол-5- карбонова кислота	+
149		2-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси) феніламіно)-N-(4- хлорфеніл) тіазол-5- карбоксамід	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
150		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N-(4- ціанофеніл) тiazол-5- карбоксамід	+++
151		N-(4-аміносульфоніл- бензил)-2-(4-(пентил окси)-3-(трифтор метил)феніламін) тіазол-5-карбоксамід	+
152		2-(4-(пентилокси)-3- (трифторметил)феніл аміно)-N-(4-аміно сульфонілфеніл) тіазол-4-карбоксамід	+
153		2-(4-(пентилокси)-3- (трифторметил)феніл аміно)-N-(4-аміно сульфонілбензил) тіазол-4-карбоксамід	++
154		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-4-(6- метилпіридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
155		4-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тіазол-4- іл)бензойна кислота	+++
156		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл)-4-(піразин-2-	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
		іл) тiazол-2-амін	
157		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси) феніл)-N-метил-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
158		2-(N-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніл)-N-метиламіно) тіазол-4-карбонова кислота	+
159		2-(N-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніл)-N-метиламіно)- N-(4-хлорфеніл) тіазол-4-карбоксамід	+
160		2-(N-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніл)-N-метиламіно)- N-(4-ціанофеніл) тіазол-4-карбоксамід	+
161		4-(1-аміно-3-метил бутил)-N-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніл) тіазол-2-амін	++
162		2-(N-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніл)-N-метиламіно)- N-(піридин-3-іл) тіазол-4-карбоксамід	+

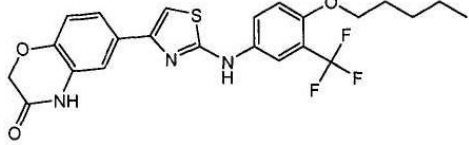
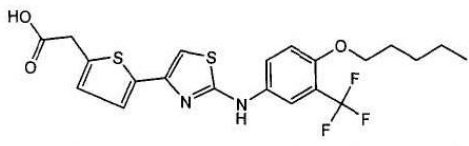
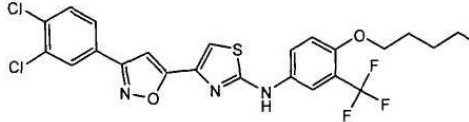
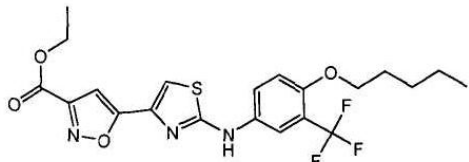
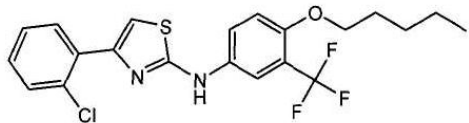
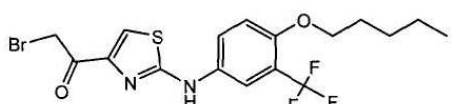
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
163		2-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніламіно)-N- (піридин-3-іл) тіазол-5-карбоксамід	+++
164		N-(2,5-диметокси феніл)-4-(6-метил імідазо[2,1-b]тіазол- 5-іл) тіазол-2-амін	+
165		N-(4-метоксифеніл)-4- (6-метилімідазо [2,1- b] тіазол-5-іл) тіазол-2-амін	+++
166		N-(4-аміносульфоніл феніл)-4-(піридин-3- іл) тіазол-2- карбоксамід	+
167		1-(3-(4-(2,7-диметил H-імідазо[1,2-a] піридин-3-іл) тіазол- 2-іламіно) феніл)етанон	+
168		4-(6-метилтіазоло [3,2-b][1,2,4] триазол-5-іл)-N- фенілтіазол-2-амін	++
169		N-(бензо[d][1,3] діоксол-5-іл)-4-(3- фтор-4-метоксифеніл) тіазол-2-амін	+

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
170		4-метил-N-(4-(6-метилімідазо [2,1-b] тiazол-5-іл) тiazол-2-іл) піридин-2-амін	+
171		N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси) феніл) -4-(морфоліно метил) тiazол-2-амін	+++
172		4-((диметиламіно) метил) -N-(3-(трифтор метил) -4-(пентилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
173		2-(N-(3-(трифтор метил) -4-(пентилокси) феніл) ацетамідо) -N-(піридин-3-іл) тiazол-4-карбоксамід	+
174		N-(3-фтор-4-(пентил окси) феніл) -4-(3-фторфеніл) тiazол-2-амін	+++
175		4-(3-(3,4-дихлор феніл) ізоксазол-5-іл) -N-(3-фтор-4-(пентилокси) феніл) тiazол-2-амін	+
176		етил 5-(2-(3-фтор-4-(пентилокси) феніл аміно) тiazол-4-іл) ізоксазол-3-карбоксилат	+

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
177		4-(2-хлорфеніл)-N-(3-фтор-4-(пентилокси)феніл) тiazол-2-амін	+++
178		N-(4-(3-фторфеніл) тiazол-2-іл)-6-(пентилокси)піридин-3-амін	+++
179		N-(4-(3-(3,4-дихлорфеніл) ізоксазол-5-іл) тiazол-2-іл)-6-(пентилокси) піридин-3-амін	+
180		етил 5-(2-(6-(пентилокси) піридин-3-іламіно) тiazол-4-іл) ізоксазол-3-карбоксилат	+
181		N-(4-(2-хлорфеніл) тiazол-2-іл)-6-(пентилокси)піридин-3-амін	+++
182		2-(4-(2-(4-пентил феніламіно)-5-метил тiazол-4-іл) феніл) оцтова кислота	+++
183		4-(3-фторфеніл)-N-(4-пентилфеніл) тiazол-2-амін	+++
184		4-(3-(3,4-дихлор феніл) ізоксазол-5-іл)-N-(4-пентил	+

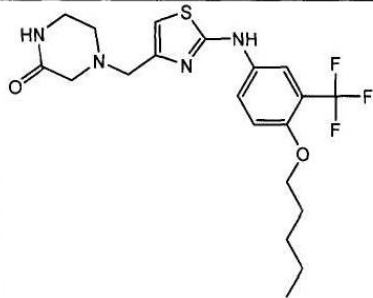
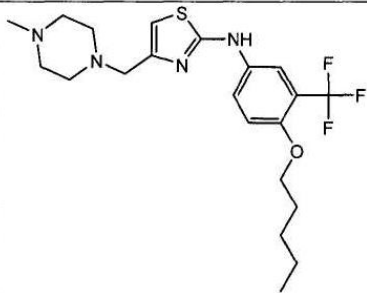
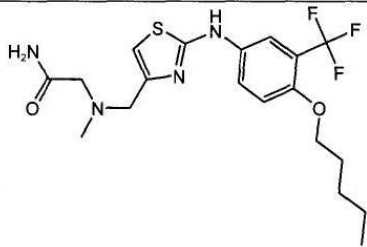
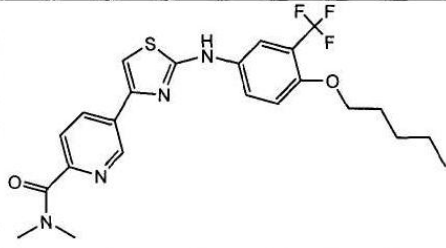
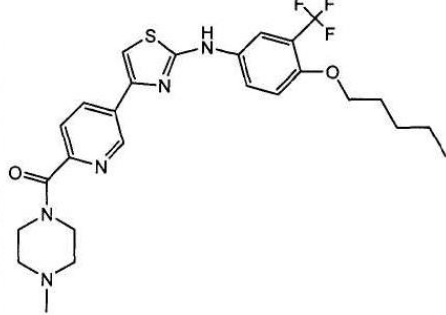
Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
		феніл) тiazол-2-амін	
185		етил 5-(2-(4-пентилфеніламіно) тiazол-4-іл) ізоксазол-3-карбоксилат	+
186		4-(2-хлорфеніл)-N-(4-пентилфеніл) тiazол-2-амін	+
187		2-(4-(2-(3-феноксифеніламіно)-5-метилthiazол-4-іл) феніл) оцтова кислота	+++
188		4-(3-фторфеніл)-N-(3-феноксифеніл) тiazол-2-амін	+++
189		4-(3-(3,4-дихлор феніл)ізоксазол-5-іл)-N-(3-феноксифеніл) тiazол-2-амін	+
190		етил 5-(2-(3-феноксифеніламіно) тiazол-4-іл) ізоксазол-3-карбоксилат	+
191		4-(2-хлорфеніл)-N-(3-феноксифеніл) тiazол-2-амін	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
192		2-(4-(2-(3-(бензил окси)феніламіно)- 5- метилтіазол-4-іл) феніл)оцтова кислота	+++
193		N-(3-(бензилокси) феніл)-4-(3-фтор феніл) тіазол-2-амін	+++
194		N-(3-(бензилокси) феніл)-4-(3-(3,4- дихлорфеніл) ізоксазол-5-іл) тіазол-2-амін	+
195		етил 5-(2-(3-(бензил окси)феніламіно) тіазол-4-іл) ізоксазол-3- карбоксилат	+
196		N-(3-(бензилокси) феніл)-4-(2-хлор феніл) тіазол-2-амін	+++
197		2-(4-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно)- 5-метил тіазол-4-іл)феніл) оцтова кислота	+++
198		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси) феніл)-4-(3-фтор феніл) тіазол-2-амін	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
199		6-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно) тіазол-4-іл)-2Н-бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-3(4Н)-он	+++
200		2-(5-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно) тіазол-4-іл) тіофен-2-іл) оцтова кислота	+++
201		4-(3-(3,4-дихлорфеніл) ізоксазол-5-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+
202		етил 5-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно) тіазол-4-іл) ізоксазол-3-карбоксилат	+++
203		4-(2-хлорфеніл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
204		1-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно) тіазол-4-іл)-2-брометанон	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
205		4-метокси-N-(4-(піридин-4-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]тіазол-2-амін	+++
206		6-фтор-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]тіазол-2-амін	++
207		4-метокси-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]тіазол-2-амін	++
208		N2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2,4-діамін	++
209		4-(2,5-дигідроксифеніл)-N-(4-аміносульфонілфеніл)тіазол-2-амін	+
210		4-(2,5-дигідроксифеніл)-N-(4-карбонова кислота феніл)тіазол-2-амін	+

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
211		Метил 6-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-3-карбоксилат	+++
212		(5-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-2-іл)(морфоліно)метанон	+++
213		6-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-3-карбонова кислота	+++
214		N-(4-(4-(дифторметокси)феніл)тіазол-2-іл)піридин-3-амін	+
215		6-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-N,N диметилпіридин-3-карбоксамід	+++

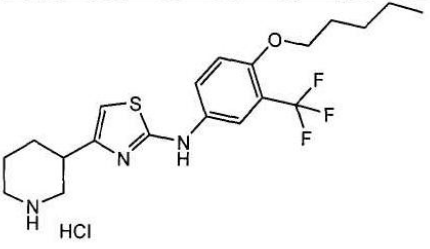
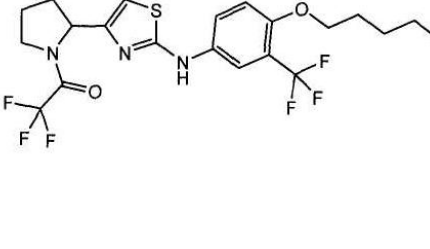
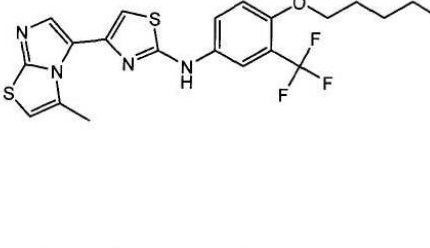
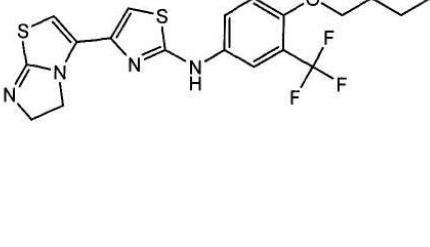
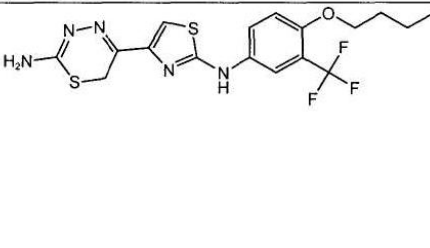
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
216		4-((2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тiazол-4- іл)метил) піперазин- 2-он	+++
217		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси) феніл)-4-((4-метил піперазин-1-іл)метил) thiazол-2-амін	+++
218		2-(N-((2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тiazол-4- іл)метил)-N-метил аміно) ацетамід	+++
219		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тiazол-4- іл)-N,N-диметил піридин-2-карбоксамід	+++
220		(5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тiazол-4- іл) піридин-2-іл)(4- метилпіперазин-1-іл) метанон	+++

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
221		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-N-(карбамоілметил)-N-метилпіридин-2-карбоксамід	+++
222			+++
223		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(Н-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
224		Трет-бутил 3-(2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)піперидин-1-карбоксилат	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
225		N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піперидин-3-іл) тiazол-2-амін гідрохлорид	++
226		2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(4-(пентилокси)-3(трифторметил)феніламіно) тiazол-4-іл) піролідин-1-іл)етанон	++
227		4-(3-метилімідазо[2,1-b] тiazол-5-іл)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл) тiazол-2-амін	+++
228		4-(5,6-дигідроімідазо[2,1-b] тiazол-3-іл)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл) тiazол-2-амін	+++
229		5-(2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніламіно) тiazол-4-іл)-6H-1,3,4-тіадіазин-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
230		N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піперидин-1-ілметил)тіазол-2-амін	++
231		4-((4-метилпіперидин-1-іл)метил)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)тіазол-2-амін	+++
232		2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл аміно)-N-(піридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	++
233		2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл аміно)-N-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	+
234		4-(4-(диметиламіно)метил)феніл)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)тіазол-2-амін	+++

Спол.	Структура	Назва	Активність
235		(S)-4-(1-метилпіперидин-3-іл)-N-(4-(пропаноїкси)-3-(трифторометил)феніл)тіазол-2-амін	+++
236		(S)-4-(1-метилпіперидин-3-іл)-N-(4-феноксіфеніл)тіазол-2-амін	++
237		(S)-N-(3-(бензилокси)феніл)-4-(1-метилпіперидин-3-іл)тіазол-2-амін	++
238		N-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторометил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
239		N-(ізобутоксі-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
240		N-(4-(циклопропіл метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
241		N-(4-(циклопентил окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(4-фторфеніл) тiazол-2-амін	
242		4-(4-фторфеніл)-N-(ізобутокси-3-(трифторметил)феніл) тiazол-2-амін	
243		N-(4-(циклопропіл метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(4-фторфеніл) тiazол-2-амін	
244		2-(5-(2-(4-ізобутокси-3-(трифтор метил)феніламіно) тiazол-4-іл) тіофен-2-іл) оцтова кислота	
245		2-(4-(2-(4-(цикло пентилокси)-3-(три фторметил)феніламін о)-5-метилтiazол-4-	

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
		іл) феніл) оцтова кислота	
246		2-(4-(2-(4-ізо бутокси-3-(трифтор метил) феніламіно)- 4-іл) феніл) оцтова кислота	
247		2-(5-(2-(4- (циклопентилокси)- 3- (трифторметил) феніл аміно) тiazол-4-іл) тіофен-2-іл) оцтова кислота	
248		N-(4-(циклопентил окси)-3-(трифтор метил) феніл)-4-(4- метокси феніл) тіазол-2-амін	
249		N-(4-ізобутокси-3- (трифторметил) феніл) -4-(4- метокси феніл) тіазол-2-амін	
250		N-(4-(циклопропіл метокси)-3-(трифтор метил) феніл)-4-(4- метокси феніл) тіазол-2-амін	

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
251		6-(2-(4-((циклопентил окси) - 3-(трифтор метил) феніламіно) тіазол-4-іл) -2H- бензо[b] [1,4] оксази н-3 (4H) -он	
252		6-(2-(4-ізобутокси- 3-(трифторметил) феніламіно) тіазол- 4-іл) -2H-бензо[b] [1,4]оксазин-3 (4H) - он	+++
253		6-(2-(4-((циклопропіл метокси) -3-(трифтор метил) феніламіно) тіазол-4-іл) -2H- бензо[b] [1,4] оксази н-3 (4H) -он	++
254		5-(2-(4-((циклопентил окси) - 3-(трифтор метил) феніламіно) тіазол-4-іл) - 2- гідроксибензамід	+++
255		2-гідрокси-5-(2-(4- ізобутокси-3-(три фторметил) феніламін о) тіазол-4- іл) бензамід	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
256		5-(2-(4-(циклопропіл метокси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тiazол-4-іл)-2-гідроксибензамід	+++
257		N-(4-(циклопентил окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(3,4-дифторфеніл) тiazол-2-амін	+++
258		2-(4-(2-(4-(циклопропілметокси)-3-(трифторметил) феніламіно)-5-метилтиазол-4-іл) феніл) оцтова кислота	+++
259		N-метил-5-(2-(4-(пентилокси)-3-(три фторметил)феніламін о) тiazол-4-іл) пиколін амід	+++
260		N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)метил) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
261		4-((3,4-дихлорфеніл аміно)метил)-N-(4- (пентилокси)-3- (трифторметил)феніл) тiazол-2-амін	++
262		4-(2-аміноthiazол-4- іл)-N-(4-(пентил окси)-3-(трифтор метил)феніл) thiazол-2-амін	+++
263		4-(імідазо[1,2-а] піримідин-2-іл)-N- (4-(пентилокси)-3- (трифторметил)феніл) тiazол-2-амін	
264		(5-(2-(4-(пентил окси)-3-(трифтор метил)феніламіно) thiazол-4- іл)піридин- 2- іл)метанол	
265		трет-бутил 4-((2- (4-(пентилокси)-3- (три фторметил)феніламін о)thiazол-4- іл)метил) піперазин-1- карбоксилат	

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
266		трет-бутил метил(1- ((2-(4- (пентилокси)-3- (трифторметил) феніламіно) тiazол- 4-іл) метил) піролідин-3-іл) карбамат	
267		1- ((2-(4-(пентил окси)-3-(трифтор метил) феніламіно) тіазол-4-іл) метил) піперидин-4- карбоксамід	
268		(S)-1- ((2-(4- (пентил окси)-3- (трифтор метил) феніламіно) тіазол-4-іл) метил) піролідин-2- карбонова кислота	+++
269		(S)-1- ((2-(4- (пентил окси)-3- (трифтор метил) феніламіно) тіазол-4-іл) метил) піролідин-2- карбонова кислота	+++

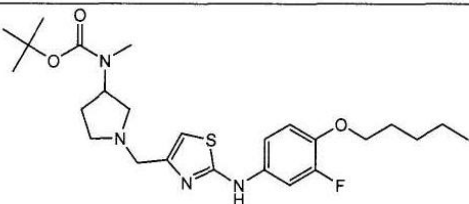
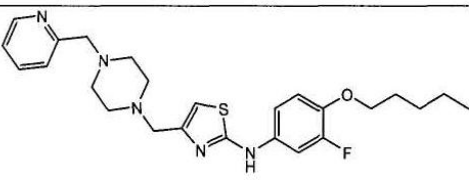
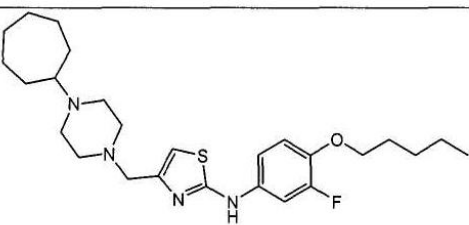
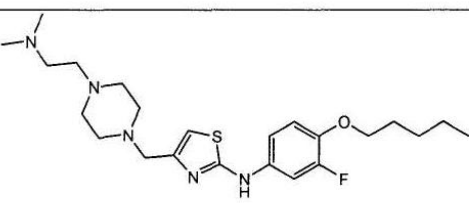
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
270		4-((3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)метил)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)тіазол-2-амін	+++
271		1-((2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)піролідин-3-ол	
272		1-((2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)піперидин-4-ол	+++
273		(1-((2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метанол	+++
274		1-((2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
275		1-((2-(4-(пентил окси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тіазол-4-іл)метил) піперидин-3- карбонова кислота	+++
276		4-((3- метилпіперидин-1- іл)метил)-N-(4- (пентилокси)-3-(три фторметил)феніл) тіазол-2-амін	+++
277		4-((2,6- диметилпіперидин-1- іл)метил)-N-(4- (пентилокси)-3- (трифторметил)феніл) тіазол-2-амін	+++
278		(R)-1-((2-(4- (пентил окси)-3- (трифтор метил)феніламіно) тіазол-4-іл)метил) піролідин-2- карбонова кислота	+++
279		трет-бутил 4-((2- (3-фтор-4- (пентилокси) феніламіно) тіазол- 4-іл)метил) піперазин-1- карбоксилат	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
280		трет-бутил 1-((2-(3-фтор-4-(пентилокси)феніламіно) тiazол-4-іл)метил)піролідин-3-іл(метил) карбамат	++
281		N-(3-фтор-4-(пентилокси)феніл)-4-((4-(піридин-2-ілметил)піперазин-1-іл)метил) тiazол-2-амін	+++
282		4-((4-циклогептилпіперазин-1-іл)метил)-N-(3-фтор-4-(пентилокси)феніл) тiazол-2-амін	+++
283		4-((4-(2-(диметиламіно)етил)піперазин-1-іл)метил)-N-(3-фтор-4-(пентилокси)феніл) тiazол-2-амін	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
284		N,N-діетил-1-((2-(3-фтор-4-(пентил окси)феніламіно) тіазол-4-іл)метил) піперидин-3- карбоксамід	++
285		N-(3-фтор-4- (пентилокси)феніл)- 4-(морфолінометил) тіазол-2-амін	++
286		(1-((2-(3-фтор-4- (пентилокси)феніл аміно) тіазол-4-іл) метил) піперидин-2- іл)метанол	++
287		4-((3- (диметиламіно) піролідин-1-іл) метил)-N-(3-фтор-4- (пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
288		1-((2-(3-фтор-4- (пентилокси)феніл аміно) тіазол-4-іл) метил)піролідин-3- ол	+++
289		етил 1-((2-(3-фтор- 4-(пентилокси) феніл аміно) тіазол-4-іл) метил) піперидин-4-	++

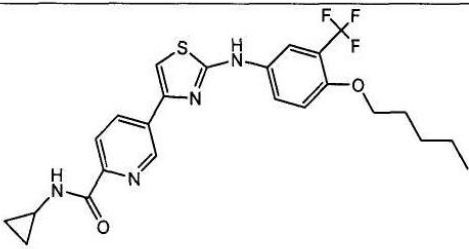
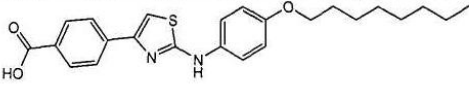
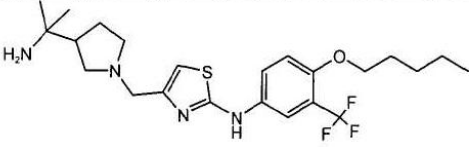
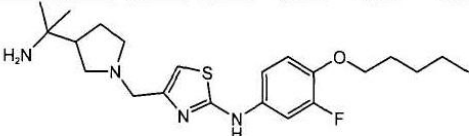
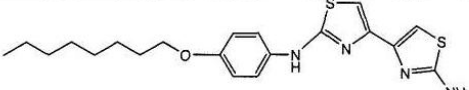
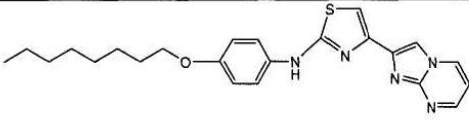
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
		карбоксилат	
290		(4R)-метил 1-((2-(3-фтор-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксилат	+++
291		1-((2-(3-фтор-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)піперидин-4-ол	++
292		(1-((2-(3-фтор-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метанол	++
293		1-((2-(3-фтор-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)піперидин-3-карбонова кислота	++
294		(R)-1-((2-(3-фтор-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)метил)піролідін-2-карбонова кислота	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
295		N-(3-фтор-4-(пентил окси)феніл)-4-((4- метилпіперидин-1- іл) метил) тiazол- 2-амін	++
296		N-(3-фтор-4-(пентил окси)феніл)-4-((3- метилпіперидин-1- іл) метил) тiazол- 2-амін	++
297		4-((2,6-диметил піперидин-1-іл) метил)-N-(3-фтор-4- (пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	++
298		N-(4-(пентилокси)- 3- (трифторметил)феніл) -4-(2-(піридин-3- іл) тіазол-4-іл) тіазол-2-амін	+++
299		N-(5-циклогексил-2- метоксифеніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	++
300		N-(2-метокси-5- феноксифеніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	++

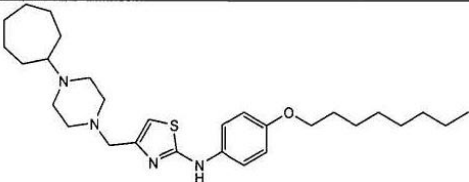
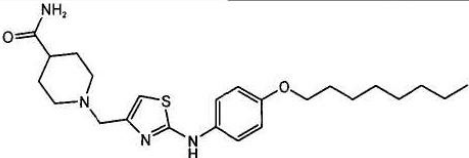
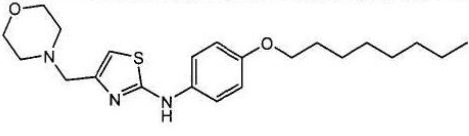
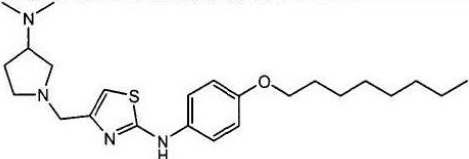
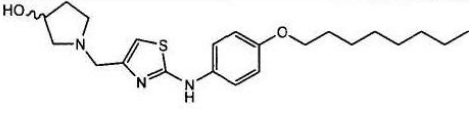
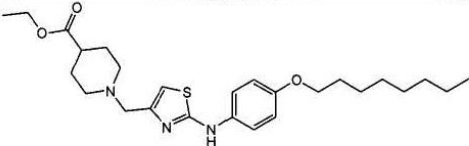
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
301		N-циклопропіл-5-(2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл аміно) тiazол-4-іл) піколінамід	+++
302			+++
303		4-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) бензойна кислота	++
304		4-((3-(2-амінопропан-2-іл) піролідин-1-іл) метил)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил) феніл) тiazол-2-амін	++
305		4-((3-(2-амінопропан-2-іл) піролідин-1-іл) метил)-N-(3-фтор-4-(пентилокси) феніл) тiazол-2-амін	++
306		4-(2-аміноthiazол-4-іл)-N-(4-(октилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
307		4-(імідазо[1,2-а] піримідин-2-іл)-N-(4-(октилокси) феніл)	+++

