



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91676 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/428

A61K 31/506

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/505

A61K 31/551

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ІНГІБІТОР JNK ТА ЦИКЛОСПОРИН

1

2

(21) a200610429

(22) 08.04.2005

(24) 25.08.2010

(86) PCT/EP2005/051572, 08.04.2005

(31) 04101468.9

(32) 08.04.2004

(33) EP

(46) 25.08.2010, Бюл. № 16, 2010 р.

(72) РОММЕЛЬ КРІСТІАН, СН, ВІТ П'ЄР-АЛЕН, FR

(73) ЕПЛАЙД РІСЬОРЧ СИСТЕМЗ ЕРС ХОЛДІНГ
Н.В., AN(56) T. Nomura et al. Urological Research. - 30(2),
2002. - p. 102-111Su B. et al. Cell, Cell Press, vol. 77, 1994. - p. 727-
736Camandola S. et al. J. of Neurochemistry, 74 (1), p.
159-168Werlen L. et al. Embo Journal, vol. 17, no. 11, 1998,
p. 3101-3111.Kirk C. et al. Cellular Immunology, vol. 197, no. 2,
1999, p. 83-90Bian Z.-M. et al. Experimental Eye Research, vol. 76,
no. 5, 2003, p. 573-583.

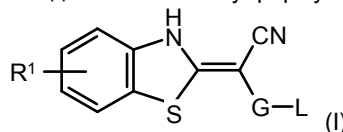
WO 95/03324 A; 02.02.1995

US 5525590 A; 11.06.1996

WO 01/47920 A; 05.07.2001

WO 02/28856 A; 04.11.2002

EP 0194972 A; 17.09.1986

(57) 1. Фармацевтична композиція, яка містить
циклоспорин та інгібітор JNK, який являє собою
похідне бензотіазолу формули Iабо його таутомери, оптично активні форми, на-
приклад, енантіомери, діастереомери та рацематні
форми, або фармацевтично прийнятні солі відпо-
відних сполук, де

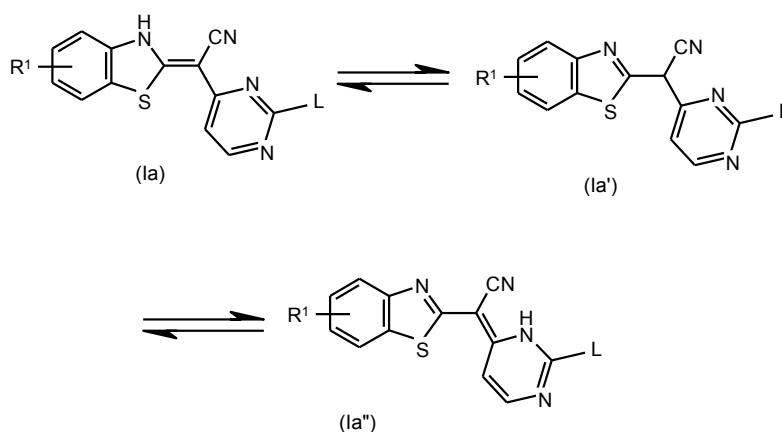
G - піримідинільна група;

L - C₁-C₆-алкокси- або аміногрупа, або 3-8-членний
гетероциклоалкіл, що містить щонайменше один
гетероатом, вибраний з групи, яку складають N, O,
S;R¹ вибрано з групи, в яку входять або яку склада-
ють водень, сульфоніл, аміногрупа, C₁-C₆-алкіл,
C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл або C₁-C₆-
алкоксигрупа, арил, галоген, ціаногрупа або гідро-
ксил.2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-
няється** тим, що R¹ є H або C₁-C₃-алкіл.3. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1
або 2, яка **відрізняється** тим, що інгібітор JNK має
будь-яку з формул (Ia), (Ia') або (Ia''):

(13) C2

(11) 91676

(19) UA



де R^1 вибрано з групи, до якої входять або яку складають водень, сульфоніл, аміногрупа, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл або C_1 - C_6 -алкоксигрупа, арил, галоген, ціаногрупа або гідроксил;

L - аміногрупа формули $-NR^3R^4$, де кожний з R^3 та R^4 незалежно один від одного є H, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, арил, гетероарил, насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл (де згадані циклоалкільна, гетероциклоалкільна, арильна або гетероарильна групи можуть бути конденсовані з 1-2 додатковими циклоалкільними, гетероциклоалкільними, арильними або гетероарильними групами), C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, C_2 - C_6 -алкеніларил, C_2 - C_6 -алкенілгетероарил, C_2 - C_6 -алкініларил, C_2 - C_6 -алкінілгетероарил, C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл, C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл, C_2 - C_6 -алкенілциклоалкіл, C_2 - C_6 -алкенілгетероциклоалкіл, C_2 - C_6 -алкінілциклоалкіл, C_2 - C_6 -алкінілгетероциклоалкіл, або

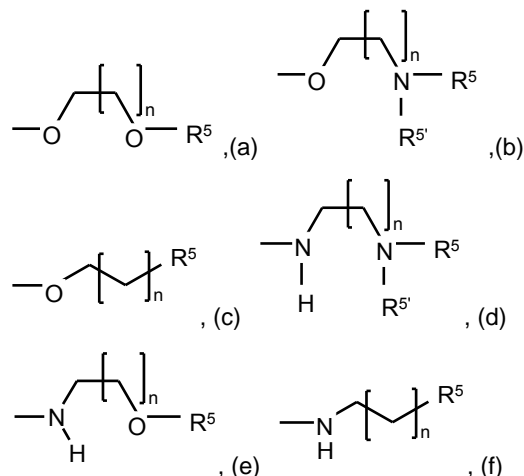
R^3 та R^4 можуть утворювати цикл спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що R^3 є водень або метил, або етил, або пропіл, та R^4 вибраний з групи, яку складають (C_1 - C_6)-алкіл, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил та 4-8-членний насичений або ненасичений циклоалкіл.

5. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений піперазиновий або піперидиновий, або морфоліновий, або піролідиновий цикл, причому згаданий факультативний замісник вибраний з групи, яку складають C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, арил, гетероарил, насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл (де згадані циклоалкільна, гетероциклоалкільна, арильна або гетероарильна групи можуть бути конденсовані з 1-2 додатковими циклоалкільними, гетероциклоалкільними, арильними або гетероарильними групами), C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, C_2 - C_6 -алкеніларил, C_2 - C_6 -алкенілгетероарил, C_2 - C_6 -алкініларил, C_2 - C_6 -алкінілгетероарил, C_1 - C_6 -

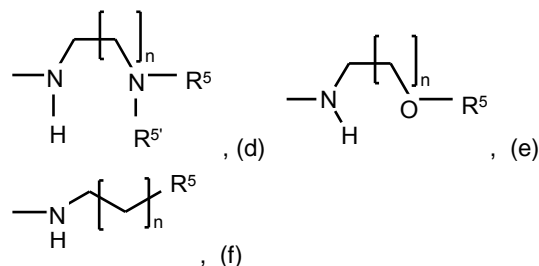
алкілциклоалкіл, C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл, C_2 - C_6 -алкенілциклоалкіл, C_2 - C_6 -алкенілгетероциклоалкіл, C_2 - C_6 -алкінілциклоалкіл, C_2 - C_6 -алкінілгетероциклоалкіл.

6. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що L вибраний з таких груп:



де n має значення від 1 до 10, перевага віддається значенням від 1 до 6; кожний з R^5 та $R^{5'}$ незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають H, C_1 - C_{10} -алкіл, арил або гетероарил, C_1 - C_6 -алкіларил та C_1 - C_6 -алкілгетероарил.

7. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що L вибраний з таких груп:



де n має значення від 1 до 10, переважно від 1 до 6; кожний з R^5 та $R^{5'}$ незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають H, C_1 - C_{10} -алкіл, арил або гетероарил, C_1 - C_6 -алкіларил та C_1 - C_6 -алкілгетероарил.

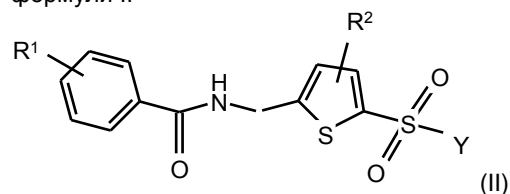
8. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що інгібітор JNK вибраний з групи, яку складають:

1,3-бензотіазол-2-іл(2,6-диметокси-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(1Н-імідазол-5-іл)етил}аміно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(1-піперазиніл)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(4-бензил-1-піперидиніл)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(4-метил-1-піперазиніл)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(4-морфолініл)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(метиламіно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{4-[2-(4-морфолініл)етил]-1-піперазиніл}-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[4-(бензилокси)-1-піперидиніл]-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[4-гідрокси-1-піперидиніл]-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(диметиламіно)етил}аміно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(диметиламіно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(2-метоксietил)аміно}-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(2-гідроксietил)аміно}-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(пропіламіно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(3-1Н-імідазол-1-іл)пропіл}аміно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(1-піролідиніл)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(2-фенілетил)аміно}-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(2-2-піридиніл)етил}аміно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(2-піридинілметил)аміно}-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-іл)-1-піперидиніл]-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(2-3-піридиніл)етил}аміно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(5-бром-2-{2-(диметиламіно)етил}аміно)-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(2-морфолін-4-ілетил)аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[4-{3-(трифторметил)сульфоніл}аніліно}-піперидин-1-іл)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл}аміно)-піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)етил}аміно)-піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(1Н-індол-3-іл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(4-гідроксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 трет-бутил-((4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл)аміно)ацетат;
 {2-{(3-амінопропіл)аміно}піримідин-4-іл}(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрил;
 {2-{(2-аміноетил)аміно}піримідин-4-іл}(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{3-(диметиламіно)пропіл}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл{2-{(2-піперидин-1-ілетил)аміно}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(1-метил-1Н-імідазол-5-іл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(бензиламіно)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 ізопропіл-3-((4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл)аміно)пропаноат;
 1,3-бензотіазол-2-іл{2-{(3-гідроксипропіл)аміно}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл{2-{(піридин-3-ілметил)аміно}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл{2-{(піридин-4-ілметил)аміно}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
 трет-бутил 4-[2-{(4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл)аміно}етил]фенілкарбамат;
 (2-{2-(4-амінофеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(3,4-диметоксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(3-метоксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(2-фторфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-[3-(трифторметил)феніл]етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл{2-{(2-гідрокси-2-фенілетил)аміно}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл{2-{(2-{3-(трифторметил)піридин-2-іл}аміно)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(3-хлорфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(3,4-дихлорфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(4-метоксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(4-метилфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-{2-(3-фторфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-феноксифеніл)етил]аміно)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(2-феноксифеніл)етил]аміно)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-бромфеніл)етил]аміно)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(2-фторфеніл)етил]аміно)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил)аміно]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(2-4-[