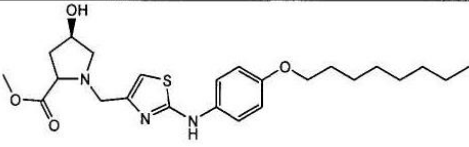
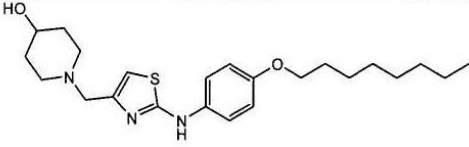
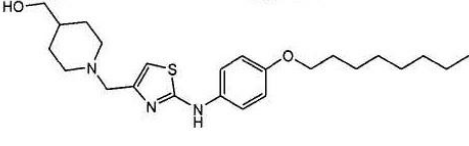
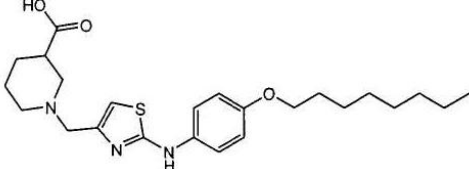
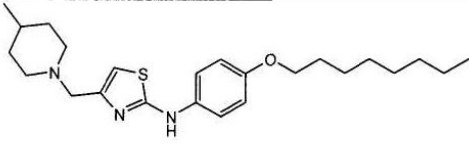
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
		тіазол-2-амін	
308		трет-бутил 4-((2-(4-(октилокси)феніл аміно) тіазол-4-іл) метил) піперазин-1-карбоксилат	++
309		трет-бутил метил(1-((2-(4-(октилокси)феніламіно) тіазол-4-іл)метил) піролідін-3-іл)карбамат	++
310		4-(4-метоксифеніл)-N-(4-(октилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
311		2-(4-(5-метил-2-(4-(октилокси)феніл аміно) тіазол-4-іл) феноксид) оцтова кислота	+++
312		4-(3,4-дифторфеніл)-N-(4-(октилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
313		N-(4-(октилокси)феніл)-4-((4-(піридин-2-ілметил) піперазин-1-іл)метил) тіазол-2-амін	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
314		4-((4-циклогептил піперазин-1- іл)метил)-N-(4- (октилокси) феніл) тіазол-2-амін	+++
315		1-((2-(4- (октилокси) феніламіно) тіазол- 4-іл)метил) піперидин-4- карбоксамід	++
316		4-(морфолінометил)- N-(4-(октилокси) феніл) тіазол-2- амін	++
317		4-((3- (диметиламіно) піролідин-1-іл) метил)-N-(4-(октил окси)феніл) тіазол- 2-амін	+++
318		1-((2-(4- (октилокси) феніламіно) тіазол- 4- іл)метил)піролідин- 3-ол	+++
319		етил 1-((2-(4- (октил окси)феніламіно) тіазол-4-іл)метил) піперидин-4-	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
		карбоксилат	
320		(4R)-метил гідрокси-1-((2-(4- (октилокси) феніламіно) тiazол- 4- іл)метил)піролідин- 2-карбоксилат	+++
321		1-((2-(4- (октилокси) феніламіно) тiazол- 4-іл)метил) піперидин-4-ол	++
322		(1-((2-(4- (октилокси) феніламіно) тiazол- 4-іл)метил) піперидин-4- іл)метанол	++
323		1-((2-(4- (октилокси) феніламіно) тiazол- 4- іл)метил)піперидин- 3-карбонова кислота	++
324		4-((4- метилпіперидин-1- іл)метил)-N-(4- (октилокси)феніл) thiazол-2-амін	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
325		4-((3-метилпіперидин-1-іл)метил)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	++
326		4-((2,6-диметилпіперидин-1-іл)метил)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	++
327		N-(4-(октилокси)феніл)-4-фенілтіазол-2-амін	+++
328		4-(4-фторфеніл)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
329		4-(3,4-дихлорфеніл)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
330		4-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	++
331		4-(2-(4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-1H-імідазол-2(5H)-он	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
332		N-(4-(октилокси) феніл)-4-(2-феніл тіазол-4-іл) тіазол-2-амін	++
333		4, 5-біс(4-метокси феніл)-N-(3- (трифтор метил)феніл) тіазол-2-амін	++
334		етил 4-(4,5-біс(4- метоксифеніл) тіазол-2-іламіно) бензоат	++
335		N-(4,5-біс(4- метокси феніл) тіазол-2-іл) бензамід	++
336		N-(4- метоксибензил)-4,5- біс(4-метокси феніл) тіазол-2- амін	+

ТАБЛИЦЯ II

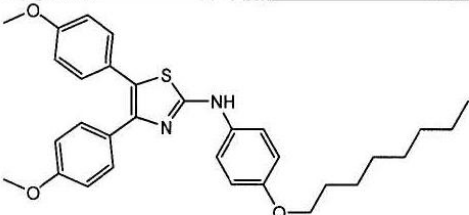
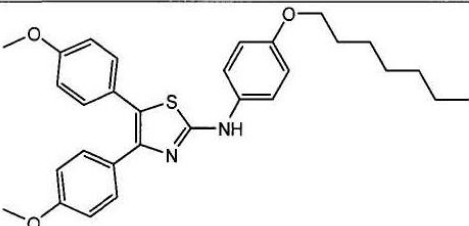
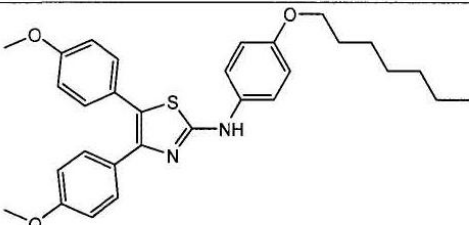
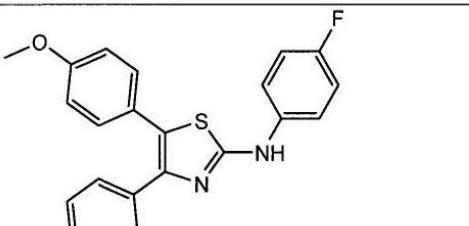
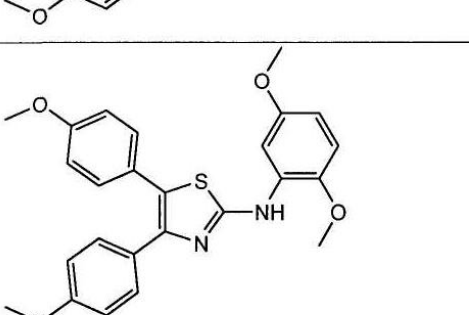
Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
337		2-(4-(2-(4-(етокси карбоніл)феніламіно)-5-метилтіазол-4-іл) фенокси) оцтова кислота	+
338		2-(4-(5-метил-2-(3-(трифторметил)феніл аміно) тіазол-4-іл) фенокси) оцтова кислота	+
339		2-(4-(5-метил-2-(піридин-3-іламіно) тіазол-4-іл) фенокси) оцтова кислота	+
340		2-(4-(2-бензамідо-5-метилтіазол-4-іл) фенокси) оцтова кислота	+
341		2-(4-(2-(4-метокси бензіламіно)- 5-метилтіазол-4-іл) фенокси) оцтова кислота	+

ТАБЛИЦЯ II

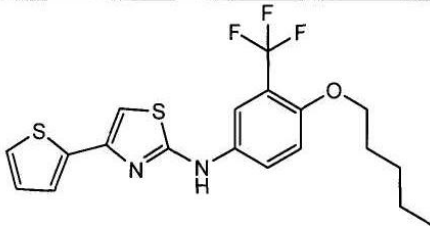
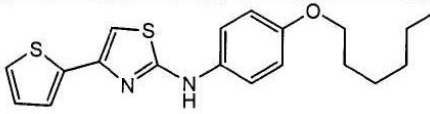
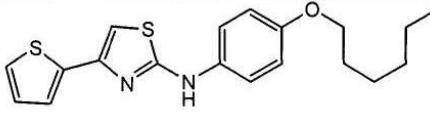
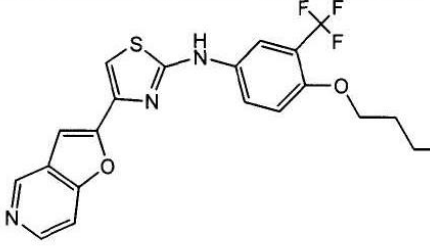
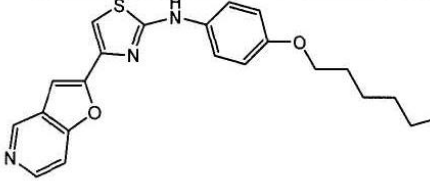
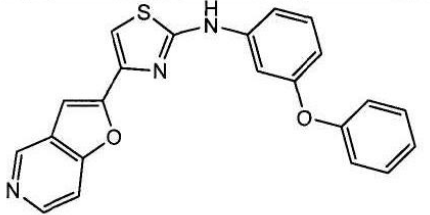
Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
342		2-(4-(2-(4-(етокси карбоніл)феніламіно)-5-метилтіазол-4-іл)феніл)оцтова кислота	+
343		2-(4-(5-метил-2-(3-(трифторметил)феніл аміно) тіазол-4-іл) феніл)оцтова кислота	+
344		2-(4-(5-метил-2-(піридин-3-іламіно) тіазол-4-іл)феніл) оцтова кислота	+
345		2-(4-(2-бензамідо-5-метилтіазол-4-іл) феніл)оцтова кислота	+
346		2-(4-(2-(4-метокси бензіламіно)-5-метилтіазол-4-іл) феніл)оцтова кислота	+

Спол.	Структура	Назва	Активність
347		етил 4-(4-(4-фторфеніл)- 5-метилтіазол-2-іламіно)бензоат	+
348		4-(4-фторфеніл)-5-метил-N-(3-(трифторметил) феніл)тіазол-2-амін	++
349		N-(4-(4-фторфеніл)- 5-метилтіазол-2-іл)піридин-3-амін	+
350		N-(4-(4-фторфеніл)- 5-метилтіазол-2-іл)бензамід	+
351		N-(4-метоксибензил)-4-(4-фторфеніл)- 5-метилтіазол-2-амін	+
352		N-(4-(гептилокси)феніл)-4,5-дифенілтіазол-2-амін	+

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
353		4,5-біс(4-метокси феніл)-N-(4-(октил окси)феніл) тiazол- 2-амін	++
354		N-(4-(гептилокси) феніл)-4,5-біс(4- метоксифеніл) тіазол-2-амін	+++
355		N-(4-(гептилокси) феніл)-4,5-біс(4- метоксифеніл) тіазол-2-амін	+
356		N-(4-фторфеніл)- 4,5-біс(4- метоксифеніл) тіазол-2-амін	++
357		N-(2,5-диметокси феніл)-4,5-біс(4- метоксифеніл) тіазол-2-амін	+

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
358		N-(4-(пентилокси)- 3- (трифторметил)феніл) -4-(тіофен-2-іл) тіазол-2-амін	+++
359		N-(4-(гептилокси) феніл) -4-(тіофен-2- іл) тіазол-2-амін	+++
360		N-(4-(октилокси) феніл) -4-(тіофен-2- іл) тіазол-2-амін	+++
361		4-(фуро[3,2-с] піридин-2-іл) -N-(4- (пентилокси) -3- (трифторметил)феніл) тіазол-2-амін	+++
362		4-(фуро[3,2-с] піридин-2-іл) -N-(4- (гептилокси)феніл) тіазол-2-амін	++
363		4-(фуро[3,2-с] піридин-2-іл) -N-(3- феноксифеніл) тіазол-2-амін	+

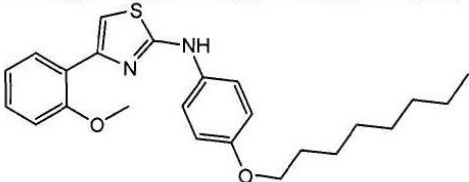
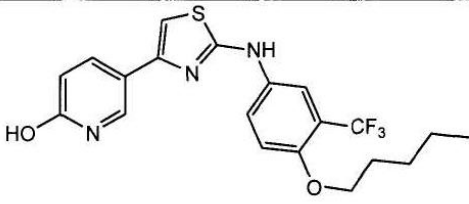
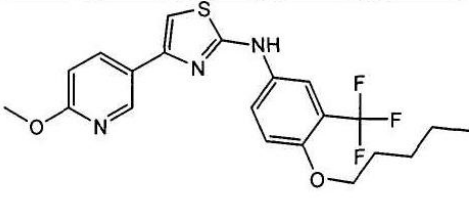

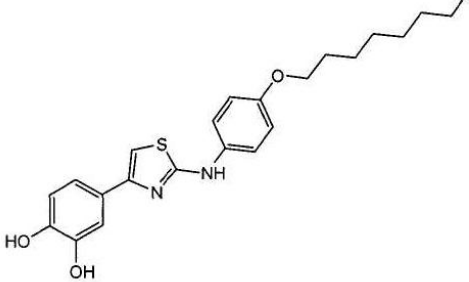
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
364		N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-4-іл)тіазол-2-амін	+++
365		N-(4-(гептилокси)феніл)-4-(піридин-4-іл)тіазол-2-амін	+++
366		N-(3-феноксифеніл)-4-(піридин-4-іл)тіазол-2-амін	+++
367		етил 1-(2-(4-(пентил окси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)циклопропанкарбоксилат	+
368		1-(2-(4-(пентил окси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота	++
369		N-(4-(гептилокси)феніл)-4-(6-метилпіридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++

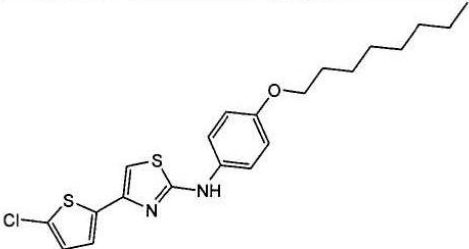
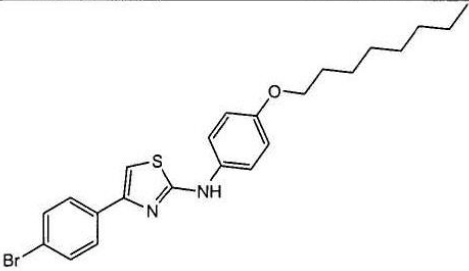
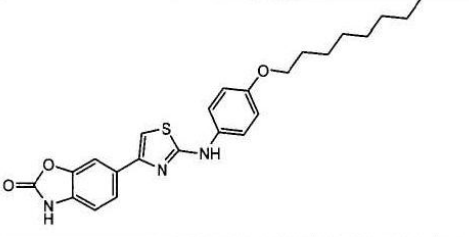
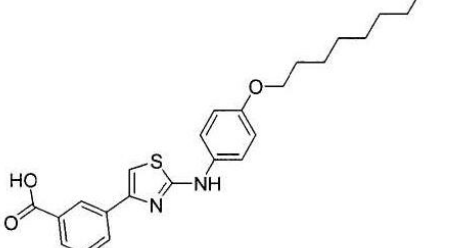
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
370		4-(6-метилпіридин-3-іл)-N-(4-(октилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
371		2-(2-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил) феніламіно) тiazол-4-іл) фенол	++
372		2-(2-(4-(гептилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) фенол	+++
373		2-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) фенол	+++
374		4-(2-метоксифеніл)-N-(4-(пентилокси)-3-(трифторметил) феніл) тiazол-2-амін	++
375		N-(4-(гептилокси) феніл)-4-(2-метокси феніл) тiazол-2-амін	+++

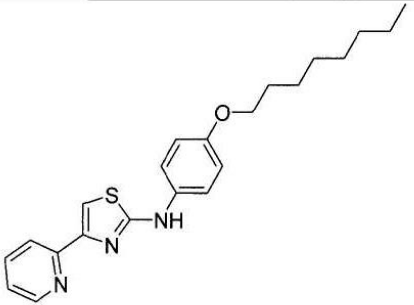
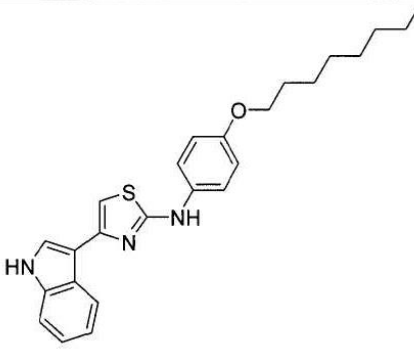
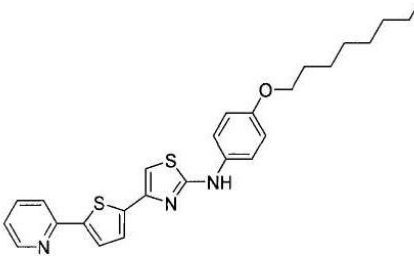
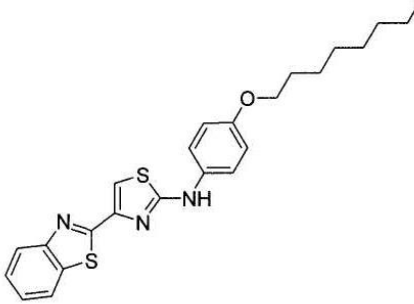
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
376		4-(2-метоксифеніл)- N-(4-(октилокси) феніл) тiazол-2- амін	+++
377		5-(2-(4-(пентил окси)-3-(трифтор метил)феніламіно) thiazол-4-іл) піридин-2-ол	+++
378		4-(6- метоксипіридин-3- іл)-N-(4-(пентил окси)-3-(трифтор метил)феніл) thiazол-2-амін	+++
379		N¹ метил-N¹-пентил- N⁴-(4-(піридин-3- іл) thiazол-2-іл)-2- (три фторметил) бензол- 1,4-діамін	+++
380		4-(2-(4-(октилокси) феніламіно) thiazол- 4-іл) бензол-1,2- діол	

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
381		4-(5-хлортіофен-2-іл)-N-(4-(октилокси) феніл) тіазол-2-амін	
382		4-(4-бромфеніл)-N-(4-(октилокси) феніл) тіазол-2-амін	+++
383		6-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4-іл) бензо[d] оксазол-2(3H)-он	+++
384		3-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4-іл) бензойна кислота	+++

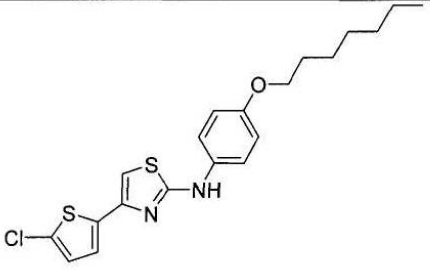
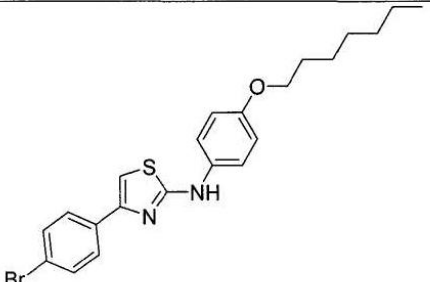
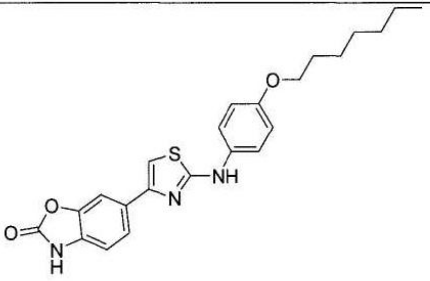
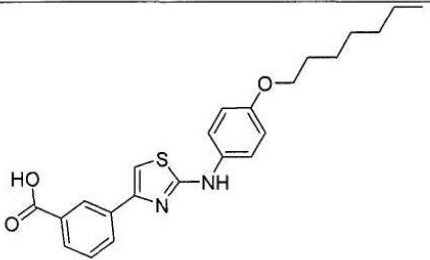
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
385		N-(4-(октилокси) феніл)-4-(піридин- 2-іл) тiazол-2-амін	+++
386		4-(1H індол-3-іл) - N-(4- (октилокси) феніл) тіазол-2-амін	+++
387		N-(4-(октилокси) феніл)-4-(5- (піридин-2-іл) тіофен-2-іл) тіазол-2-амін	+++
388		4-(бензо[d] тіазол- 2-іл)-N-(4-(октил окси) феніл) тіазол- 2-амін	+++

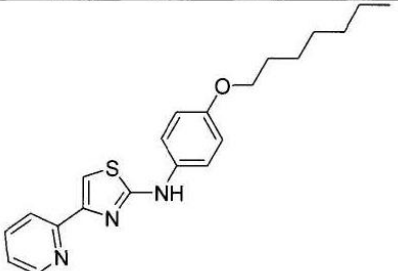
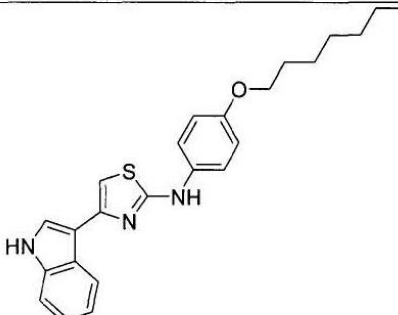
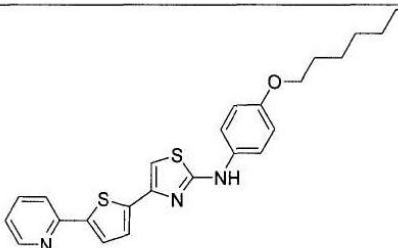
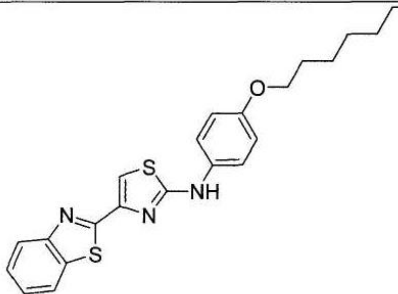
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
389		4-(бензофуран-2-іл)-N-(4-(октилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
390		4-(4-метил-2-(піразин-2-іл) тiazол-5-іл)-N-(4-(октилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
391		4-етил-N-(4-(октил окси) феніл) тiazол-2-амін	+++
392		4-(2-(4-(гептилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) бензол-1,2-діол	+++

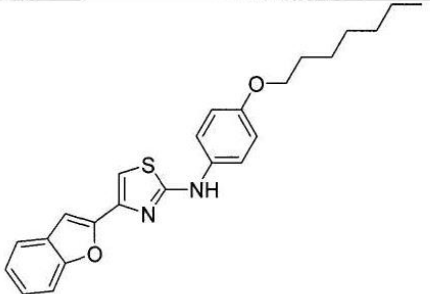
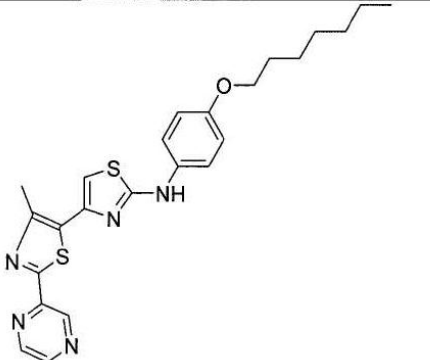
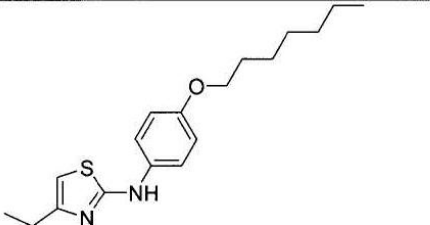
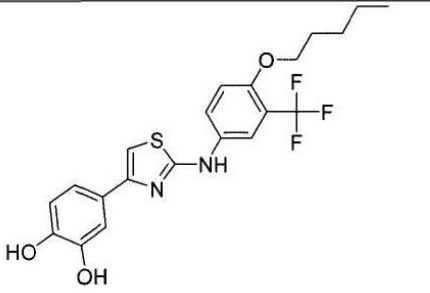
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
393		4-(5-хлортіофен-2-іл)-N-(4-(гептилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
394		4-(4-бромфеніл)-N-(4-(гептилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
395		6-(2-(4-(гептилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) бензо[d] оксазол-2(3H)-он	+++
396		3-(2-(4-(гептилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) бензойна кислота	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
397		N-(4-(гептилокси) феніл)-4-(піридин- 2-іл) тiazол-2-амін	+++
398		N-(4-(гептилокси) феніл)-4-(1H індол- 3-іл) тiazол-2-амін	+++
399		N-(4-(гептилокси) феніл)-4-(5- (піридин-2-іл) тіофен-2-іл) тіазол-2-амін	+++
400		4-(бензо[d] тiazол- 2-іл)-N-(4-(гептил окси)феніл) тiazол- 2-амін	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
401		4-(бензофуран-2-іл)-N-(4-(гептилокси) феніл) тiazол-2-амін	++
402		N-(4-(гептилокси) феніл)-4-(4-метил-2-(піразин-2-іл) тiazол-5-іл) тiazол-2-амін	+++
403		4-етил-N-(4-(гептил окси) феніл) тiazол-2-амін	+++
404		4-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентил окси) феніламіно) тiazол-4-іл) бензол-1,2-діол	+++

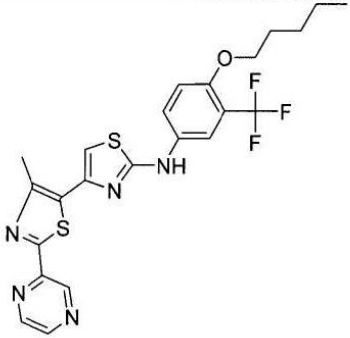
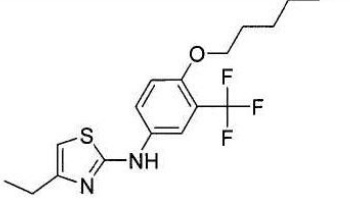
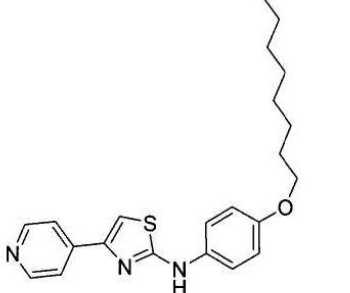
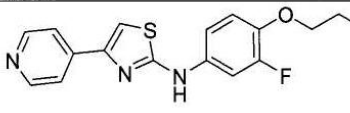
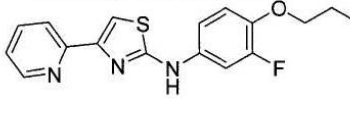
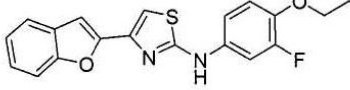
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
405		4-(5-хлортиофен-2-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
406		4-(4-бромфеніл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
407		6-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	+++
408		3-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)бензойна кислота	+++
409		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(піридин-2-іл)тіазол-2-амін	+++

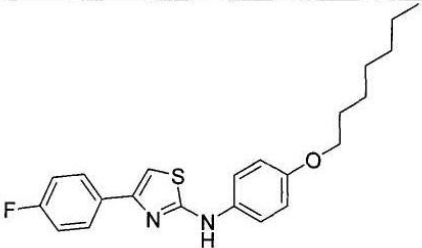
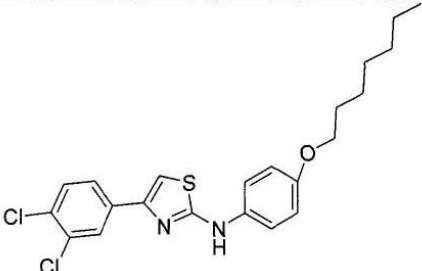
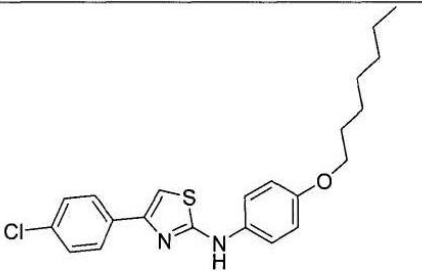
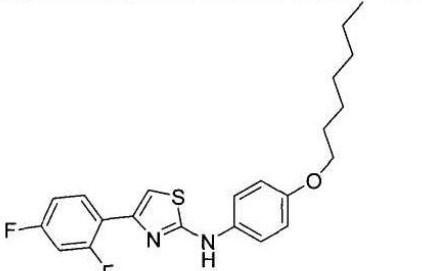
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
410		N-(3-((трифторметил)-4-((пентилокси) феніл)-4-(1H індол- 3-іл) тiazол-2-амін	+++
411		N-(3-((трифторметил)-4-((пентилокси) феніл)- 4-(5-(піридин-2-іл) тіофен-2-іл) тіазол-2-амін	+++
412		4-(бензо[d] тiazол- 2-іл)-N-(3-(трифтор метил)-4-(пентил окси) феніл) тiazол- 2-амін	+++
413		4-(бензофуран-2- іл)-N-(3-((трифторметил)-4-((пентилокси) феніл) тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
414		N-(3-((трифторметил)-4-((пентилокси) феніл)-4-(4-метил- 2-(піразин-2-іл) тіазол-5-іл) тіазол-2-амін	+++
415		4-етил-N-(3-((трифтор метил)-4-((пентил окси)феніл) тіазол-2-амін	+++
416		N-(4-(октилокси) феніл)-4-(піридин- 4-іл) тіазол-2-амін	+++
417		N-(3-фтор-4-(пентил окси)феніл)-4-((піридин-4-іл) тіазол-2-амін	++
418		N-(3-фтор-4-((пентилокси)феніл)- 4-(піридин-2-іл) тіазол-2-амін	+++
419		4-(бензофуран-2- іл)-N-(фтор-4-((пентил окси)феніл)	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
		тіазол-2-амін	
420		4-(4-фторфеніл)-N-(4-(гептилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
421		4-(3,4-дихлорфеніл)-N-(4-(гептилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
422		4-(4-хлорфеніл)-N-(4-(гептилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
423		4-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(гептилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++

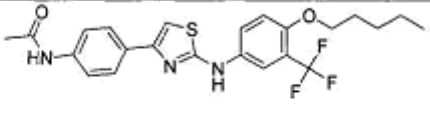
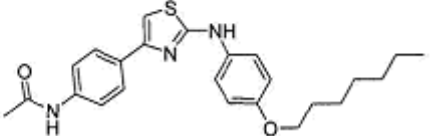
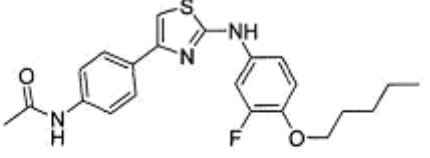
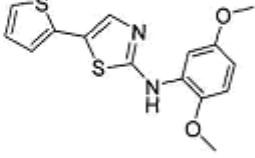
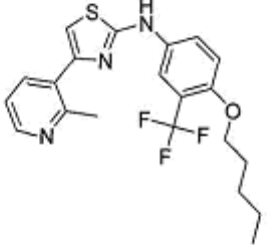
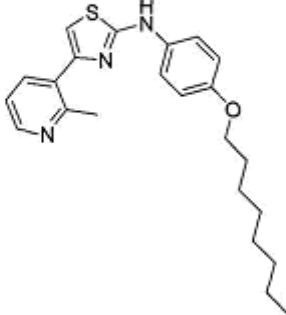
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
424		N-(4-(гептилокси) феніл)-4-(4-метокси феніл) тiazол-2- амін	+++
425		2-(4-(2-(4-(гептил окси)феніламіно)-5- метилтіазол-4-іл) фенокси) оцтова кислота	+++
426		4-(2-(3-фтор-4- (пентилокси)феніл аміно) тiazол-4-іл) бензойна кислота	++
427		4-етил-N-(3-фтор-4- (пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	++
428		N-(5-хлор-2-метокси феніл)-4-(піридин- 3-іл) тiazол-2-амін	++
429		N-(4-(4-(тіофен-2- іл) тiazол-2- іламіно) феніл) ацетамід	+

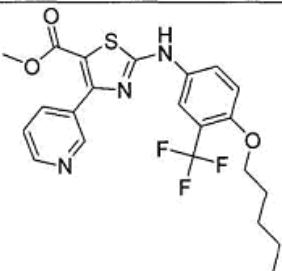
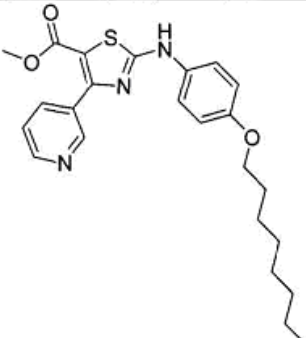
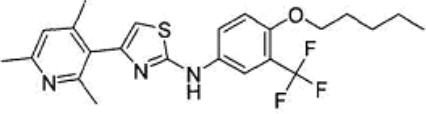
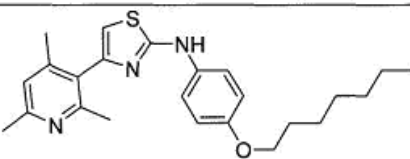
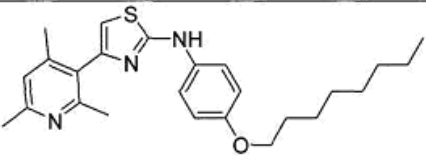
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
430		N-(3,5-дифтор-4-(пентилокси)феніл)- 4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
431		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси) феніл)-4-(2,5- диметоксифеніл) тіазол-2-амін	++
432		N-(4-(гептилокси) феніл)-4-(2,5- диметоксифеніл) тіазол-2-амін	+++
433		N-(3-фтор-4-(пентил окси)феніл)-4-(2,5- диметоксифеніл) тіазол-2-амін	+++
434		3-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тіазол- 4-іл) фенол	++
435		3-(2-(4-(гептилокси) феніламіно) тіазол- 4-іл) фенол	+++
436		3-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тіазол- 4-іл) фенол	+++

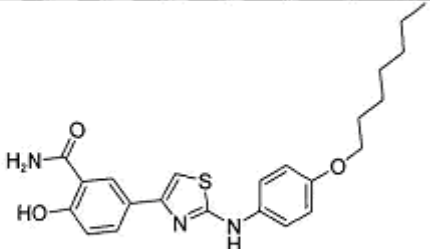
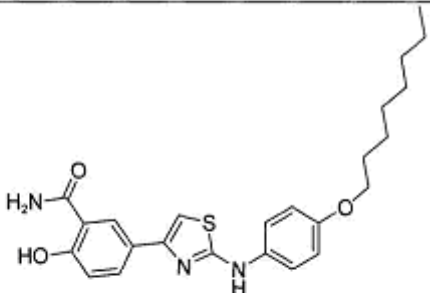
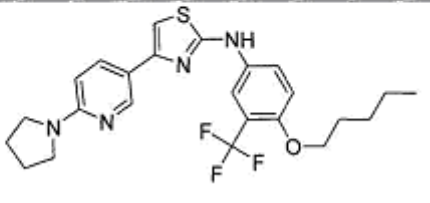
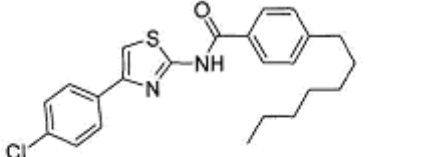
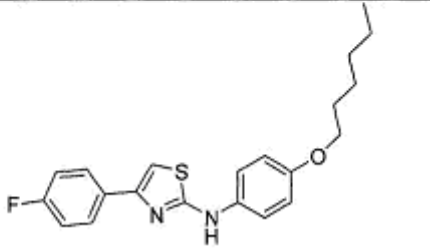
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
437		N-(4-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)феніл)ацетамід	++
438		N-(4-(2-(4-(гептилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)феніл)ацетамід	+++
439		N-(4-(2-(3-фтор-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)феніл)ацетамід	+++
440		N-(2,5-диметоксифеніл)-5-(тіофен-2-іл)тіазол-2-амін	++
441		N-(3-(трифторметил)-4-(2-метилпіридин-3-іл)тіазол-2-амін)-4-(пентилокси)феніл	+++
442		4-(2-метилпіридин-3-іл)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
443		метил 2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)-4-(піридин-3-іл)тіазол-5-карбоксилат	+++
444		метил 2-(4-(октилокси)феніламіно)-4-(піридин-3-іл)тіазол-5-карбоксилат	++
445		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(2,4,6-триметилпіридин-3-іл)тіазол-2-амін	+
446		N-(4-(гептилокси)феніл)-4-(2,4,6-триметилпіридин-3-іл)тіазол-2-амін	+
447		4-(2,4,6-триметилпіридин-3-іл)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+

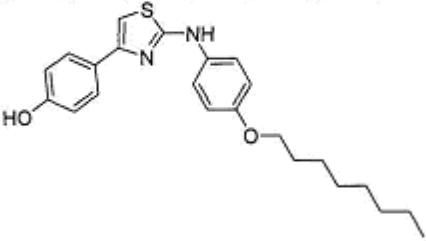
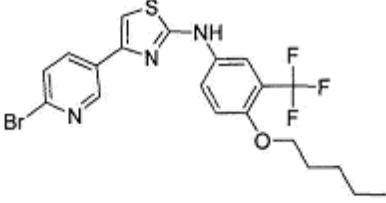
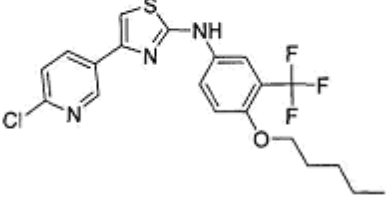
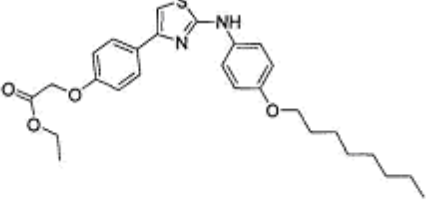
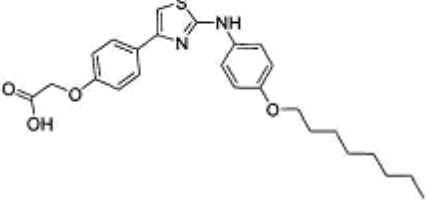
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
448		5-(2-(4-(гептилокси) феніламіно) тiazол- 4-іл)- 2-гідрокси бензамід	+++
449		5-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тiazол- 4-іл)-2- гідрокси бензамід	+++
450		N-(3-((трифторметил)-4-((пентилокси)феніл)- 4-(6-(піролідин-1- іл) піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
451		N-(4-(4-хлорфеніл) тіазол-2-іл)- 4- гептилбензамід	+++
452		4-(4-фторфеніл)-N- (4-(гексилокси) феніл) тіазол-2- амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
453		N-(4-(циклопентил окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(6- метилпіридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
454		2-(трифторметил)-N1 метил-N4-(4-(6- метил піридин-3- іл)тіазол-2-іл)-N1- пентилбензол-1,4- діамін	+++
455		N-(4-(гексилокси) феніл)-4-(6-метил піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
456		5-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тіазол- 4-іл)-N,N диметил піридин-2- карбоксамід	++
457		5-(2-(4-((гептилокси) феніламіно) тіазол- 4-іл)-N,N- диметилпіридин-2- карбоксамід	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
458		4-(2-(4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)фенол	+++
459		4-(6-бромпіридин-3-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
460		4-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
461		етил 2-(4-(2-(4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)феноксид)ацетат	+++
462		2-(4-(2-(4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)феноксид)оцтова кислота	+++

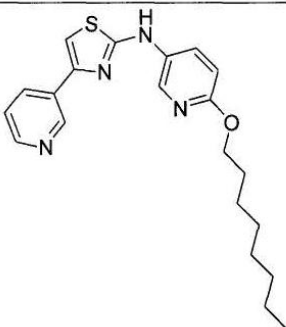
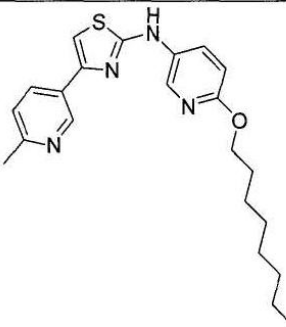
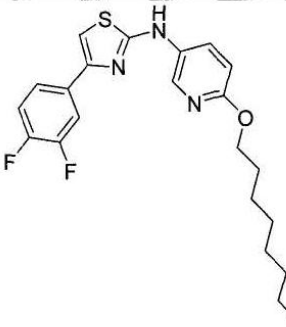
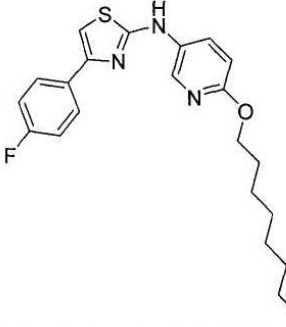
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
463		5-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тіазол- 4-іл)-N- метилпіридин-2-амін	+++
464		2-(4-(октилокси) феніламіно)тіазол- 4-ол	++
465		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	++
466		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	++
467			+

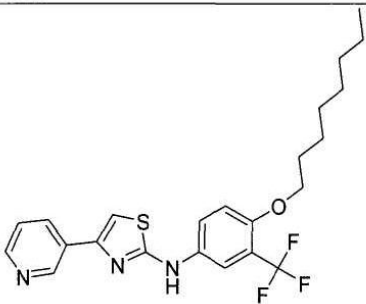
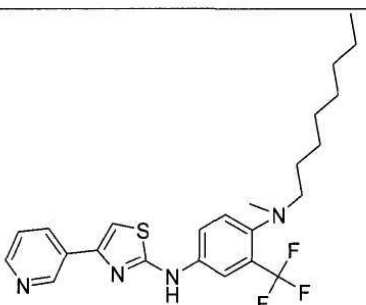
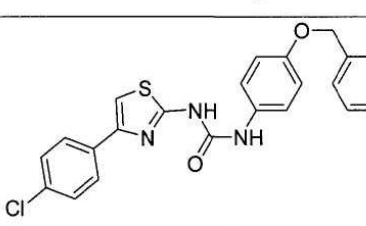
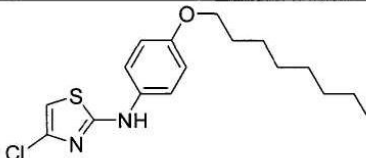
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
468		5-(2-(6-(октилокси) піридин-3-іламіно) тіазол-4-іл)-N,N- диметилпіридин-2- карбоксамід	++
469		6-(октилокси)-N-(4- (піридин-3-іл) тіазол-2-іл) піридин-3-амін	++
470		6-(N-(4-(4-(4-фтор феніл) тіазол-2- іламіно)-2-(трифтор метил)феніл)-N- метил аміно)гексан- 1-ол	++
471		5-(2-(6-(октилокси) піридин-3-іламіно) тіазол-4-іл)-N,N- диметилпіридин-2- карбоксамід	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
472		6-(октилокси)-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)піридин-3-амін	+++
473		N-(4-(6-метилпіридин-3-іл)тіазол-2-іл)-6-(октилокси)піридин-3-амін	+++
474		N-(4-(3,4-дифторфеніл)тіазол-2-іл)-6-(октилокси)піридин-3-амін	+++
475		N-(4-(4-фторфеніл)тіазол-2-іл)-6-(октил окси)піридин-3-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
476		N-(3-((трифторметил)-4- (октилокси)феніл)- 4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
477		2-(трифторметил)- N ¹ -метил-N ¹ октил- N ⁴ -(4-(піридин-3- іл) тіазол-2- іл)бензол-1,4- діамін	+++
478		1-(4-(бензилокси) феніл)-3-(4-(4-хлор феніл) тіазол-2-іл) сечовина	++
479		4-хлор-N-(4- (октилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++

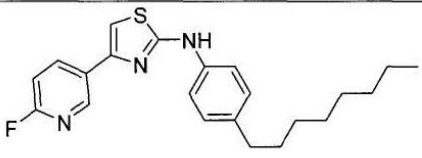
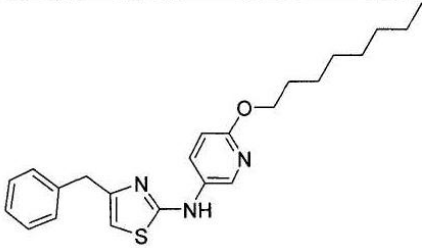
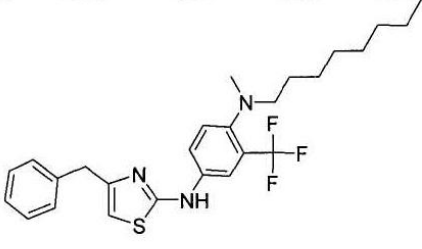
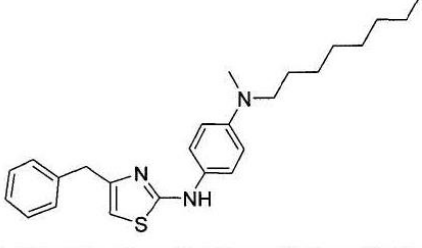
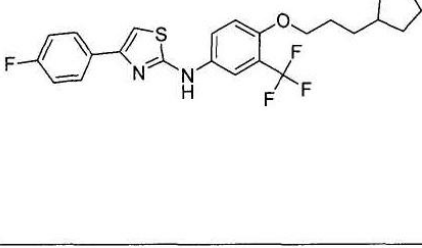
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
480		N-(4-((Z)-окт-5-еніл окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
481		N-(4-((Z)-окт-5-еніл окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(3-іл) тiazол-2-амін	+++
482		N-(4-((Z)-окт-5-еніл окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(4-фторфеніл) тiazол-2-амін	+++
483		N-(4-гептилфеніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
484		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-8H-індено [1,2-d] тiazол-2-амін	+++
485		N-(4-(октилокси)феніл)-8H-індено [1,2-d] тiazол-2-амін	+++
486		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(6-фторпіридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
487		4-(6-фторпіридин-3-іл)-N-(4-(гептилокси)феніл) тiazол-2-амін	+++
488		4-(6-фторпіридин-3-іл)-N-(4-(октилокси)феніл) тiazол-2-амін	+++
489		2-(трифторметил)-N ⁴ -(4-(6-фторпіридин-3-іл)-2-(трифторметил)-4-(октилметил)-феніл)-8H-індено [1,2-d] тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
		октилбензол-1,4-діамін	
490		4-(6-фторпіридин-3-іл)-N-(4-октилфеніл) тiazол-2-амін	+++
491		N-(4-бензилтіазол-2-іл)-6-(октилокси)піридин-3-амін	++
492		N ⁴ -(4-бензилтіазол-2-іл)-2-(трифторметил)-N ¹ -метил-N ¹ -октилбензол-1,4-діамін	++
493		N ¹ -(4-бензилтіазол-2-іл)-N ⁴ -метил-N ⁴ -октилбензол-1,4-діамін	++
494		N-(4-(3-циклопентилпропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(4-фторфеніл) тiazол-2-амін	+++

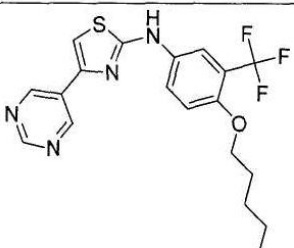
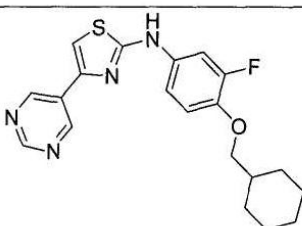
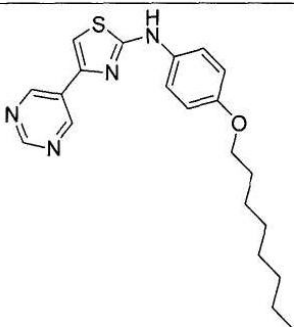
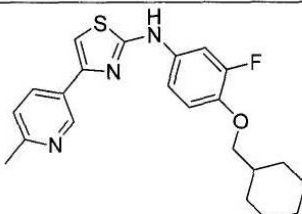
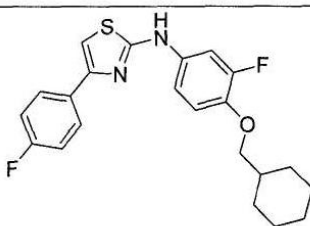
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
495		N-(4-(3-циклопентилпропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
496		N-(4-(3-циклопентилпропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(6-метилпіридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
497		6-(октилокси)-N-(4-((піридин-3-іл)метил)тіазол-2-іл)піридин-3-амін	++
498		N-(4-(3-фторбензил)тіазол-2-іл)-6-(октил окси)піридин-3-амін	++
499		N¹-(4-(3-фторбензил)тіазол-2-іл)-N⁴-метил-N⁴-октилбензол-1,4-діамін	++

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
500		2-(трифторметил)- N ¹ -метил-N ¹ -октил- N ⁴ -(4-((піридин-3- іл)метил) тiazол-2- іл)бензол -1,4- діамін	+++
501		N-(4-(октилокси) феніл)-4-((піридин- 3-іл)метил) тiazол- 2-амін	++
502		N-(3- (трифторметил)-4- (пентилокси)феніл)- 4-((піридин-3-іл) метил) тiazол-2- амін	++
503		N ¹ -метил-N ¹ -октил- N ⁴ -(4-((піридин-3- іл)метил) тiazол-2- іл)бензол-1,4- діамін	+
504		N-(4-гептилфеніл)- 4-((піридин-3-іл) метил) тiazол-2- амін	++

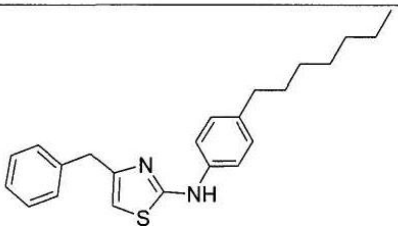
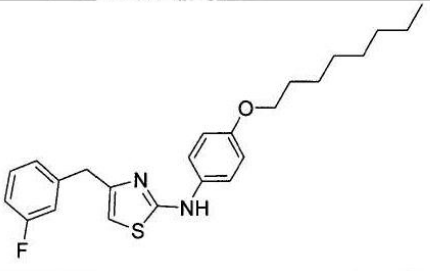
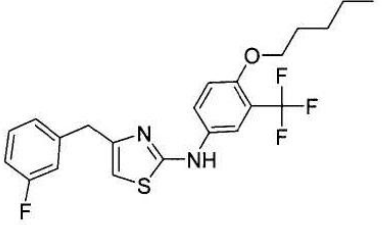
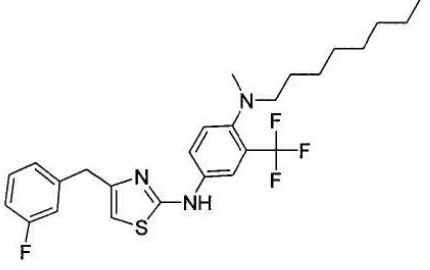
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
505		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(піримідин-5-іл)тіазол-2-амін	+++
506		N-(4-(циклогексилметокси)-3-фторфеніл)-4-(піримідин-5-іл)тіазол-2-амін	+++
507		N-(4-(октилокси)феніл)-4-(піримідин-5-іл)тіазол-2-амін	+++
508		N-(4-(циклогексилметокси)-3-фторфеніл)-4-(6-метилпіридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
509		N-(4-(циклогексилметокси)-3-фторфеніл)-4-(4-фторфеніл)тіазол-2-амін	+++

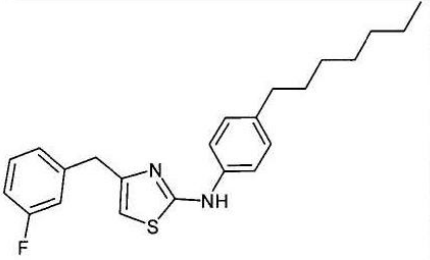
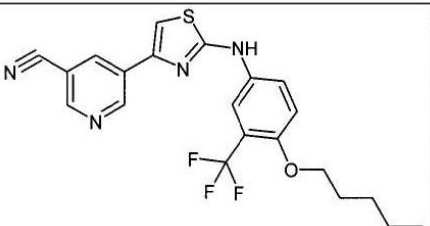
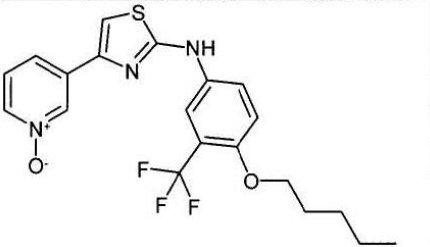
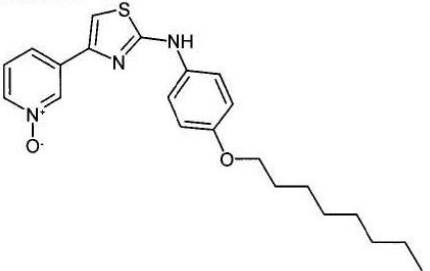
ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
510		5-(2-(3-(трифтор метил)-4- (пентилокси) феніламіно) тiazол- 4-іл) піридин-2- карбонітрил	+++
511		5-(2-(4- (циклогексил метокси)- 3-фтор феніламіно) тiazол- 4-іл) піридин-2- карбонітрил	+
512		5-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тiazол- 4-іл) піридин-2- карбонітрил	+++
513		4-бензил-N-(4- (октил окси)феніл) тіазол-2-амін	+
514		4-бензил-N-(3-(три фторметил)-4- (пентил окси)феніл) тіазол- 2-амін	+

ТАБЛИЦЯ II

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
515		4-бензил-N-(4- гептил феніл) тіазол-2-амін	+
516		4-(3-фторбензил)-N- (4- (октилокси) феніл) тіазол-2-амін	+
517		4-(3-фторбензил)-N- (3-(трифторметил)- 4- (пентилокси) феніл) тіазол-2-амін	++
518		N ⁴ -(4-(3- фторбензил) тіазол- 2-іл)-2-(три фторметил)- N ¹ - метил-N ¹ - октилбензол-1,4- діамін	++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
519		4-(3-фторбензил)-N-(4-гептилфеніл) тіазол-2-амін	++
520		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл) піридин-3-карбонітрил	+++
521			+++
522			+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
523		5-(2-(4-(гептил окси)феніламіно) тіазол-4-іл)-N- метилпіридин-2-амін	+++
524			+++
525			+++
526		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(6-фторпіридин-3- іл) тіазол-2-амін	+++
527		N-(3-фтор-4-(пентил окси)феніл)-4-(6- фторпіридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
528		N-(4-(3-циклопентил пропокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(6- фторпіридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
529		2-(трифторметил)-N4- (4-(6-фторпіридин-3- іл) тіазол-2-іл)-N1- метил-N1- пентил	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
		бензол-1,4-діамін	
530		N-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніл)-4-(6-фтор піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
531		N-(4-((Z)-окт-3-енілокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
532		N-(4-((Z)-окт-3-енілокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(6-метилпіридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
533		N-(4-((Z)-окт-3-енілокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(4-фторфеніл) тiazол-2-амін	+++

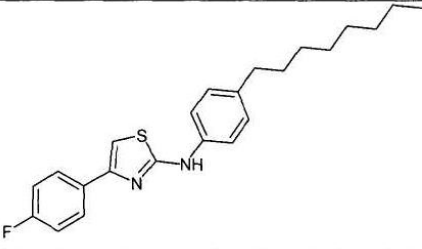
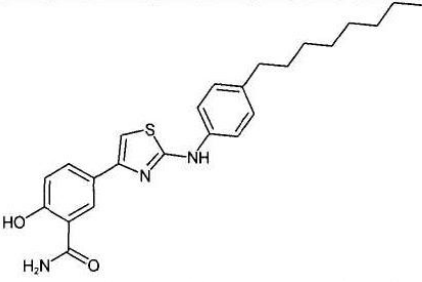
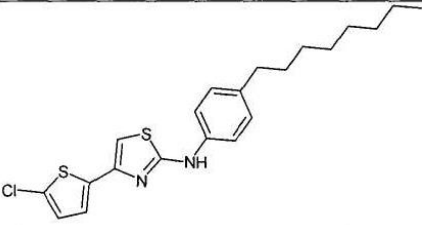
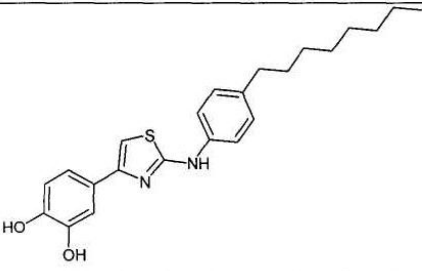
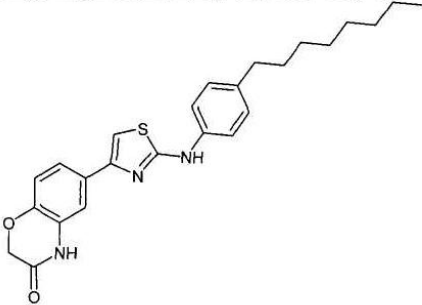
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
534		4-(бензо[d][1,3]діоксол-6-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
535		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-N-метилпіридин-2-амін	+++
536		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-N-метилпіридин-2-амін	+++
537		5-(2-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)-N-метилпіридин-2-амін	+++
538		N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(хінолін-3-іл)тіазол-2-амін	+++

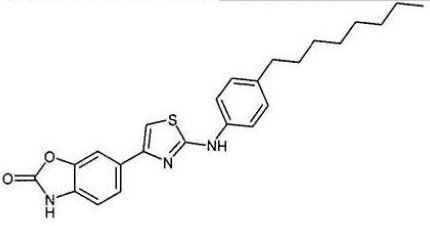
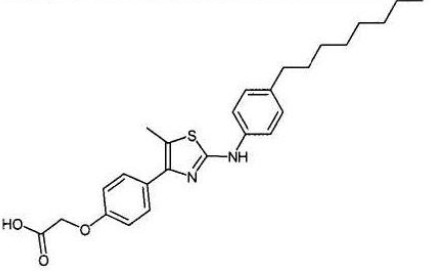
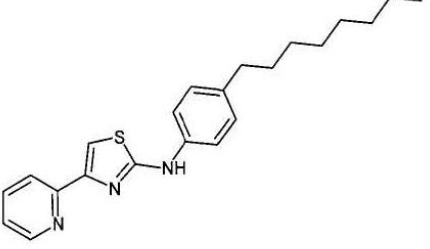
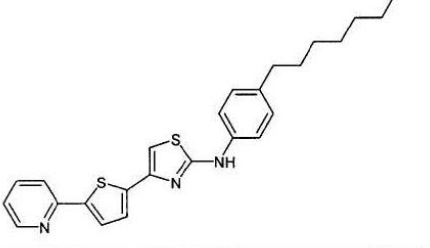
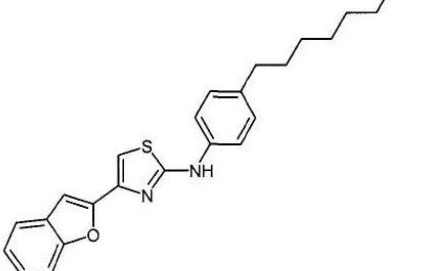
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
539		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(хінолін-3-іл) тіазол-2-амін	+++
540			+++
541		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл)-N,N - диметил піридин-2-амін	+++
542		4-(3-хлорстирил)-N- (3-(трифторметил)-4- (пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
543		3-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тіазол-4- іл)-1,8-нафтирідин-2- ол	++

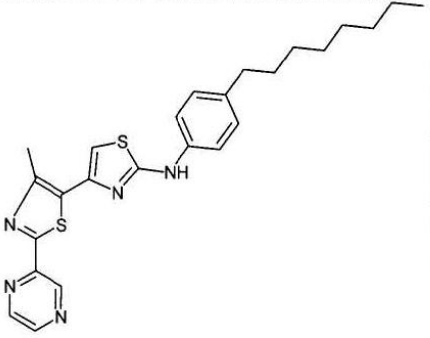
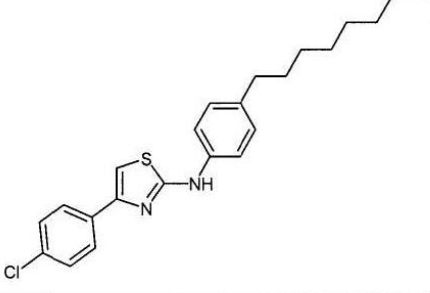
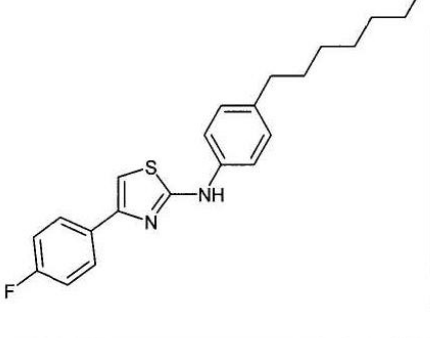
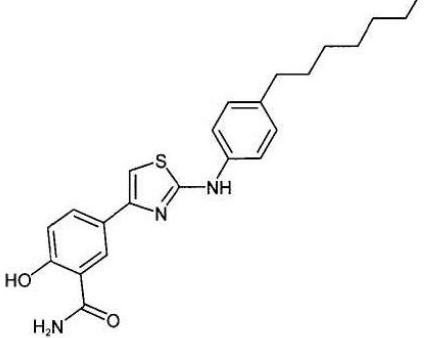
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
544		4-(4-фторфеніл)-N-(4-октилфеніл) тiazол-2-амін	+++
545		5-(2-(4-октилфеніл аміно) тiazол-4-іл)-2-гідроксибензамід	+++
546		4-(5-хлортіофен-2-іл)-N-(4-октилфеніл) тiazол-2-амін	+++
547		4-(2-(4-октилфеніл аміно) тiazол-4-іл) бензол-1,2-діол	+++
548		6-(2-(4-октилфеніл аміно) тiazол-4-іл)-2H-бензо[b][1,4] оксазин-3(4H)-он	+++

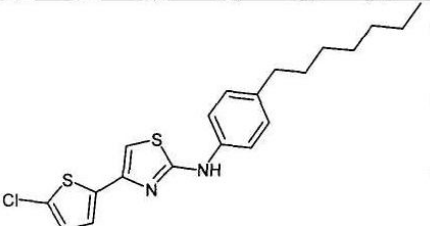
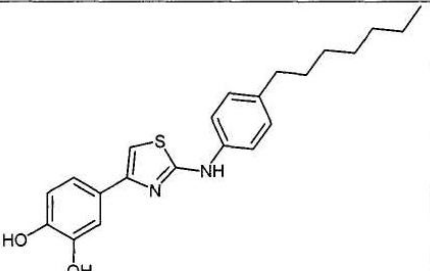
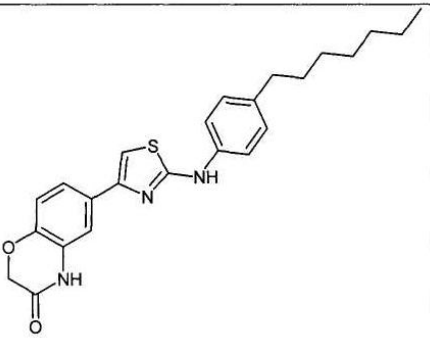
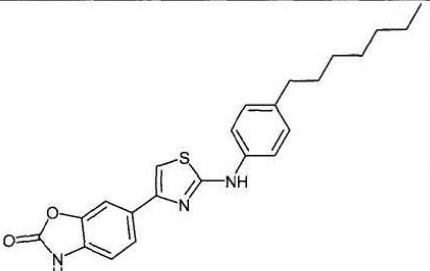
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
549		6-(2-(4-октилфеніл аміно) тiazол-4-іл) бензо[d]оксазол-2 (3H)-он	+++
550		2-(4-(2-(4-октил феніламіно)-5-метил тіазол-4-іл)фенокси) оцтова кислота	+++
551		N-(4-октилфеніл)-4- (піридин-2-іл) тіазол-2-амін	+++
552		N-(4-октилфеніл)-4- (5-(піридин-2-іл) тіофен-2-іл) тіазол- 2-амін	+++
553		4-(бензофуран-2-іл)- N-(4-октилфеніл) тіазол-2-амін	++

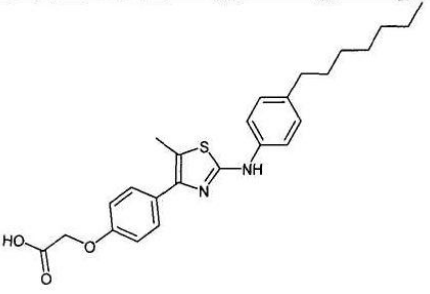
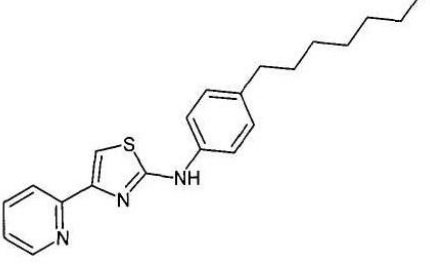
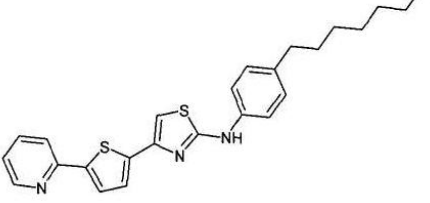
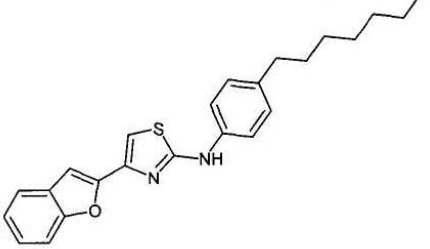
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
554		4-(4-метил-2-(піразин-2-іл) тiazол-5-іл)-N-(4-октилфеніл) тiazол-2-амін	+++
555		4-(4-хлорфеніл)-N-(4-октилфеніл) тiazол-2-амін	+++
556		4-(4-фторфеніл)-N-(4-гептилфеніл) тiazол-2-амін	+++
557		5-(2-(4-гептилфеніл аміно) тiazол-4-іл)-2-гідроксибензамід	+++

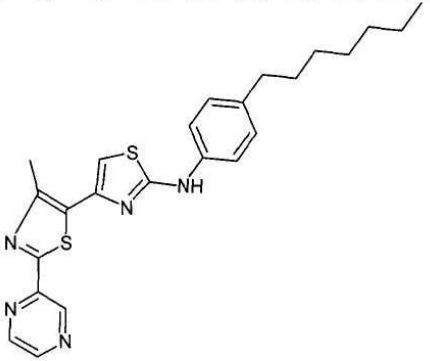
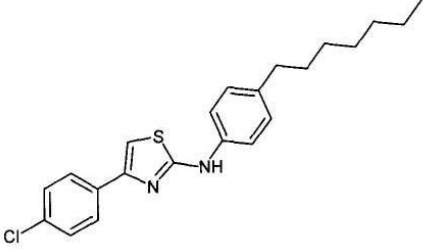
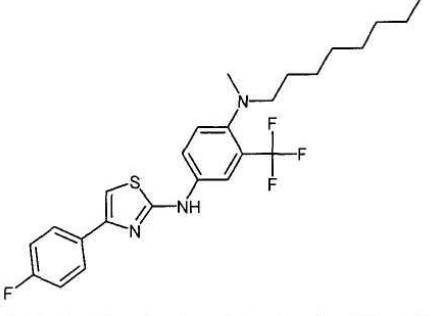
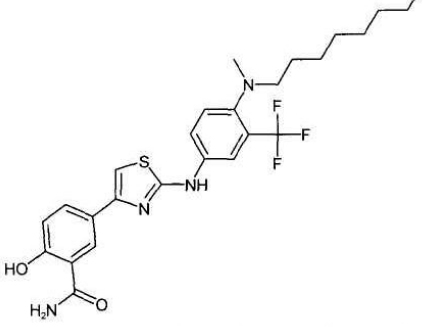
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
558		4-(5-хлортіофен-2-іл)-N-(4-гептилфеніл)тіазол-2-амін	+++
559		4-(2-(4-гептилфеніл аміно) тіазол-4-іл) бензол-1,2-діол	+++
560		6-(2-(4-гептилфеніл аміно) тіазол-4-іл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	+++
561		6-(2-(4-гептилфеніл аміно) тіазол-4-іл) бензо[d]оксазол-2(3H)-он	+++

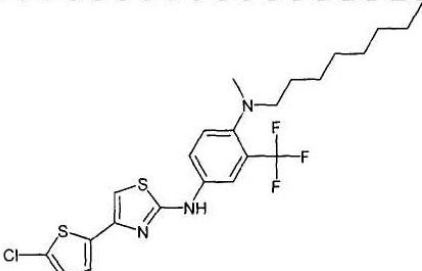
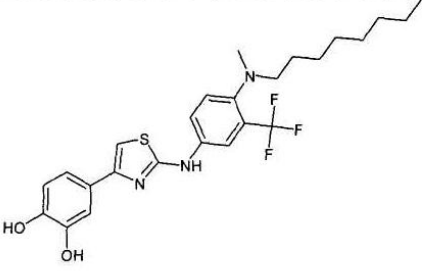
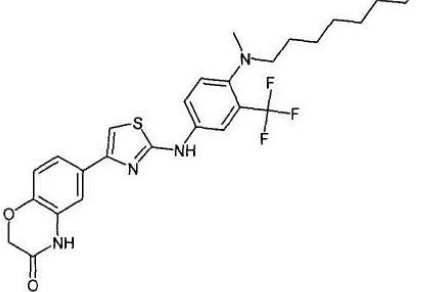
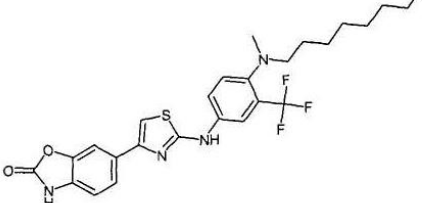
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
562		2-(4-(2-(4-гептил феніламіно)- 5-метил тіазол- 4-іл)фенокси) оцтова кислота	+++
563		N-(4-гептилфеніл)-4- (піридин-2-іл) тіазол-2-амін	+++
564		N-(4-гептилфеніл)-4- (5-(піридин-2-іл) тіофен-2-іл) тіазол- 2-амін	+++
565		4-(бензофуран-2-іл)- N-(4-гептилфеніл) тіазол-2-амін	+

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
566		N-(4-гептилфеніл)-4-(4-метил-2-(піразин-2-іл) тiazол-5-іл) тiazол-2-амін	+++
567		4-(4-хлорфеніл)-N-(4-гептилфеніл) тiazол-2-амін	+++
568		2-(трифторметил)-N ⁴ -(4-(4-фторфеніл) тiazол-2-іл)-N ¹ -метил-N ¹ -октилбензол-1,4-діамін	+++
569		5-(2-(4-(N-метил-N-октіламіно)-3-(трифторметил)феніламіно) тiazол-4-іл)-2-гідроксибензамід	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
570		N ⁴ -(4-(5-хлортіофен-2-іл) тіазол-2-іл)-2-(трифторметил)-N ¹ -метил-N ¹ -октилбензол-1,4-діамін	+++
571		4-(2-(4-(N-метил-N-октіламіно)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)бензол-1,2-діол	+++
572		6-(2-(4-(N-метил-N-октіламіно)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	++
573		6-(2-(4-(N-метил-N-октіламіно)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
574		2-(4-(2-(4-(N-метил-N-октіламіно)-3-(трифторметил)феніламіно)-5-метилтіазол-4-іл)фенокси)оцтова кислота	+++
575		2-(трифторметил)-N¹-метил-N¹-октил-N⁴-(4-(піридин-2-іл)тіазол-2-іл)бензол-1,4-діамін	+++
576		2-(трифторметил)-N¹-метил-N¹-октил-N⁴-(4-(5-(піридин-2-іл)тіофен-2-іл)тіазол-2-іл)бензол-1,4-діамін	+++
577		N⁴-(4-(бензофуран-2-іл)тіазол-2-іл)-2-(трифторметил)-N¹-метил-N¹-октилбензол-1,4-діамін	++

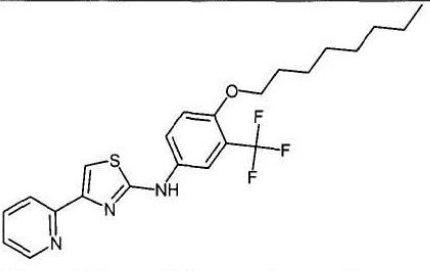
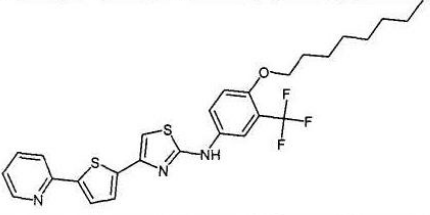
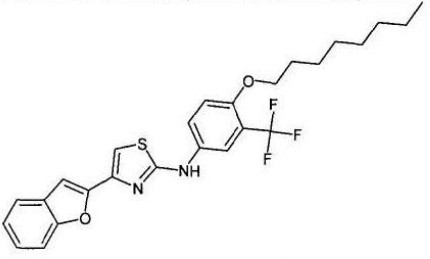
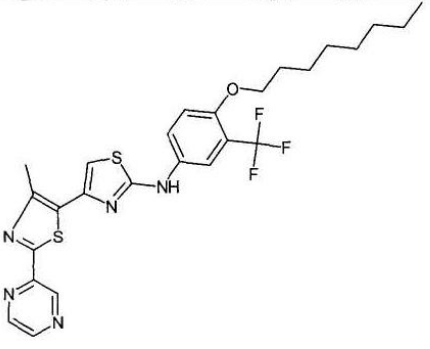
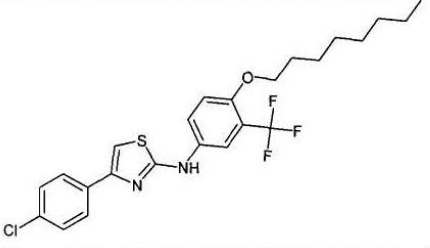
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
578		2-(трифторметил)-N ¹ -метил-N ⁴ -(4-(4-метил-2-(піразин-2-іл)тіазол-5-іл)тіазол-2-іл)-N ¹ -октил бензол-1,4-діамін	++
579		N ⁴ -(4-(4-хлорфеніл)тіазол-2-іл)-2-(трифторметил)-N ¹ -метил-N ¹ -октил бензол-1,4-діамін	+++
580		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(4-фторфеніл)тіазол-2-амін	+++
581		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-2-гідрокси бензамід	+++

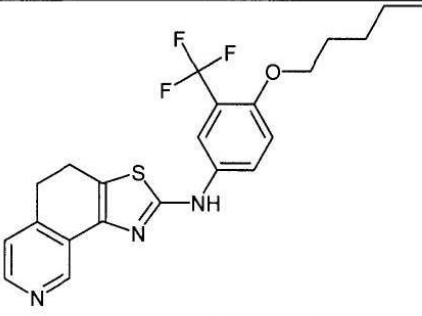
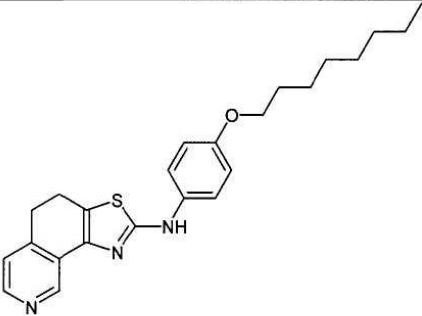
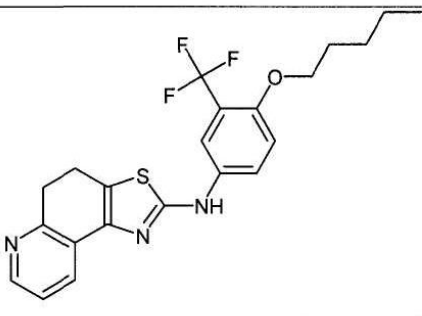
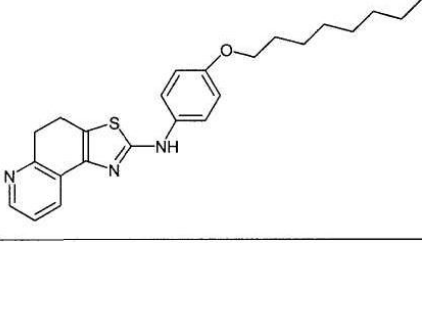
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
582		4-(5-хлортіофен-2-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл) тiazол-2-амін	+++
583		4-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно) тiazол-4-іл)бензол-1,2-діол	+++
584		6-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно) тiazол-4-іл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	+++
585		6-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно) тiazол-4-іл)бензо[d] оксазол-2(3H)-он	+++
586		2-(4-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)-5-метил тiazол-4-іл)феноксид) оцтова кислота	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
587		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(піридин-2-іл) тіазол-2-амін	+++
588		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(5-(піридин-2-іл) тіофен-2-іл) тіазол- 2-амін	+++
589		4-(бензофуран-2-іл)- N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
590		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(4-метил-2- (піразин-2-іл) тіазол-5-іл) тіазол- 2-амін	+++
591		4-(4-хлорфеніл)-N-(3- (трифторметил)-4- (октилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++

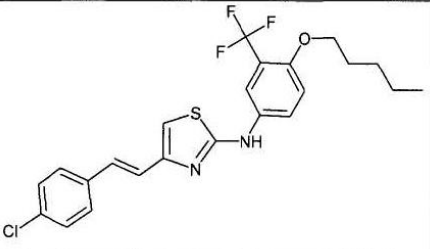
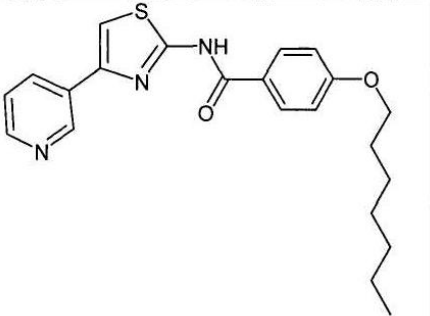
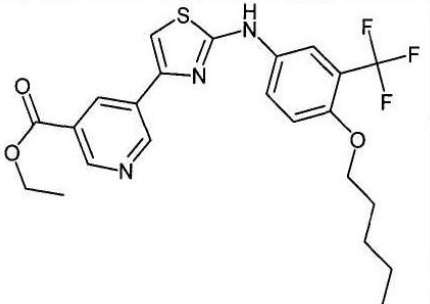
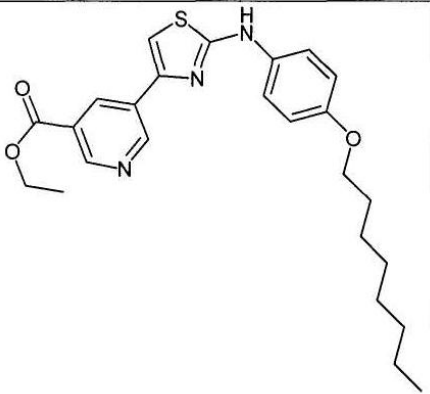
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
592		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси)феніл)- 4,5-дигідротіазоло [5,4-h] ізохінолін-2- амін	+++
593		4,5-дигідро-N-(4- (октилокси)феніл)тіаз оло[5,4-h] ізохінолін-2-амін	+++
594		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси)феніл)- 4,5-дигідротіазоло [4,5-f] хінолін-2- амін	+++
595		4,5-дигідро-N-(4- (октилокси)феніл) тіазоло[4,5-f] хінолін-2-амін	++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
596		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(піразин-2-іл) тіазол-2-амін	+++
597		N-(3-(трифторметил)- 4-(гептан-4-ілокси) феніл)-4-(піразин-2- іл) тіазол-2-амін	+++
598		N-(4-(октилокси) феніл)-4-(піразин-2- іл) тіазол-2-амін	+++
599		4-(3,4-дифторстирил)- N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
600		4-(4-метоксистирил)- N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++

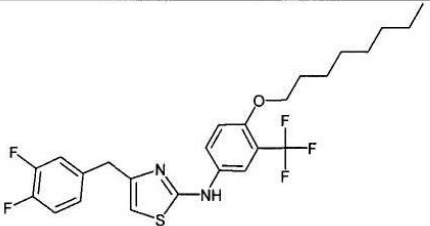

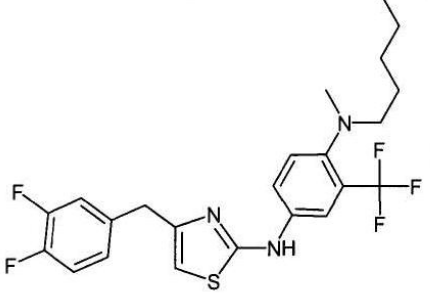
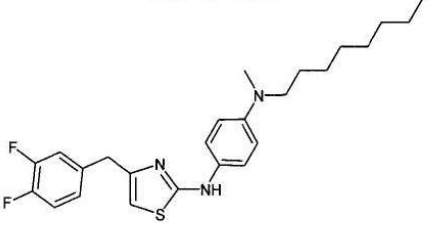
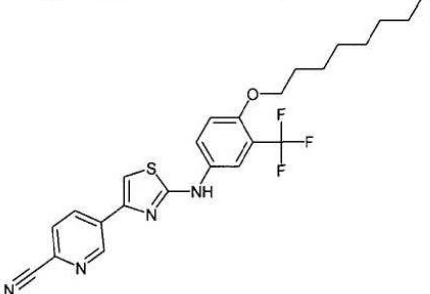
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
601		4-(4-хлорстирил)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
602		4-(гептилокси)-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)бензамід	+
603		етил 5-(2-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-3-карбоксилат	++
604		етил 5-(2-(4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-3-карбоксилат	++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
605		N-(3-(трифторметил) - 4-(октилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
606		N-(4-(циклопентил окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піразин-2-іл) тіазол-2-амін	+++
607		4-(3,4-дифторбензил) - N-(3-(трифторметил) - 4-(пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	++
608		4-(3,4-дифторбензил) - N-(4-(октилокси) феніл) тіазол-2-амін	+

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
609		4-(3,4-дифторбензил) - N-(3-(трифторметил) - 4-(октилокси)феніл) тіазол-2-амін	++
610		4-(3,4-дифторбензил) - N-(фтор-4-(пентил окси)феніл) тіазол-2- амін	+
611		N ⁴ -(4-(3,4-дифтор бензил) тіазол-2-іл) - 2-(трифторметил) - N ¹ - метил-N ¹ - пентил бензол-1,4-діамін	+
612		N ¹ -(4-(3,4-дифтор бензил) тіазол-2-іл) - N ⁴ - метил-N ⁴ - октилбензол-1,4- діамін	+
613		5-(2-(3-(трифтор метил) -4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл) піридин-2- карбонітрил	+++

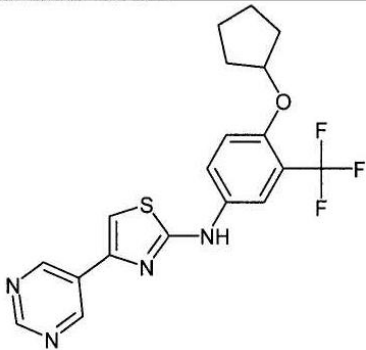
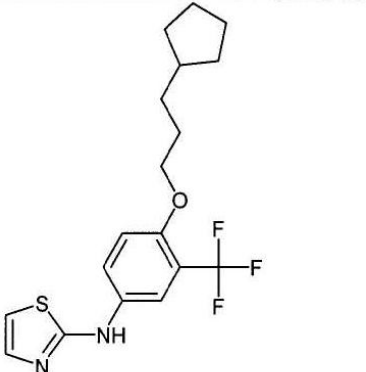
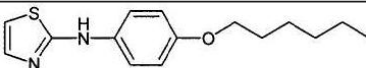
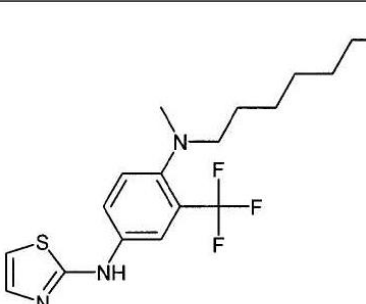
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
614		5-(2-(4-(3-циклопентилпропокси)-3-(трифторметил)феніл аміно) тiazол-4-іл) піридин-2-карбонітрил	+++
615		5-(2-(3-фтор-4-(пентилокси)феніл аміно) тiazол-4-іл) піридин-2-карбонітрил	+++
616		5-(2-(4-(циклопентил окси)-3-(трифтор метил) феніламіно) тiazол-4-іл) піридин-2-карбонітрил	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
617		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(піримідин-5-іл)тіазол-2-амін	+++
618		N-(3-фтор-4-(пентил окси)феніл)-4-(піримідин-5-іл)тіазол-2-амін	+++
619		4-(2-хлорпіримідин-5-іл)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
620		4-(2-хлорпіримідин-5-іл)-N-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++

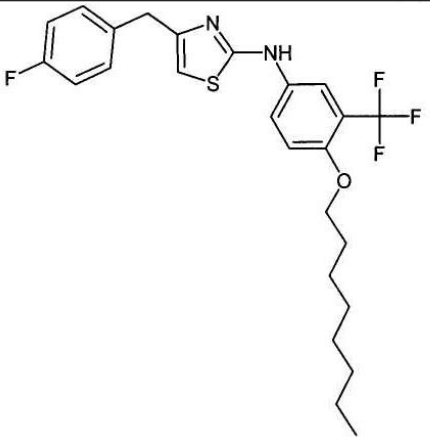
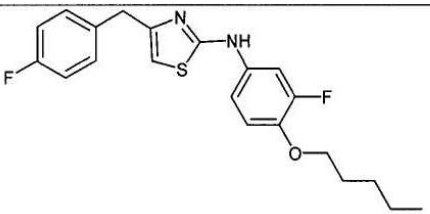
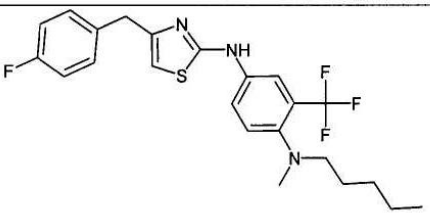
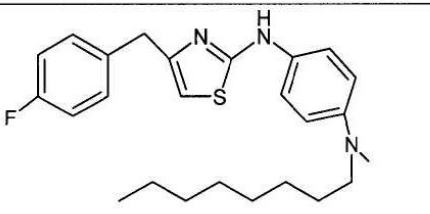
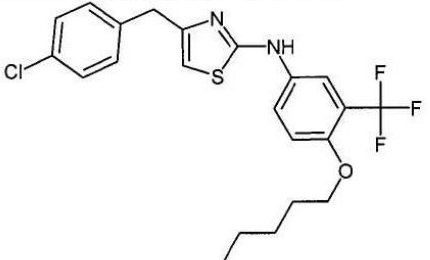
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
621		N-(4-(циклопентил окси)-3-(трифтор метил) феніл)-4- (піримідин-5-іл) тіазол-2-амін	+++
622		N-(4-(3-циклопентил пропокси)-3-(трифтор метил) феніл) тіазол- 2-амін	+++
623		N-(4-(октилокси) феніл) тіазол-2-амін	+++
624		2-(трифторметил) - N¹ метил-N¹-октил-N⁴- (тіазол-2-іл) бензол- 1,4-діамін	+++

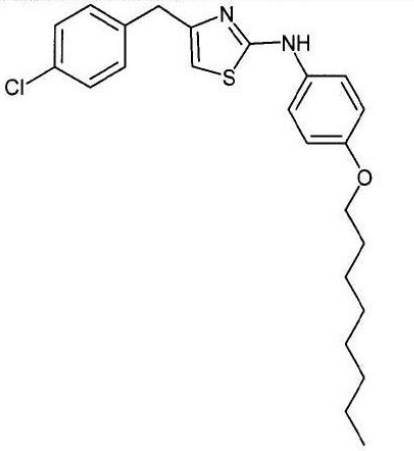
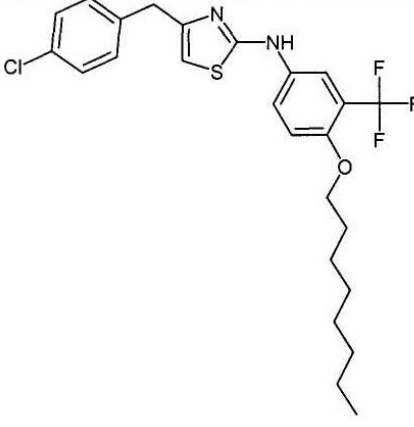
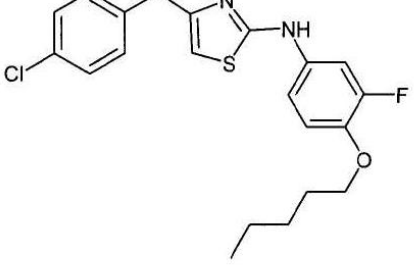
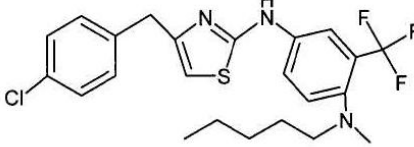
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
625		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентилокси) феніл)-4,5-дигідро тіазоло[4,5-f] ізохінолін-2-амін	+++
626		4,5-дигідро-N-(4- (октилокси)феніл) тіазоло[4,5-f] ізохінолін-2-амін	++
627		4-(4-фторбензил)-N- (3-(трифторметил)-4- (пентилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
628		4-(4-фторбензил)-N- (4-(октилокси)феніл) тіазол-2-амін	++

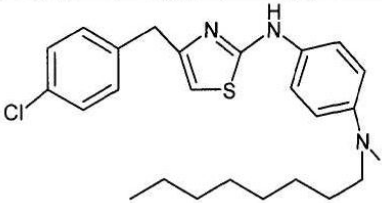
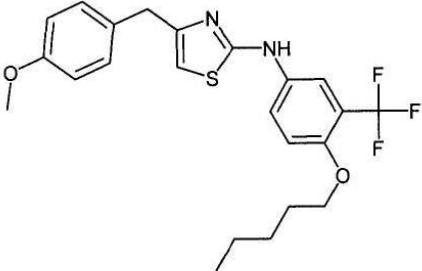
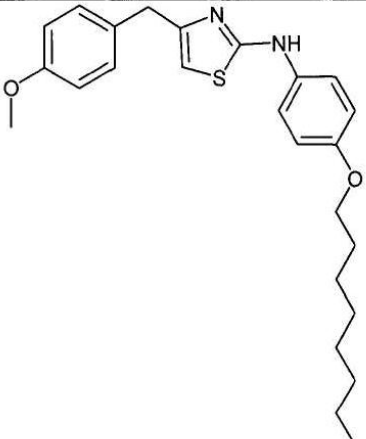
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
629		4-(4-фторбензил)-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++
630		4-(4-фторбензил)-N-(3-фтор-4-(пентил окси) феніл) тіазол-2-амін	+
631		N ⁴ -(4-(4-фторбензил)тіазол-2-іл)-2-(трифторметил)-N ¹ -метил-N ¹ -пентил бензол-1,4-діамін	+
632		N ¹ -(4-(4-фторбензил)тіазол-2-іл)-N ⁴ -метил-N ⁴ -октилбензол-1,4-діамін	+
633		4-(4-хлорбензил)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2-амін	++

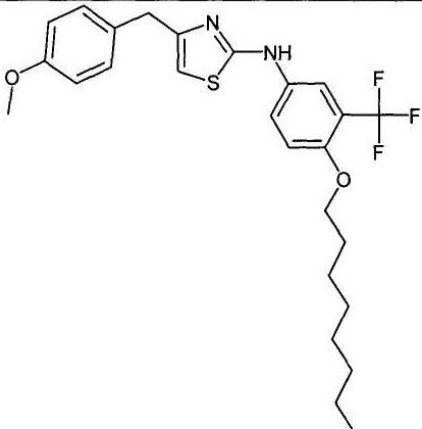
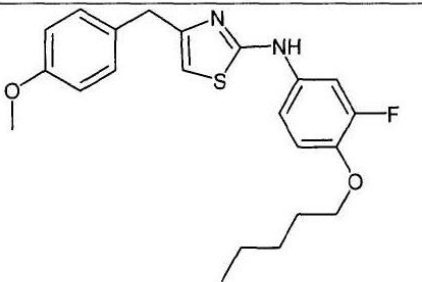
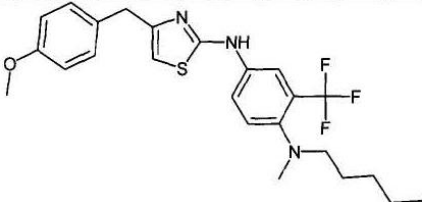
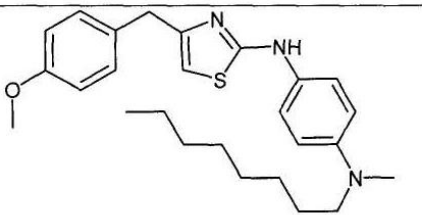
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
634		4-(4-хлорбензил)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+
635		4-(4-хлорбензил)-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	++
636		4-(4-хлорбензил)-N-(3-фтор-4-(пентил окси) феніл) тіазол-2-амін	+
637		N ⁴ -(4-(4-хлорбензил)тіазол-2-іл)-2-(трифторметил)-N ¹ -метил-N ¹ -	++

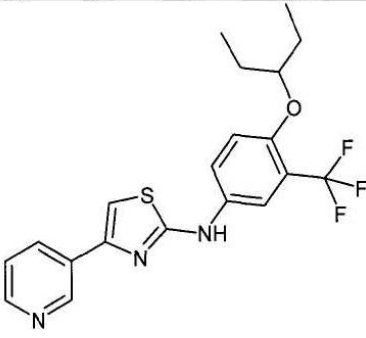
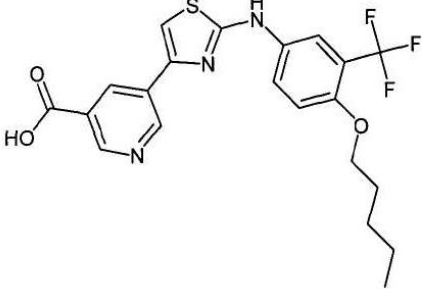
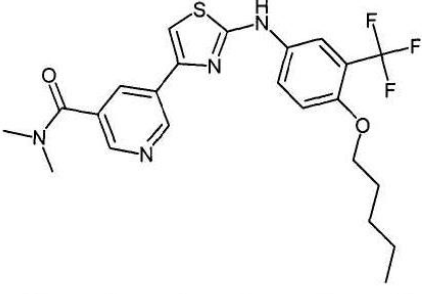
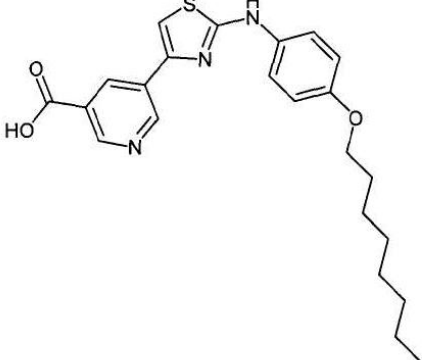
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
		пентилбензол-1,4-діамін	
638		N¹-(4-(4-хлорбензил)тіазол-2-іл)-N⁴-метил-N⁴-октилбензол-1,4-діамін	++
639		4-(4-метоксибензил)-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)тіазол-2-амін	++
640		4-(4-метоксибензил)-N-(4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+

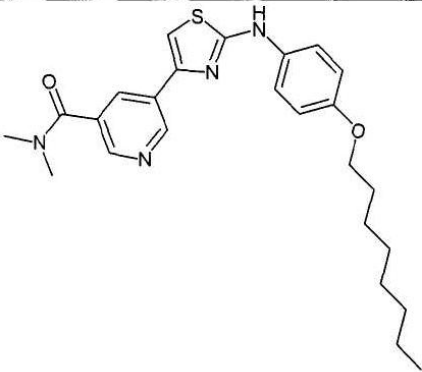
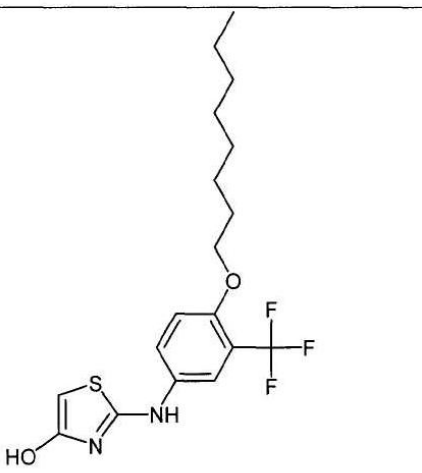
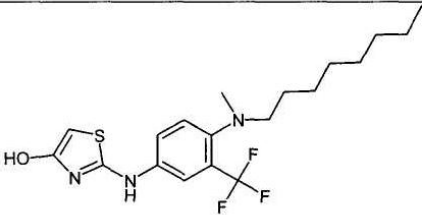
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
641		4-(4-метоксибензил)- N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++
642		4-(4-метоксибензил)- N-(3-фтор-4-(пентил окси)феніл) тіазол-2- амін	+
643		N ⁴ -(4-(4-метокси бензил) тіазол-2-іл)- 2-(трифторметил)- N ¹ - метил-N ¹ - пентилбензол-1,4- діамін	+
644		N ¹ -(4-(4-метокси бензил) тіазол-2-іл)- N ⁴ - метил-N ⁴ -октил бензол-1,4-діамін	+

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
645		N-(3-(трифторметил)- 4-(пентан-3-ілокси) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
646		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тiazол-4- іл) піридин-3- карбонова кислота	+++
647		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(пентилокси) феніламіно) тiazол-4- іл)-N,N-диметил піридин-3-карбоксамід	+++
648		5-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4- іл) піридин-3- карбонова кислота	++

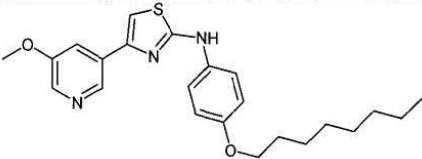
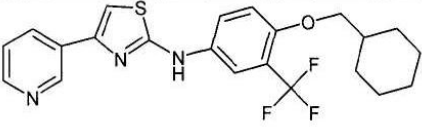
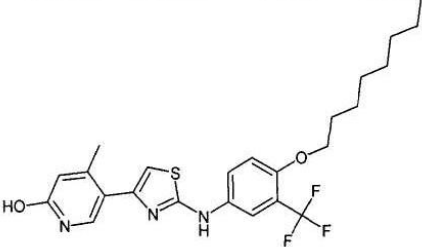
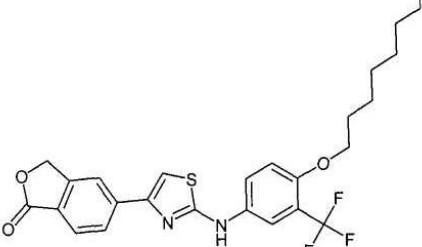
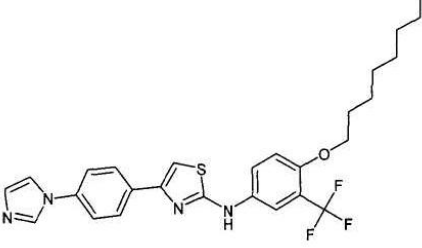
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
649		5-(2-(4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-N, N-диметилпіридин-3-карбоксамід	++
650		2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-ол	++
651		2-(4-(N-метил-N-октіламіно)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-ол	+

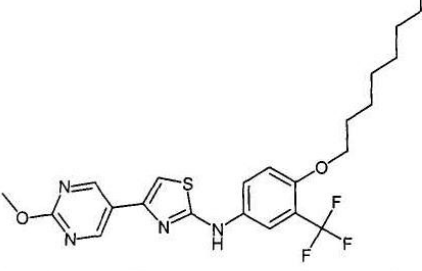
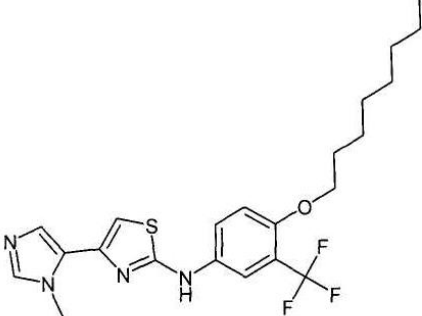
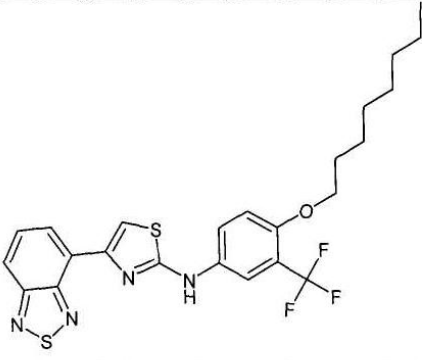
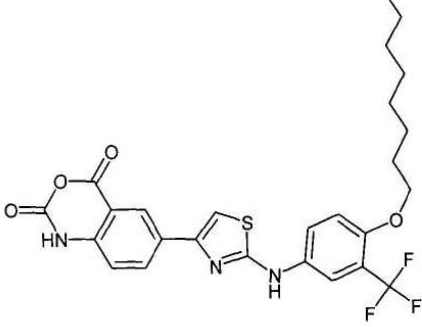
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
652		2-(4-(3-циклопентил пропокси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тіазол-4-ол	++
653		5-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл) піридин-3- карбоксамід	+++
654		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл) піридин-3- карбонітрил	+++
655		5-(2-(4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл) піридин-3- карбонітрил	+++
656		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(5-метоксипіридин- 3-іл) тіазол-2-амін	++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
657		4-(5-метоксипіридин-3-іл)-N-(4-(октил окси) феніл) тiazол-2-амін	++
658		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
659		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4-іл)-4-метилпіридин-2-ол	+++
660		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4-іл)ізобензофуран-1(3H)-он	+++
661		4-(4-(1H-імідазол-1-іл)феніл)-N-(3-(три фторметил)-4-(октил окси)феніл) тiazол-2-амін	+++

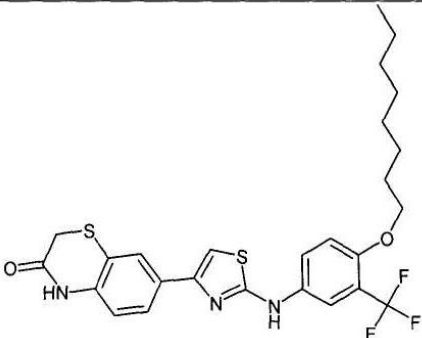
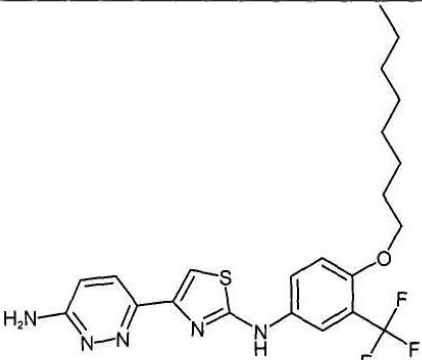
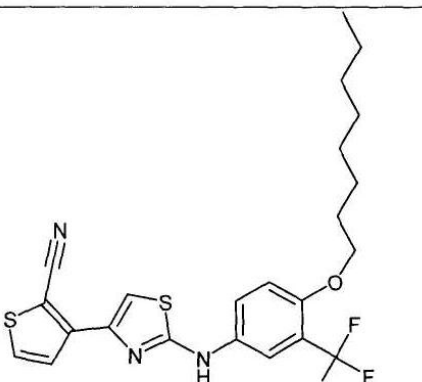
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
662		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(2-метокси піримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++
663		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл) тiazол-2-амін	+++
664		4-(бензо[с][1,2,5]тіадіазол-4-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл) тiazол-2-амін	+++
665		6-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно) тiazол-4-іл)-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-діон	+++

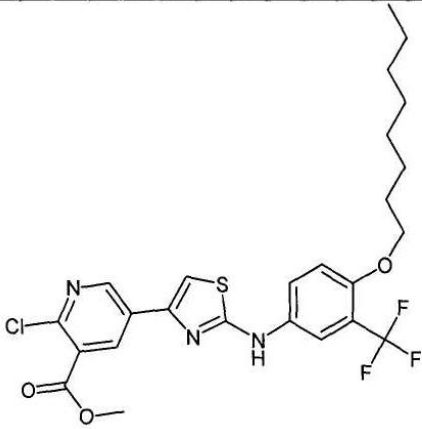
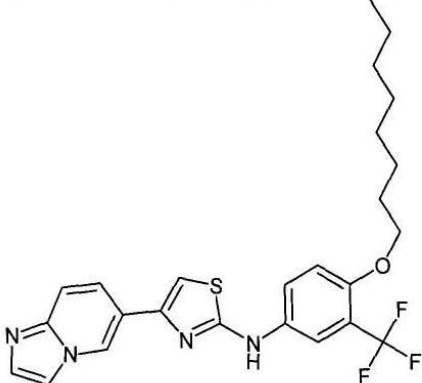
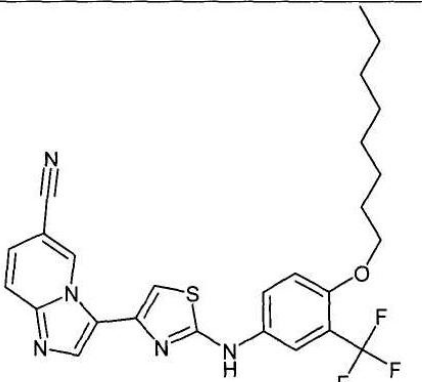
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
666		2-(4-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл) феніл) етанол	+++
667		3-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл) тіофен-2- карбоксамід	+++
668		4-(4-(1,2,3-тіа діазол-4-іл) феніл) -N- (3-(трифторметил)-4- (октилокси) феніл) тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
669		7-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4- іл)-2H-бензо[b] [1,4]тіазин-3(4H)-он	+++
670		6-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4- іл) піридазин-3-амін	+++
671		3-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4- іл) тіофен-2- карбонітрил	+++

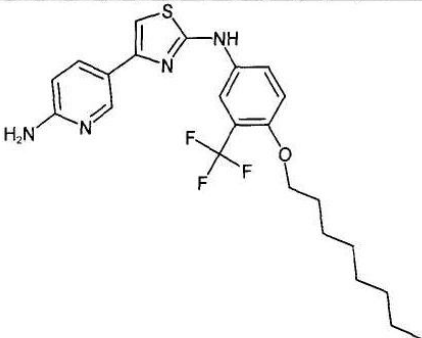
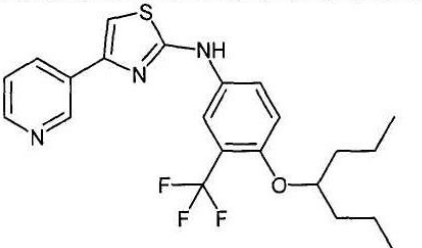
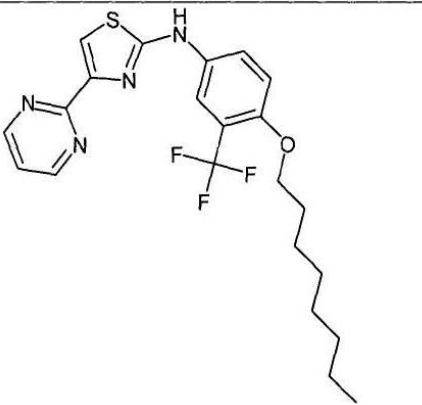
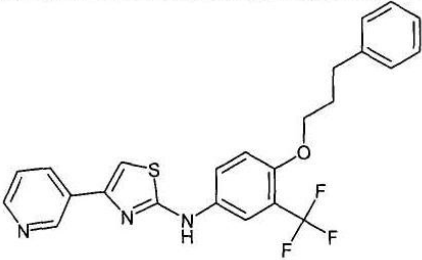
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
672		метил 5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-2-хлорпіридин-3-карбоксилат	+++
673		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(Н-імідазо[1,2-а]піридин-6-іл)тіазол-2-амін	+++
674		3-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)Н-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил	+++

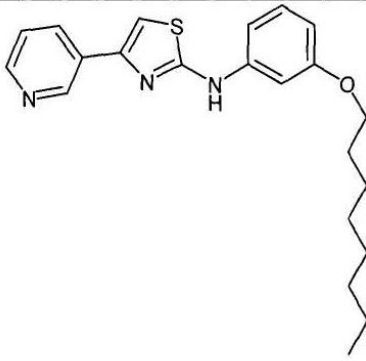
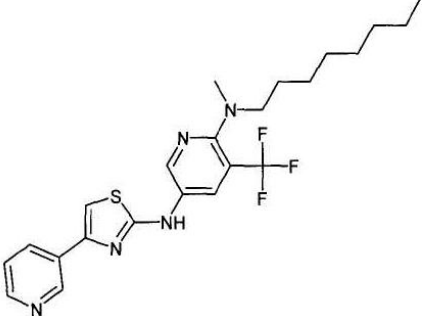
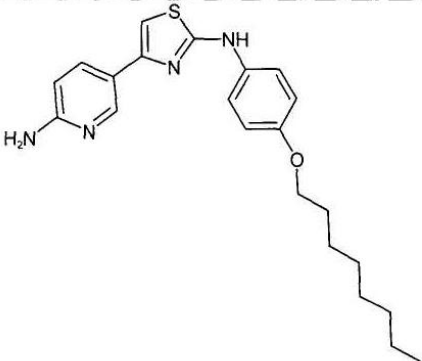
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
675		N-(3-(трифторметил)-4-(октан-2-ілокси)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
676		N-(5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октан-2-ілокси)феніламіно) тiazол-4-іл) піридин-2-іл) ацетамід	+++
677		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октан-2-ілокси)феніламіно) тiazол-4-іл) піридин-2-амін	+++
678		N-(5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно) тiazол-4-іл) піридин-2-іл) ацетамід	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
679		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-2-амін	+++
680		N-(3-(трифторметил)-4-(гептан-4-ілокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
681		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(піримідин-2-іл)тіазол-2-амін	+++
682		N-(4-(3-фенілпропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++

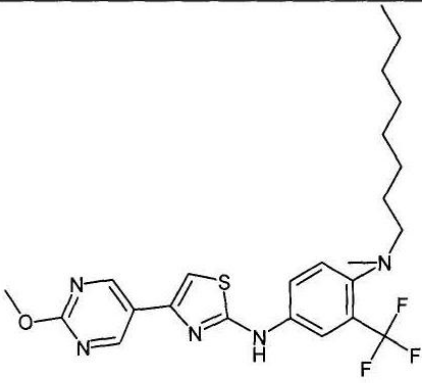
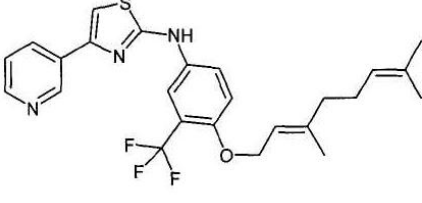
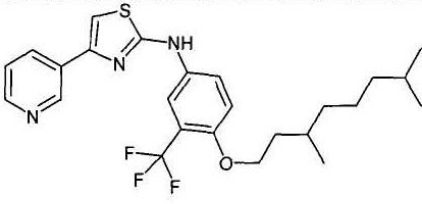
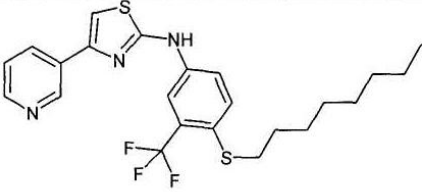
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
683		N-(3-(октилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
684		3-(трифторметил)-N²-метил-N⁵-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл) піридин-2,5-діамін	+
685		5-(2-(4-(октилокси)феніламіно) тiazол-4-іл) піридин-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
686		N-(5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4- іл)-3-метилпіридин- 2-іл)сс	+++
687		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4- іл)-3-метилпіридин- 2-амін	+++
688		N-(5-(2-(4-(октил окси) феніламіно) thiazол-4-іл)- 3- метилпіридин-2-іл) ацетамід	++

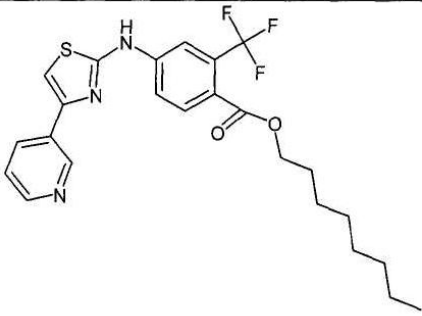
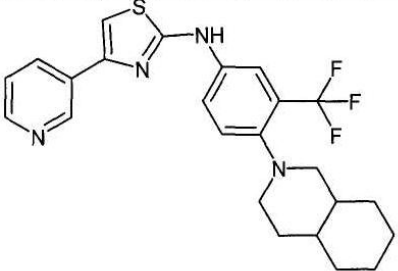
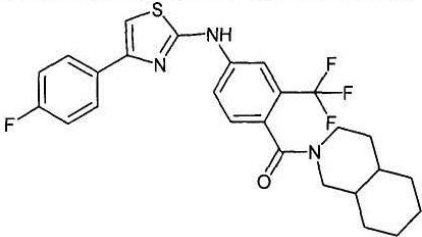
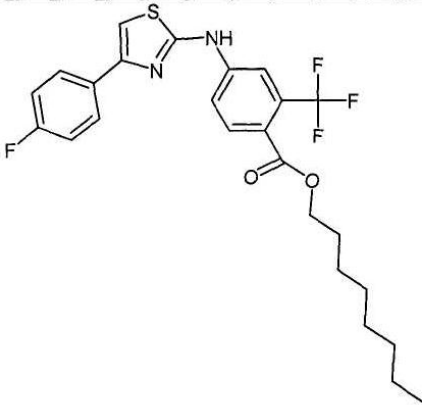
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
689		2-(трифторметил)-N ⁴ - (4-(2-метокси піримідин-5-іл) тіазол-2-іл)-N ¹ - метил-N ¹ -октилбензол- 1,4-діамін	+++
690		N-(4-((E)-3,7- диметилוקта-2,6- диенілокси)-3-(три фторметил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
691		N-(4-(3,7-диметил октилокси)-3-(три фторметил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
692		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилтіо)феніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
693		N-(4-(3-(морфолінопропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++
694		N-(4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++
695		N-(4-(3-(диметиламіно)пропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++
696		N-(4-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++

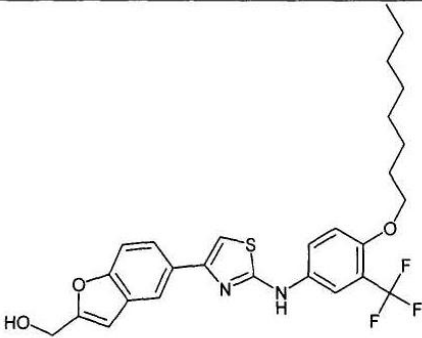
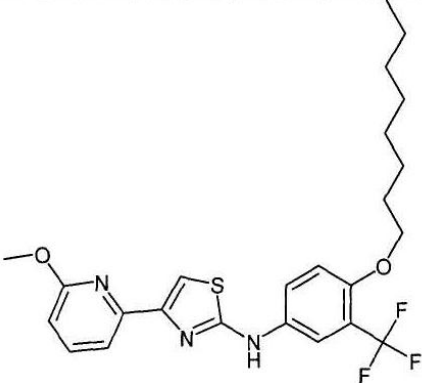
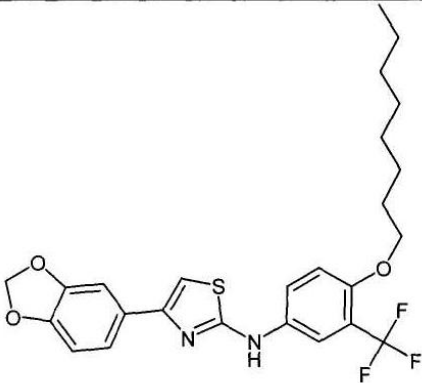
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
697		октил 4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно)-2-(трифторметил) бензоат	+++
698		N-(3-(трифторметил)-4-(октагідроізохінолін-2(1H)-іл)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
699		(4-(4-(4-фторфеніл) тiazол-2-іламіно)-2-(трифторметил)феніл) (октагідроізохінолін-2(1H)-іл)метанон	+
700		октил 4-(4-(4-фторфеніл) тiazол-2-іламіно)-2-(трифторметил) бензоат	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
701		4-(6-дейтерований - 1,5-нафтирідин-2-іл) - N-(4-(октилокси)-3- (трифторметил)феніл) тіазол-2-амін	+++
702		N-(3-(трифторметил) - 4-(октилокси)феніл) - 4-(4-фенілпіримідин- 5-іл) тіазол-2-амін	+++
703		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл) фуран-2- карбонітрил	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
704		(5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)бензофуран-2-іл)метанол	+++
705		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(6-метоксипіридин-2-іл)тіазол-2-амін	+++
706		4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)тіазол-2-амін	+++

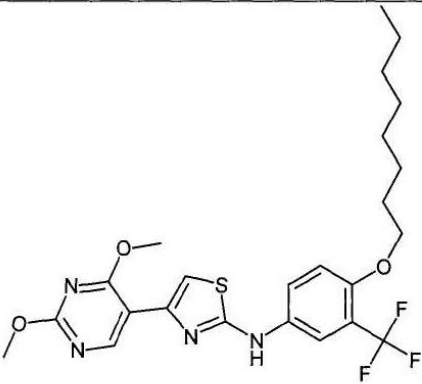
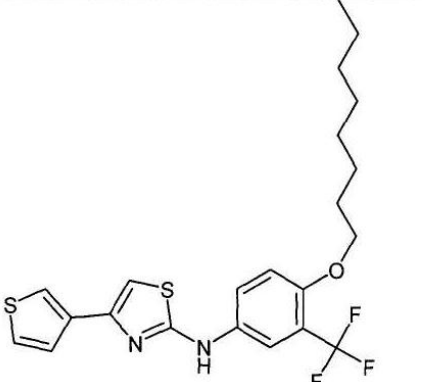
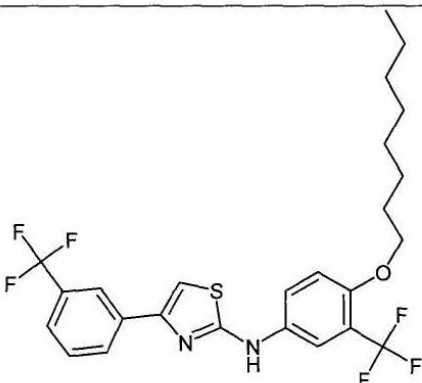
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
707		N-(3-(трифторметил) - 4-(октилокси)феніл) - 4-(2-метокси нафталін-6-іл) тіазол-2-амін	+++
708		N-(3-(трифторметил) - 4-(октилокси)феніл) - 4-(хінолін-8-іл) тіазол-2-амін	+++
709		N-(3-(трифторметил) - 4-(октилокси)феніл) - 4-(5-(трифторметил) піридин-2-іл) тіазол- 2-амін	+++

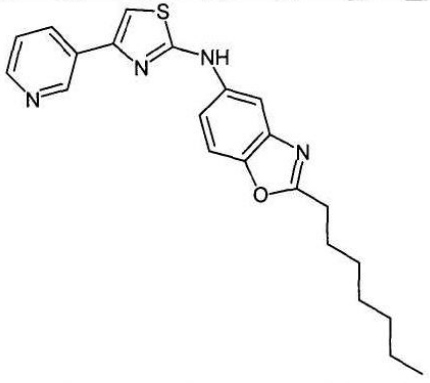
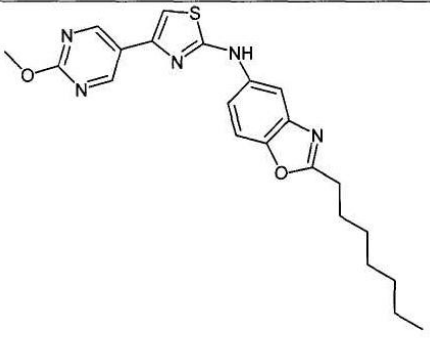
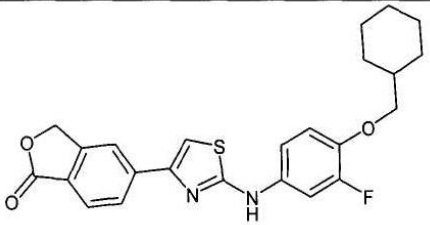
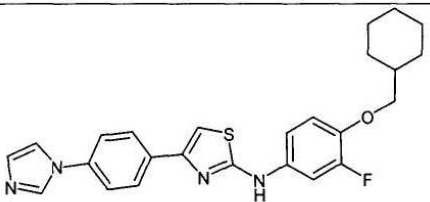
ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив-ність
710		2-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-3-ол	+++
711			+++
712			+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
713		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(2,4-диметокси піримідин-5-іл) тіазол-2-амін	+++
714		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(тіофен-3-іл) тіазол-2-амін	+++
715		N-(3-(трифторметил)- 4-(октилокси)феніл)- 4-(3-(трифторметил) феніл) тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ III

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
716		2-гептил-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]оксазол-5-амін	+++
717		2-гептил-N-(4-(2-метоксипіримідин-5-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]оксазол-5-амін	+++
718		5-(2-(4-(циклогексилметокси)-3-фторфеніл)аміно)тіазол-4-іл)ізобензофуран-1(3H)-он	++
719		4-(4-(1H-імідазол-1-іл)феніл)-N-(4-(циклогексилметокси)-3-фторфеніл)тіазол-2-амін	+++

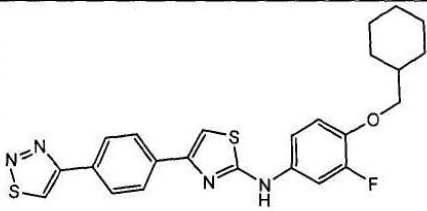
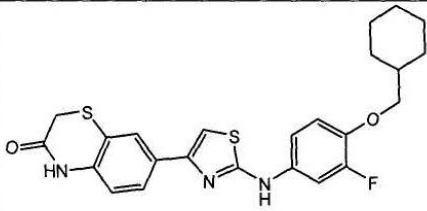
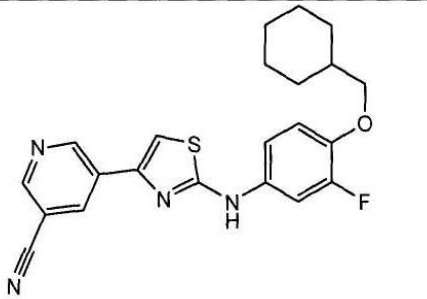
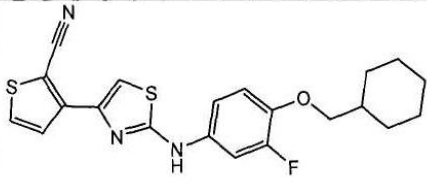
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
-------	-----------	-------	-----------------

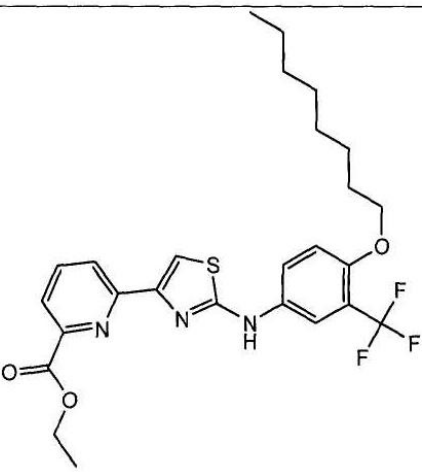
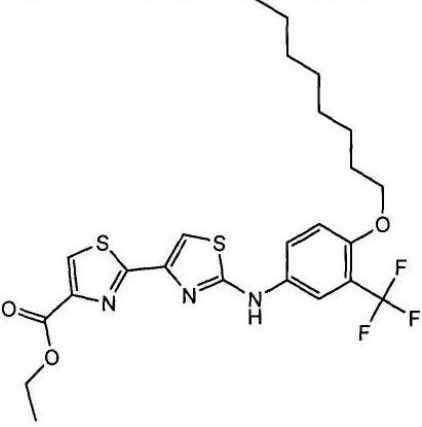
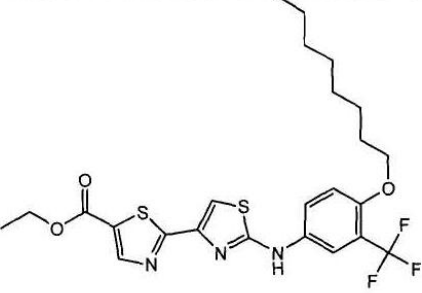
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
720		N-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніл)-4-(2-метокси піримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++
721		N-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніл)-4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл) тiazол-2-амін	+++
722		4-(бензо[с][1,2,5]тіадіазол-4-іл)-N-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніл) тiazол-2-амін	++
723		6-(2-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніламіно) тiazол-4-іл)-1H-бензо[д][1,3]оксазин-2,4-діон	++
724		2-(4-(2-(4-(циклогексилметокси)-3-фторфеніламіно) тiazол-4-іл) феніл) етанол	++
725		3-(2-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніламіно) тiazол-4-іл) тіофен-2-карбоксамід	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
726		4-(4-(1,2,3-тіадіазол-4-іл) феніл)-N-(4-(цикло гексилметокси)-3-фторфеніл) тіазол-2-амін	++
727		7-(2-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніламіно) тіазол-4-іл)-2H-бензо[b][1,4]тіазин-3(4H)-он	++
728		5-(2-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніламіно) тіазол-4-іл) піридин-3-карбонітрил	+++
729		3-(2-(4-(циклогексил метокси)-3-фтор феніламіно) тіазол-4-іл) тіофен-2-карбонітрил	+++

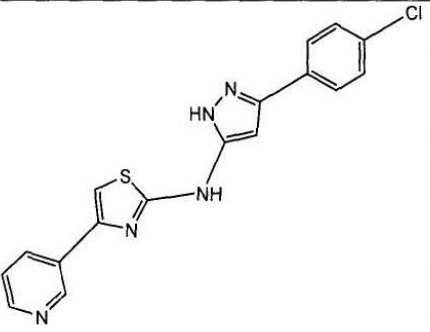
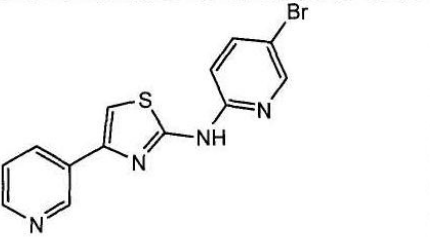
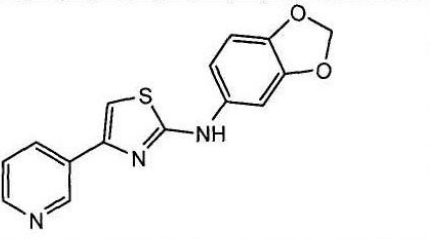
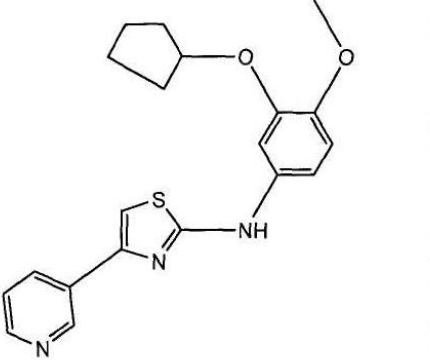
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
730		етил 6-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-2-карбоксилат	+++
731		етил 2-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)тіазол-4-карбоксилат	+++
732		етил 2-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)тіазол-5-карбоксилат	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
733		5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)піридин-2-ол	+++
734		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(6-метоксипіридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
735		5-(2-(4-(циклопентилокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)-N,N-диметилпіридин-2-амін	++
736		2-феніл-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]оксазол-5-амін	+++
737		N-(2,3-дигідробензо[b][1,4]диоксин-6-іл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+

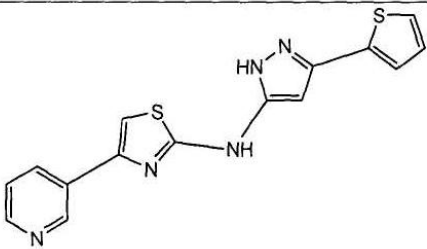
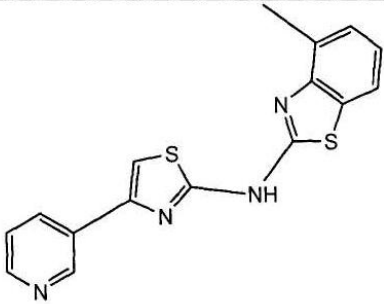
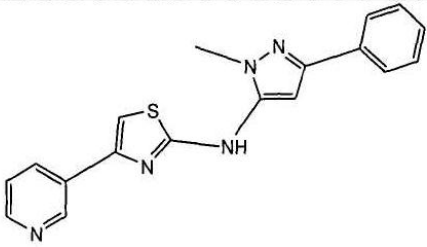
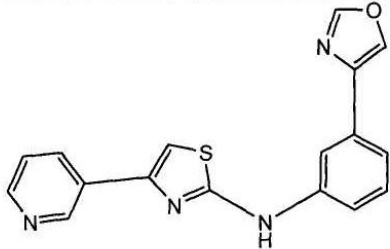
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
738		3-(4-хлорфеніл)-N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл)-1H-піразол-5-амін	+
739		5-бром-N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл) піридин-2-амін	+
740		N-(бензо[d][1,3]диоксол-6-іл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+
741		N-(3-(циклопентил окси)-4-метокси феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
742		N-(3-хлор-4-морфоліно феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	++
743		1,2,3,4-тетрагідро-2- метил-4-феніл-N-(4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-іл) ізохінолін-8- амін	+
744		метил 3-(4-(піридин-3- іл) тiazол-2-іламіно)- 5-феніл тiофен-2- карбоксилат	+
745		2-метил-N-(4-(піридин- 3-іл) тiazол-2- іл)бензо[d] тiazол-5- амін	+

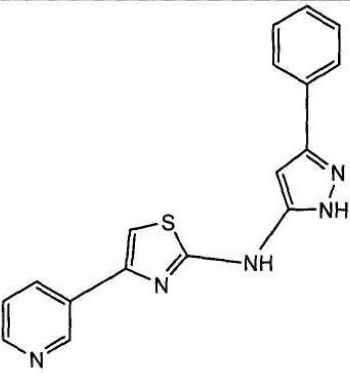
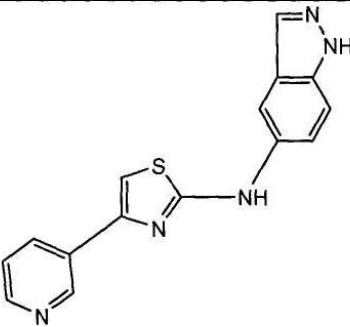
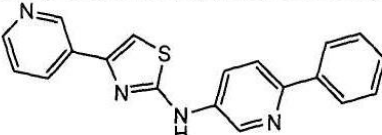
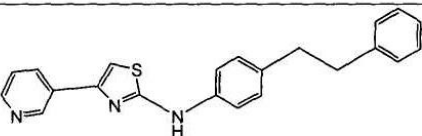
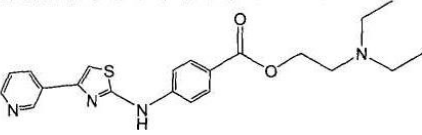
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
746		N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл)-3-(тіофен-2-іл)-1H-піразол-5-амін	+
747		4-метил-N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл)бензо[d] тiazол-2-амін	+
748		1-метил-3-феніл-N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл)-1H-піразол-5-амін	+
749		N-(3-(оксазол-4-іл) феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
750		1-етил-2-метил-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-5-амін	+
751		2-(4-фторфеніл)-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-амін	+++
752		6-фенокси-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)піридин-3-амін	++
753		N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)бензо[d]тіазол-6-амін	+

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
754		3-феніл-N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл)-1H-піразол-5-амін	+
755		N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл)-1H-індазол-5-амін	+
756		6-феніл-N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл) піридин-3-амін	++
757		N-(4-фенетилфеніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
758		2-(діетіламіно)етил 4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно) бензоат	+

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
759		3-(4-(піридин-3-іл) тіазол-2-іламіно)-N, N-діетилбензамід	+
760		(3-(4-(піридин-3-іл) тіазол-2-іламіно) феніл) (феніл) метанон	+
761		N-(4-(піридин-3-іл) тіазол-2-іл) хіноксалін - 6-амін	+
762		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(2- дейтерований-1,5- нафтирідин-6-іл) тіазол-2-амін	++
763		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(4- фенілпіримідин-5-іл) тіазол-2-амін	++
764		5-(2-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тіазол-4-іл) фуран-2- карбонітрил	+++
765		(5-(2-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тіазол-4-іл) бензо	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
		фуран-2-іл) метанол	
766		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл) тiazол-2-амін	+++
767		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++
768		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(4-метилпіримідин-2-іл) тiazол-2-амін	+++
769		етил 2-(2-(4-(цикло гексилметокси)-3-(трифторметил)феніл аміно) тiazол-4-іл) тiazол-4-карбоксилат	+++
770		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(1-метил-1H-бензо [d] імідазол-2-іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
771		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(3-(трифторметил)феніл) тiazол-2-амін	+++
772		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(6-метоксипіридин-2-іл) тiazол-2-амін	+++
773		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(2-метоксинафталін-6-іл) тiazол-2-амін	+++
774		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(хінолін-8-іл) тiazол-2-амін	+++
775		N-(4-((E)-3,7-диметил октилокси)-3-(три фторметил)феніл)-4-(2-метоксипіримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++
776		N-(4-(3,7-диметил октилокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(2-метоксипіримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV			
Спол.	Структура	Назва	Активність
777		N-(3-(трифторметил)-4-(октилтіо)феніл)-4-(2-метокси піримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++
778		(4-(4-(2-метокси піримідин-5-іл) тiazол-2-іламіно)-2-(трифторметил)феніл) (октагідроізохінолін-2(1H)-іл) метанон	++
779		октил 4-(4-(2-метокси піримідин-5-іл) тiazол-2-іламіно)-2-(трифторметил) бензоат	+++
780		N-(3-(трифторметил)-4-(окт-1-ініл)феніл)-4-(2-метокси піримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++
781		N-(3-(трифторметил)-4-(октагідроізохінолін-2(1H)-іл)феніл)-4-(2-метокси піримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++

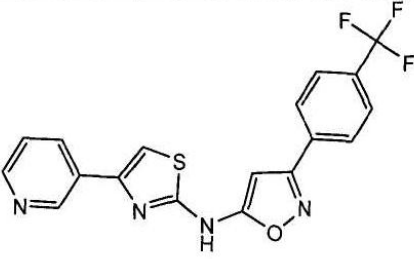
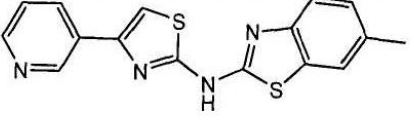
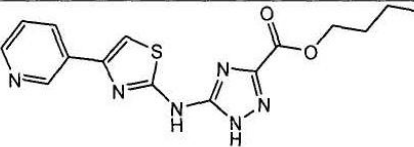
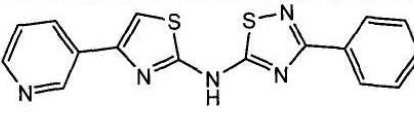
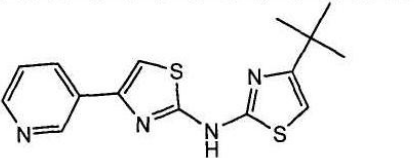
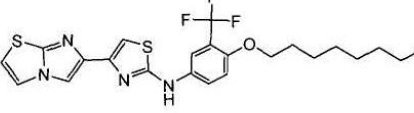
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
782		4-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)бензол-1,3-діол	+++
783		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(1-метил-1H-пірол-2-іл)тіазол-2-амін	+++
784		1-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-2-іламіно)етанон	+++
785		2-(1H-імідазол-2-ілтiо)-1-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)етанон	++
786		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3-іл)тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
787		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-5-нітро-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++
788		N-(5-(трифторметил)-2-нітро-4-(октилокси)феніл)-5-нітро-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++
789		N-(3-(трифторметил)-4-(окт-1-ініл)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
790		етил 2-(2-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іламіно)тіазол-4-іл)ацетат	+
791		N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін	+
792			+

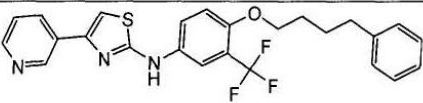

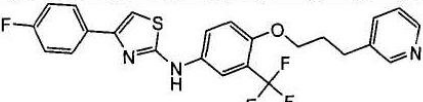
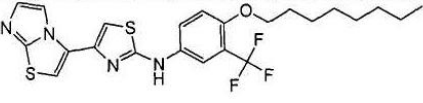
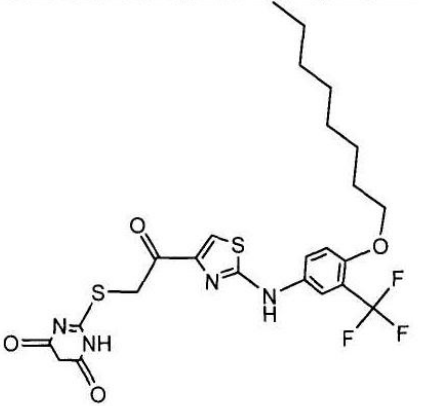
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
793		3-(4-(трифторметил) феніл)-N-(4-(піридин- 3-іл) тiazол-2-іл) ізоксазол-5-амін	+
794		6-метил-N-(4-(піридин- 3-іл) тiazол-2- іл)бензо[d] тiazол-2- амін	+
795		бутил 5-(4-(піридин-3- іл) тiazол-2-іламіно)- 1H-1,2,4-триазол-3- карбоксилат	+
796		3-феніл-N-(4-(піридин- 3-іл) тiazол-2-іл)- 1,2,4-тіадіазол-5-амін	+
797		4-трет-бутил-N-(4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-іл) тiazол-2-амін	+
798		N-(3-(трифторметил)-4- (октилокси)феніл)-4- (імідазо[2,1-b] тіазол-6-іл) тiazол-2- амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
799		N-(4-(4-(тіофен-2-іл)бутоксид)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
800		N-(4-(3-(піридин-3-іл)пропоксид)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
801		3-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилоксид)феніламіно)тіазол-4-іл)імідазо[2,1-б]тіазол-6(5H)-он	+++
802			+++
803		N-(4-(3-циклопентилпропоксид)-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-метоксипіримідин-5-іл)тіазол-2-амін	+++

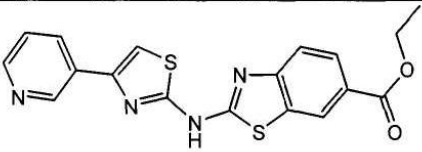
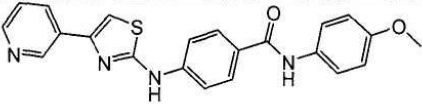
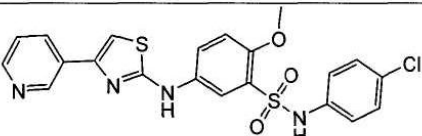

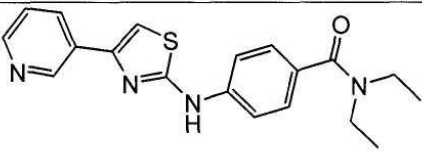
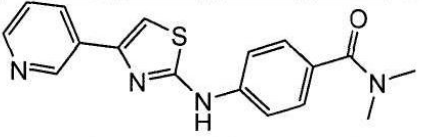
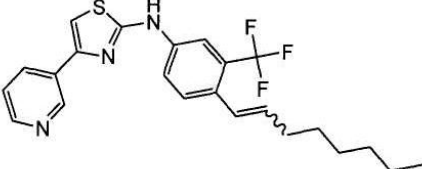
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
804		N-(4-(4-феніл бутоксид)-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-амін	+++
805		N-(4-(п-толїл бутоксид)-3-(трифтор метил) феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-амін	+++
806		N-(4-(3-(піридин-3- іл)пропоксид)-3-(три фторметил)феніл)-4-(4- фторфеніл) тiazол-2- амін	++
807		N-(3-(трифторметил)-4- (октилоксид)феніл)-4- (імідазо[2,1-b] thiazol-3-іл) тiazол-2- амін	+++
808		2-(2-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилоксид) феніламіно) тiazол-4- іл)-2-оксоетилтіо) піримідин-4,6(1H,5H)- діон	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
809		4-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4-іл)-1H-піразол-3-карбонітрил	+++
810		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) піримідин-2-амін	+++
811		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси) феніл)-4-(1H-імідазол-5-іл) тiazол-2-амін	+++
812		4-(2-хлортіофен-3-іл)-N-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніл) тiazол-2-амін	+++
813		3-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) піридин-2-карбонітрил	+++
814		3-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4-іл) піридин-2-карбоксамід	++
815		4-(нафталін-2-іл)-N-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іл) тiazол-2-амін	++

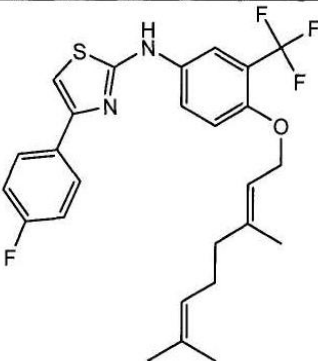
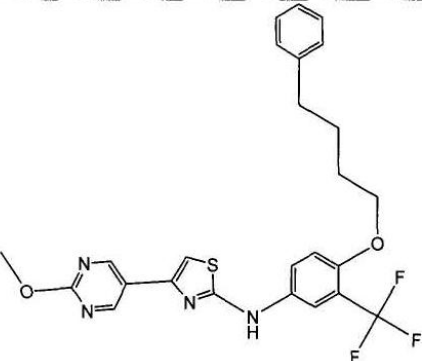
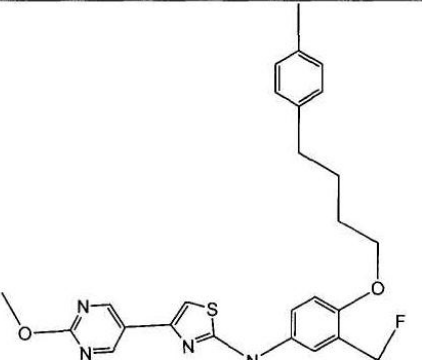
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
816		етил 2-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно) бензо[d] тiazол-6-карбоксилат	+
817		4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно)-N-(4-метоксифеніл) бензамід	+
818			+
819			+
820		4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно)-N,N-діетилбензамід	+
821		4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно)-N,N-диметилбензамід	+
822		N-(3-(трифторметил)-4-(окт-1-еніл)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
823		N-(3-(трифторметил)- 4-(гептилокси)феніл)- 4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
824		N-(4-(4-метилпентил окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піридин-3-іл)тіазол- 2-амін	+++
825		N-(3-(трифторметил)- 4-октилфеніл)-4- (піридин-3-іл)тіазол- 2-амін	+++
826		N-(3-(трифторметил)- 4-октилфеніл)-4-(2- метоксипіримідин-5- іл)тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
827		N-(4-((E)-3,7- диметилокта-2,6- дієнілокси)-3-(три фторметил)феніл)-4-(4- фторфеніл) тiazол-2- амін	+
828		N-(4-(4-феніл бутоксi)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(2- метоксипіримідин- 5- іл) тiazол-2-амін	+++
829		N-(4-(4-р-толiл бутоксi)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(2- метоксипіримідин- 5- іл) тiazол-2-амін	+++

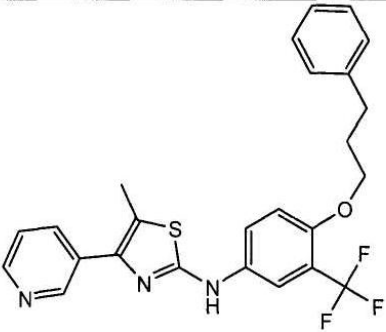
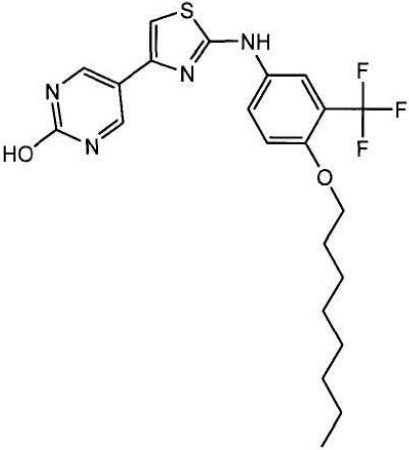
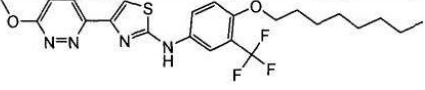
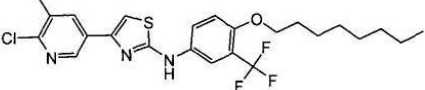
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
830		N-(4-(3-(піридин-3-іл)пропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-метоксипіримідин-5-іл)тіазол-2-амін	++
831		N-(4-(3-фенілпропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-метоксипіримідин-5-іл)тіазол-2-амін	+++
832		N-(6-(пентилокси)бензо[d]тіазол-2-іл)нікотинамід	+
833		N-(4-((гептил(метил)аміно)метил)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++

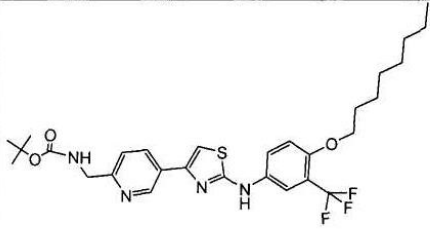
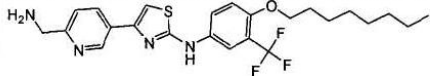
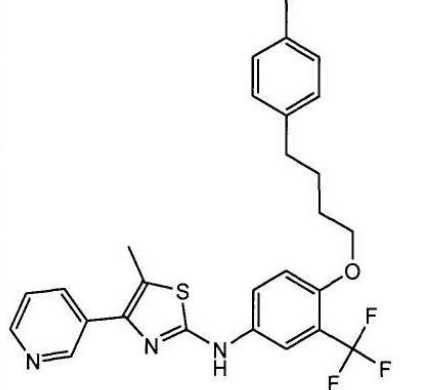
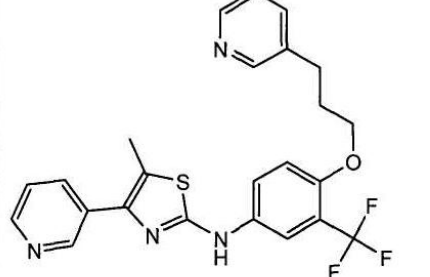
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
834		4-((піперидин-1-іл) метил)-N-(4-(піридин- 3-іл) тiazол-2-іл) тіазол-2-амін	+
835		6-бутил-N-(4-(піридин- 3-іл)тіазол-2- іл)бензо[d] тіазол-2- амін	+
836		N-(3-(трифторметил)-4- (октилокси)феніл)-5- метил-4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
837		N-(4-(3-циклопентил пропокси)-3-(трифтор метил)феніл)-5-метил- 4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
838		N-(4-(4-феніл бутокси)-3-(трифтор метил)феніл)-5-метил- 4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++

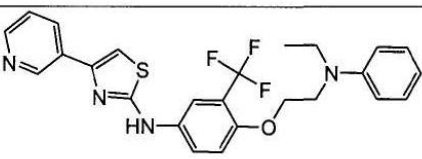
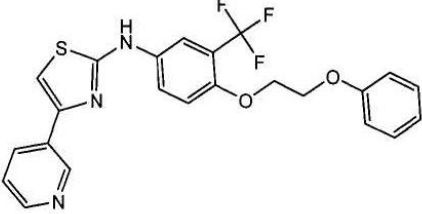
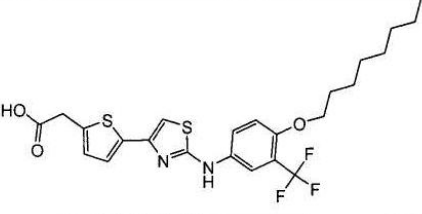
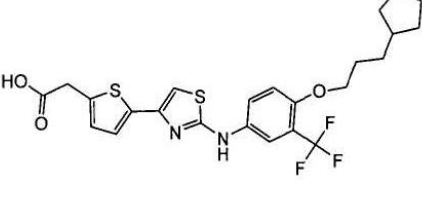
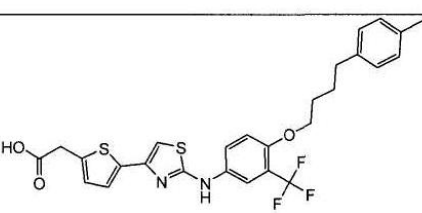
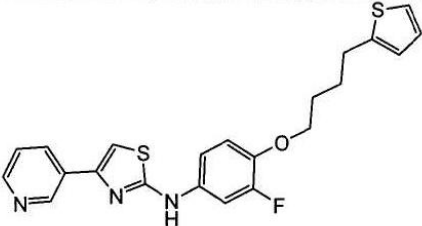
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
839		N-(4-(3-феніл пропокси)-3-(трифтор метил)феніл)-5-метил- 4-(піридин-3-іл) тіазол-2-амін	+++
840		5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тіазол-4- іл) піримідин-2-ол	+++
841		N-(3-(трифторметил)-4- (октилокси)феніл)-4- (6-метокси піридазин- 3-іл) тіазол-2-амін	+++
842		4-(6-хлор-5-метил піримідин-3-іл)-N-(3- (трифторметил)-4- (октилокси)феніл) тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
843		трет-бутил (5-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл аміно) тiazол-4-іл) піридин-2-іл) метилкарбамат	+++
844		4-(6-(амінометил) піридин-3-іл)-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл) тiazол-2-амін	+++
845		N-(4-(4-п-толіл буюкси)-3-(трифтор метил)феніл)-5-метил-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
846		N-(4-(3-(піридин-3-іл)пропокси)-3-(три фторметил)феніл)-5-метил-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
847		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	+++
848		N-(4-(2-фенокси етокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-амін	+++
849		2-(5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4- іл) тiофен-2-іл) оцтова кислота	+++
850		2-(5-(2-(4-(3-цикло пентилпропокси)-3- (трифторметил)феніл аміно) тiazол-4-іл) тiофен-2-іл) оцтова кислота	+++
851		2-(5-(2-(4-(4-п-толіл бутокси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тiazол-4-іл) тiофен-2- іл) оцтова кислота	+++
852		N-(4-(4-(тiофен-2- іл)бутокси)-3-фтор феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
853		N-(4-(3-феніл пропокси)-3-фтор феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
854		N-(4-(4-(тіофен-2-іл) бутокси)-3-фтор феніл)-5-метил-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	++
855		N-(4-(3-феніл пропокси)-5-метил-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+
856		N-(4-(циклогексил метокси)-3-(трифтор метил)феніл)-5-метил-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
857		N ² -(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(4-фторфеніл) тiazол-2,5-діамін	+++

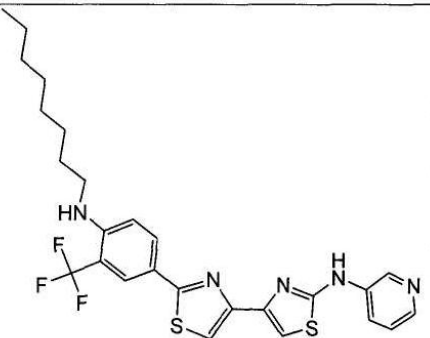
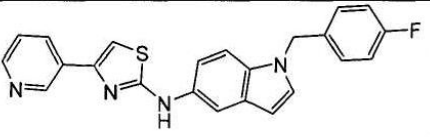
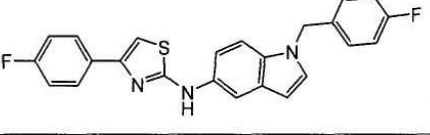
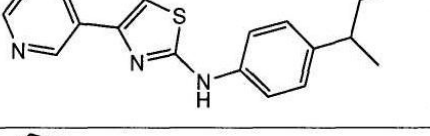
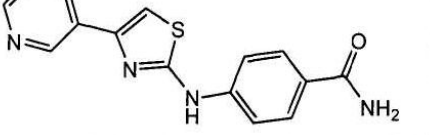
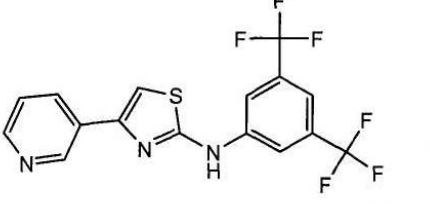
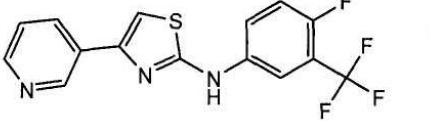
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
858		N ² -(4-(бензилокси)феніл)-4-(4-фторфеніл)тіазол-2,5-діамін	++
859		2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)-5-амінотіазол-4-карбонітрил	+++
860		N-(4-(3-(фуран-2-іл)пропокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
861		N-(4-(3-(фуран-2-іл)пропокси)-3-фторфеніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
862		2-(трифторметил)-N ¹ -метил-N ⁴ -(5-метил-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)-N ¹ -октилбензол-1,4-діамін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
863		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	++
864		N-(4-(2-(фенілтіо) етокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-амін	+++
865		N-(5-(2-(3-(трифтор метил)-4-(октилокси) феніламіно) тiazол-4- іл)-1H-імідазол-2- іл) ацетамід	+++
866		1-(4-фторбензил)-N-(4- (2-метокси піримідин- 5-іл) тiazол-2-іл)-1H- індол-6-амін	+++
867		1-(4-фторбензил)-N-(4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-іл)-1H-індол-6-амін	+++
868		1-(4-фторбензил)-N-(4- (4-фторфеніл) тiazол- 2-іл)-1H-індол-6-амін	+++

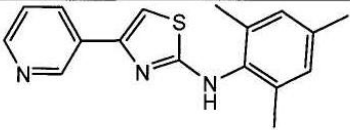
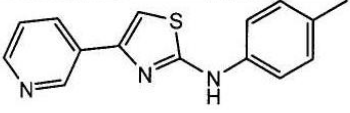
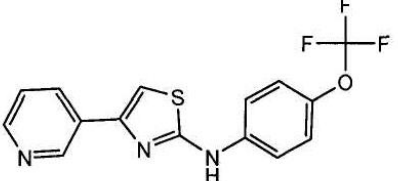
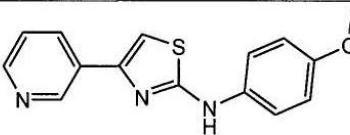
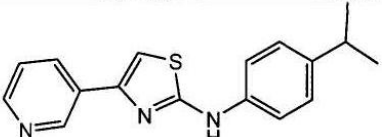
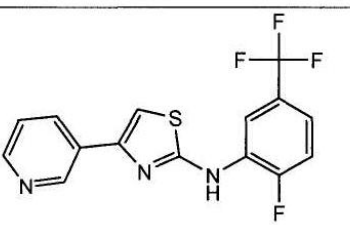
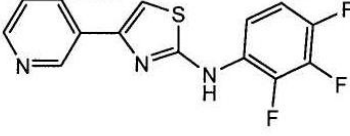
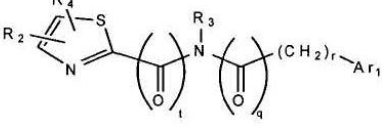
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
869		N-(4-(2-(3-(трифторметил)-4-(октіламіно)феніл)тіазол-4-іл)тіазол-2-іл)піридин-3-амін	+++
870		1-(4-фторбензил)-N-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іл)-1H-індол-5-амін	+++
871		1-(4-фторбензил)-N-(4-(4-фторфеніл)тіазол-2-іл)-1H-індол-5-амін	+
872		N-(4-сек-бутил феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++
873		4-(4-(піридин-3-іл)тіазол-2-іламіно)бензамід	+
874		N-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++
875		N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	++

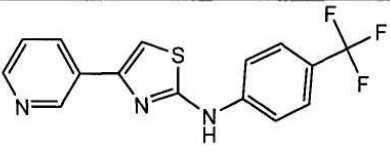
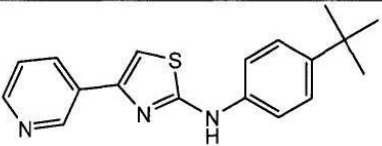
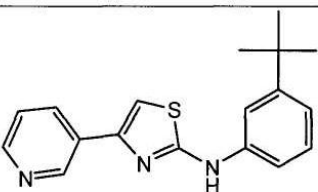
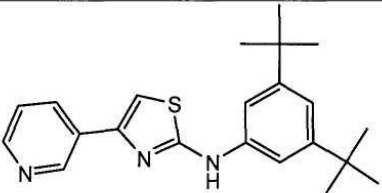
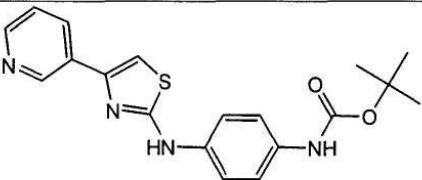
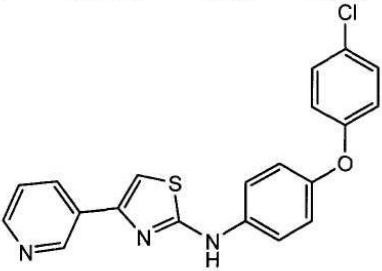
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
876		3-(4-(піридин-3-іл) тіазол-2-іламіно) бензамід	+
877		N-(2-метил-4-(трифтор метокси)феніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол- 2-амін	+
878		N-(4-(4-(піридин-3-іл) тіазол-2-іламіно) феніл)ацетамід	+
879		N-(3-(трифторметил)- 4-метилфеніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол- 2-амін	+++
880		4-(4-(піридин-3-іл) тіазол-2-іламіно) бензонітрил	++
881		N-(4-хлор-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тіазол- 2-амін	+++
882		4-(4-(піридин-3-іл) тіазол-2-іламіно)-2- (трифторметил) бензо нітрил	+

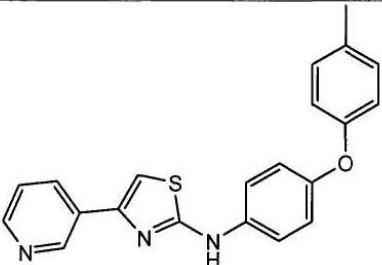
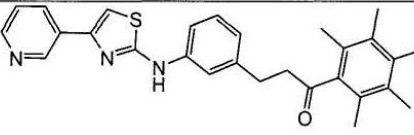
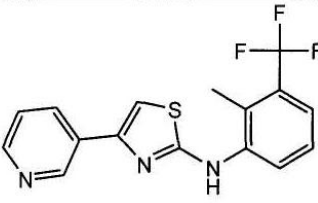
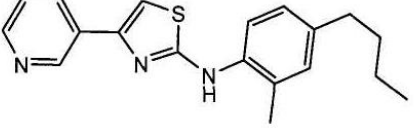
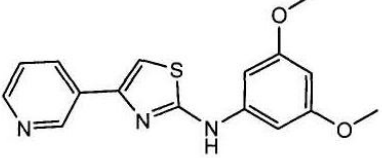
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
883		N-мезитил-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+
884		4-(піридин-3-іл)-N-п-толілthiazол-2-амін	+
885		4-(піридин-3-іл)-N-(4-(трифторметокси)феніл) тiazол-2-амін	++
886		N-(4-метоксифеніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+
887		N-(4-ізопропілфеніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	++
888		N-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	++
889		N-(2,3,4-трифторфеніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+
890		N-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
891		N-(4-(трифторметил) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	++
892		N-(4-трет-бутил феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	++
893		N-(3-трет-бутил феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+
894		N-(3,5-ди-трет-бутил феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
895		трет-бутил 4-(4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-іламіно) фенілкарбамат	+
896		N-(4-(4-хлорфенокси) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
897		N-(4-(п-толілокси) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
898		3-(3-(4-(піридин-3-іл) thiazол-2-іламіно) феніл)-1-(2,3,4,5,6- пентаметилфеніл) пропан-1-он	+++
899		N-(3-(трифторметил)- 2-метилфеніл)-4- (піридин-3-іл) thiazол- 2-амін	++
900		N-(4-бутил-2- метилфеніл)-4- (піридин-3-іл) thiazол- 2-амін	+++
901		N-(3,5-диметокси феніл)-4-(піридин-3- іл) thiazол-2-амін	++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
902		N-(5-трет-пентил-2-феноксифеніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
903		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	+++
904		4-(4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно) феноксифеніл) бензойна кислота	+++
905		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	+
906		N-(3,5-диметил феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	++
907		(E)-етил 3-(4-(4-(піридин-3-іл) тiazол-2-іламіно) феніл) акрилат	+

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
908		N-(3-(трифторметил) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
909		2-(4-(4-(піридин-3-іл) thiazол-2-іламіно) феніл)оцтова кислота	+
910		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	+
911		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	+
912		N-(4-(4-феніл бутокси)-3-фтор феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
913		2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси) феніл аміно)-4-(піридин-3-іл) тiazол-5-карбонітрил	++
914		5-фтор-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси) феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
915		N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси) феніл)-4-(2-метилthiazол-4-іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
916		4-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)тіазол-2-амін	+++
917		1-(2-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніламіно)тіазол-4-іл)-2-(піридин-2-ілтiо)етанон	++
918		5-хлор-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++
919		1-(4-(фторбензил)-N-(4-(2-метокси піримідин-5-іл)тіазол-2-іл)-1H-індол-5-амін	++
920		N-(4-(3-фенілпропокси)феніл)-4-(піридин-3-іл)тіазол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
921		N-(4-(4-фенілбутокс) феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
922		N-(4-(4-(тіофен-2-іл) бутокс)феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-амін	+++
923		N²-(3-(трифторметил)- 4-(октилокс)феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2,5-діамін	+++
924		N-(4-(3-фенокс пропокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-амін	+++

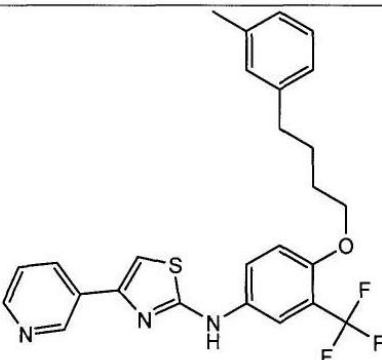
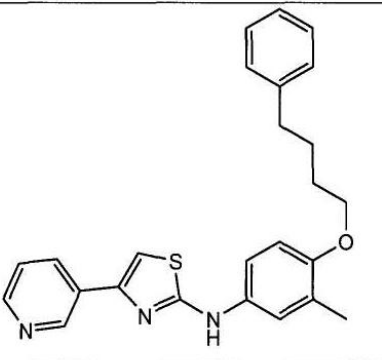
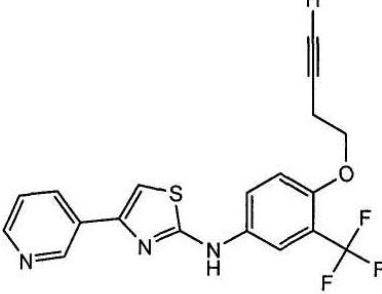
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
925		2-(5-(2-(4-(4-(тіофен-2-іл) бутокси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тiazол-4-іл) тіофен-2-іл) оцтова кислота	+++
926		етил 2-(5-(2-(4-(4-(тіофен-2-іл) бутокси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тiazол-4-іл) тіофен-2-іл) ацетат	++
927		2-(5-(2-(4-(4-феніл бутокси)-3-(трифтор метил)феніламіно) тiazол-4-іл) тіофен-2-іл) оцтова кислота	+++
928		етил 2-(5-(2-(4-(4-фенілбутокси)-3-(три фторметил)феніламіно) тiazол-4-іл) тіофен-2-іл) ацетат	++
929		2-(5-(2-(4-(4-феніл бутокси)- 3-фторфеніл аміно) тiazол-4-іл) тіофен-2-іл) оцтова кислота	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
930		етил 2-(5-(2-(4-(4-фенілбутоксид)-3-фторфеніламіно)тіазол-4-іл)тіофен-2-іл)ацетат	++
931		етил 2-(5-(2-(4-(3-феноксипропоксид)феніламіно)тіазол-4-іл)тіофен-2-іл)ацетат	++
932		CHEMDRAW НЕ МОЖЕ НАЗВАТИ СТРУКТУРУ	++
933		етил 2-(5-(2-(4-(2-феноксидетокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)тіофен-2-іл)ацетат	++
934		етил 2-(5-(2-(4-(2-(фенілтіо)етокси)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)тіофен-2-іл)ацетат	++

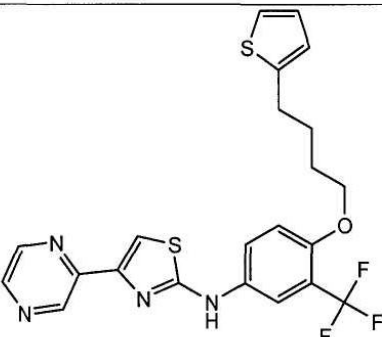
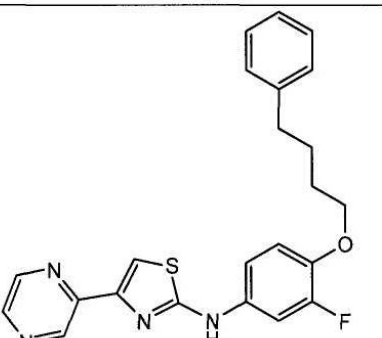
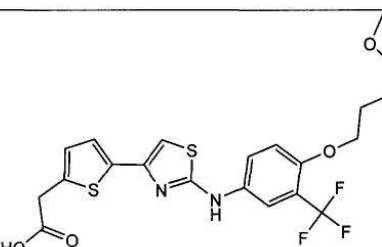
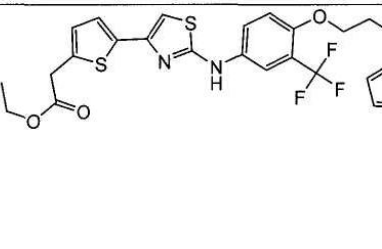
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
935		N-(4-(4-м-толіл бутокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-амін	+++
936		N-(4-(4-феніл бутокси)-3-метил феніл)-4-(піридин-3- іл) тiazол-2-амін	+++
937		N-(4-(бут-3-ініл окси)-3-(трифтор метил)феніл)-4- (піридин-3-іл) тiazол- 2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
938		N-(3-(трифторметил)-4-(5-фенілпентил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
939		N-(3-(трифторметил)-4-(5-фенілпентил)феніл)-4-(2-метокси піримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++
940		N-(4-(4-феніл бутокси)-3-(трифтор метил)феніл)-4-(піразин-2-іл) тiazол-2-амін	+++

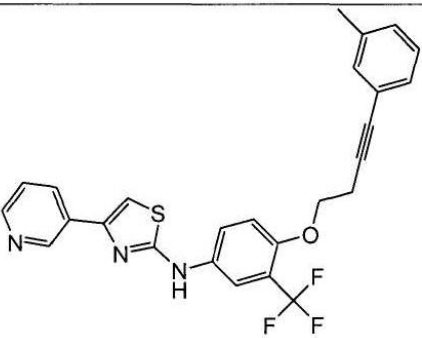
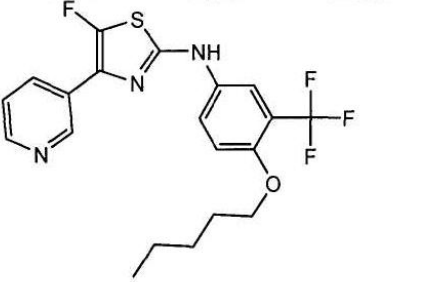
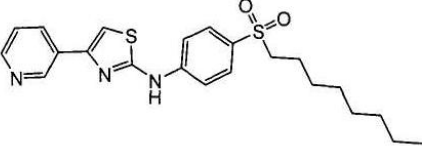
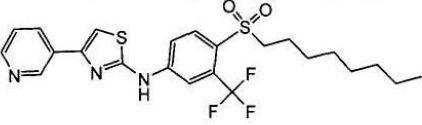
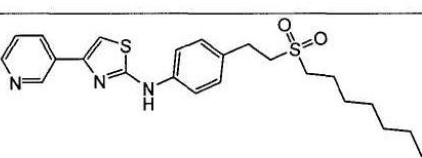
ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
941		N-(4-(4-(тіофен-2-іл)бутоксид)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піразин-2-іл)тіазол-2-амін	+++
942		N-(4-(4-фенілбутоксид)-3-фторфеніл)-4-(піразин-2-іл)тіазол-2-амін	+++
943		2-(5-(2-(4-(3-(фуран-2-іл)пропосид)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)тіофен-2-іл)оцтова кислота	+++
944		етил 2-(5-(2-(4-(3-(фуран-2-іл)пропосид)-3-(трифторметил)феніламіно)тіазол-4-іл)тіофен-2-іл)ацетат	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
945		N-(4-(3-циклопентилпропокси)-3-(трифторметил)феніл)-5-фтор-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
946		5-фтор-N-(3-(трифторметил)-4-(октилокси)феніл)-4-(2-метоксипіримідин-5-іл) тiazол-2-амін	+++
947		N-(4-(4-(4-фторфеніл)бутокс)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
948		N-(4-(4-п-толїлбут-3-їнілокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++

ТАБЛИЦЯ IV

Спол.	Структура	Назва	Актив- ність
949		N-(4-(4-м-толілбут-3-інілокси)-3-(трифторметил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
950		5-фтор-N-(3-(трифторметил)-4-(пентилокси)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
951		N-(4-(октилсульфо ніл) феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
952		N-(3-(трифторметил)-4-(октилсульфоніл) феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	+++
953		N-(4-(2-(гептилсульфо ніл)етил)феніл)-4-(піридин-3-іл) тiazол-2-амін	++

Приклад 4. Аналіз ідентифікації сполук, які інгібують реплікацію HCV

Сполуки, заявлені тут, випробовуються на здатність інгібувати вірусну реплікацію реплікона гепатиту С у культивованих клітинах, у яких HCV конструкція реплікона була зареєстрована. Система HCV реплікона була описана Bartenschlager і ін. (Science, 285, pp. 110-113 (1999)). Ця система реплікона є передбачуваною за анти-HCV активністю *in vivo*; сполуки, які є активними для людей, визначаються при аналізі реплікона.

У цьому аналізі клітини, які містять HCV реплікон, обробляють різними концентраціями випробовуваної сполуки, щоб установити здатність випробовуваної сполуки пригнічувати реплікацію HCV реплікона. Як позитивний контроль, клітини, які містять HCV реплікон, обробляють різними концентраціями альфа-інтерферону, відомого

інгібітора HCV реплікації. Аналіз системи реплікона включає неоміцин фосфотрансферазу (NPT) сам по собі як компонент реплікона, щоб виявити транскрипцію гена реплікона в клітині - хазяїні. Клітини, у яких HCV реплікон активно реплікується, мають високі рівні NPT; рівень NPT пропорційний HCV реплікації. Клітини, у яких HCV реплікон не реплікується, також мають низькі рівні NPT і в такий спосіб не виживають при обробці неоміцином. Рівень NPT кожного зразка вимірюють, використовуючи зареєстрований ELISA.

Протокол випробувань сполук на здатність інгібувати вірусну реплікацію реплікона гепатиту С культивованих клітин, у яких конструкція реплікона була зареєстрована, наступний.

4A. HCV реплікон і експресія реплікона
HCV геном складається з однієї ORF (відкритої рамки зчитування), яка кодує поліпротеїн з

3000 амінокислот. ORF фланкована за 5' сайтом нетрансльованою областю, яка служить внутрішнім вхідним сайтом рибосоми (IRES) і за 3' сайтом високо консервативною послідовністю, необхідною для вірусної реплікації (3'-NTR). Структурні білки, необхідні для вірусної інфекції, розташовані близько 5' кінця ORF. Неструктурні білки, позначені NS2 до NS5B, включають залишок ORF.

HCV реплікон містить, 5'-3', HCV- IRES, неоміцин фосфотрансферазу (нео)ген, IRES вірусу енцефаломіокардита, який направляє трансляцію HCV послідовності NS3 до NS5B і 3'-NTR. Послідовність HCV реплікона депонована в GenBank (Accession no. AJ242652).

Реплікон переносять в Huh-7 клітини, використовуючи такі стандартні методи, як електрофорез.

4B. Підтримка клітин

Устаткування та матеріали включають без обмежень Huh-7 HCV реплікон-вмісні клітини, підтримуючі середовища (DMEM (Дульбеко модифіковане середовище Голка) доповнене 10% FBS, L-глутамін, незамінні амінокислоти, пеніцилін (100 од/мл), стрептоміцин (100 мікрограм/мл), і 500 мікрограм/мл генетицину (G418), середовище для скринінга (DMEM доповнений 10% FBS, L-глутамін, незамінні амінокислоти, пеніцилін (100 од/мл), стрептоміцин (100 мікрограм/мл)), 96-комірковий планшет для культивування тканин (плоске дно), 96-комірковий планшет (U подібне дно для розведення лікарських засобів), альфа інтерферону для позитивного контролю, фіксуючий реагент (такий, як метанол: ацетон), первинне антитіло (кролячі анти-NPTII), вторинне антитіло: Eu-N1 I, та посилюючий розчин.

HCV реплікон-вмісні клітини підтримують високі рівні реплікації вірусного реплікона РНК при їхній відповідній щільності. Підвищена конфлюентність викликає зменшення вірусної реплікації РНК. Тому, клітини повинні підтримуватися зростаючими в логарифмічній фазі в присутності 500 мікрограм/мл G418. Звичайно клітини повинні пасируватися два рази на тиждень з 1:4-6 розведенням. Підтримка клітин проводиться в такий спосіб:

HCV реплікон-вмісні клітини досліджують під мікроскопом, щоб гарантувати, що клітини ростуть. Клітини промивають один раз PBS і додають 2 мл трипсину. Клітини/суміш трипсину інкубують при 37°C в CO₂ інкубаторі протягом 3-5 хвилин. Після інкубації додають 10 мл повного середовища, щоб зупинити реакцію трипсинізації. Клітини акуратно продувають повітрям, поміщають у трубку 15 мл і обертають при 1200 об./хв. протягом 4 хвилин. Трипсин/розчин середовища видаляють. Середовище (5 мл) додають, і клітини ретельно перемішують. Клітини підраховують.

Потім клітини висівають на 96-комірковий планшет за щільності 6000-7500 клітин/100 мікролітрів/комірку (6-7,5×10⁵ клітин/10 мл/планшет). Планшет потім інкубують при 37°C в 5% CO₂ інкубаторі.

Клітини досліджують під мікроскопом приблизно через 24 години після посіву та до додавання лікарських засобів. Якщо підрахунок і розчинення

були виконані правильно, клітини мають 60-70% конфлюентність, і майже всі клітини зв'язані та рівномірно поширені в комірці.

4C. Обробка клітин, які містять HCV-реплікон досліджуваною сполукою

HCV реплікон-вмісні клітини промивають один раз PBS; додають 2 мл трипсину. Клітини інкубують при 37°C в 5% CO₂ інкубаторі протягом 3-5 хвилин додають 10 мл повного середовища, щоб зупинити реакцію. Клітини акуратно продувають повітрям, поміщають у трубку 15 мл і обертають з швидкістю 1200 об./хв. протягом 4 хвилин. Трипсин/розчин середовища видаляють і додають 5 мл середовища (500 мл DMEM (високий вміст глюкози)) за каталогом BRL #12430-054; % 50 мл 10% FBS, 5% Geneticin G418 (50 мг/мл, каталог BRL #10131-035), 5 мл MEM незамінні амінокислоти (100× BRL #11140-050) та 5 мл реп- strep (BRL #15140-148). Клітини та середовища ретельно змішують.

Клітини висівають у середовище для скринінгу (500 мл DMEM (BRL #21063-029), 50 мл FBS (BRL #10082-147) та 5 мл MEM незамінні амінокислоти (BRL #11140-050) по 6000-7500 клітин/100 μ л/комірка в 96-комірковий планшет (6-7,5×10⁵ клітин/10 мл/комірка). Чашки поміщають при 37° в 5% CO₂ інкубаторі на ніч.

4D. Аналіз

На наступний ранок, лікарські засоби (випробовувані сполуки або альфа інтерферон) розбавляють в 96 комірковому планшеті з U-подібним дном середовищами або DMSO/середовищами, залежно від кінцевої концентрації, обраної для скринінга. Звичайно 6 концентрацій кожної дослідної сполуки застосовують у діапазоні від 10 мікромоля до 0,03 мікромоля. 100 μ л розчиненої дослідної сполуки поміщають у комірки 96-коміркового планшета, які містять клітини з HCV репліконом. Середовище без лікарських засобів додають у деякі комірки як негативний контроль. DMSO, як відомо, впливає на ріст клітин. Тому, якщо використовують лікарські засоби, розчинені в DMSO, всі комірки, які містять негативний контроль (тільки середовища) і комірки, які містять позитивний контроль (альфа інтерферон), повинні містити однакову концентрацію DMSO, для однакового скринінга дози. Планшети інкубують при 37° у зволоженому 5% CO₂ середовищі протягом трьох днів.

На четвертий день NTPII підраховують результат. Середовище виливають із планшетів, і планшети промивають один раз 200 μ л PBS. PBS потім декантують і планшети тапують паперовим рушником, щоб видалити будь-який залишковий PBS. Клітини фіксують *in situ* 100 μ л/комірка попередньо охолодженою сумішшю (-20°) метанол:ацетон (1:1), а потім планшети втримують 30 хвилин при -20°.

Фіксуючий розчин виливають із планшетів, і планшетами дозволяють повністю висохнути на повітрі (приблизно одна година). Зовнішній вигляд висушеного клітинного шару реєструють, і щільність клітин у токсичних комірках підраховують неозброєним оком. Альтернативно життєздатність клітин може бути оцінена, використовуючи МТ аналіз, описаний нижче.

Комірки блокуються 200 μ л блокуючого розчину (10% FBS; 3% NGS в PBS) протягом 30 хвилин за кімнатної температури. Блокуючий розчин видаляють і 100 μ л кролячих анти-NPTII, розведених 1:1000 у блокуючому розчині додають до кожної комірки. Планшет потім інкубують 45-60 хвилин за кімнатної температури. Після інкубування комірки промивають шість разів розчином PBS-0,05% Tween-20. Додають у кожну комірку 100 μ л 1:15000 розчинених кон'югованих з європієм (EU) кролячих антикролячих антитіл у блокуючому буфері і інкубують за кімнатної температури протягом 30-45 хвилин. Планшети промивають знову та додають до кожної комірки 100 μ л розчину, що збагачує (Perkin Elmer #4001-0010). Кожний планшет струшують (приблизно 30 об./хв.) у планшетному шейкері протягом трьох хвилин. 95 μ л переносять із кожної комірки в чорний планшет; EU сигнал підраховують в Perkin Elmer VICTOR планшет-рідері (EU-Lance).

Результати тестів:

Сполуки, описані в "Таблиці сполук" - приклад 3, тестувалися в аналізі реплікації HCV, власне як описано в цьому прикладі, і було виявлено, що вони інгібують реплікацію HCV реплікона зі значенням EC_{50} менше, ніж 10 мікромолей.

Приклад 5. Аналіз цитотоксичності

Щоб переконатися, що зменшення реплікації реплікона обумовлено активністю сполуки проти HCV реплікона, а не неспецифічною токсичністю, використовують кількісний аналіз цитотоксичності сполуки.

Приклад 5А. Клітинний білок альбумін для аналізу цитотоксичності

Клітинний білок альбумін є одним з маркерів цитотоксичності. Рівні білка, отримані з аналізу клітинного альбуміну також можуть використовуватися для визначення (уточнення) антивірусної активності сполук. У цьому аналізі білка альбуміну HCV реплікон-вмісні клітини обробляють протягом трьох днів різними концентраціями геліок-

сантину; сполукою, яка, як відомо, є цитотоксичною при високих концентраціях. Клітини руйнуються, і клітинний лізат використовують для зв'язування із планшет-зв'язаним козячим і анти-альбумін антитілами за кімнатної температури (від 25°C до 28°C) протягом 3 годин. Планшет потім промивають 6 разів 1X PBS. Після змивання незв'язаних білків, щоб зв'язати альбумін на планшеті, застосовують мишачі моноклональні антитіла проти людського сироваткового альбуміну. Комплекс потім виявляють, використовуючи мічені фосфатазою анти-мишачий IgG як друге антитіло.

Приклад 5В. MTS аналіз цитотоксичності.

Життєздатність клітини може також бути визначена CELLTITER 96 AQUEOUS ONE Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Madison WI), за допомогою колориметричного визначення числа життєздатних клітин. У цьому способі перед фіксацією клітин у кожну комірку відповідно до інструкцій виробника додають 10-20 μ л MT реактиву. Планшет інкубують при 37° і зчитують при OD 490 нм. Протягом періоду інкубування життєздатні клітини підраховують за продуктом реакції формазану, який поглинає при 490 нм. Таким чином, абсорбція при 490 нм прямо пропорційна числу життєздатних клітин у культурі.

Пряме порівняння способів клітинного альбуміну і MTS визначення цитотоксичності може бути отримане наступним шляхом: клітини обробляють різними концентраціями досліджуваної сполуки або геліоксантином протягом трьох днів. До лізису при визначенні альбуміну як це описано вище, додають реактив MTS відповідно до інструкції виробника в кожну комірку та інкубують при 37°C і зчитують при OD 490 нм. Потім виконують кількісне визначення клітинного альбуміну, як це було описано вище.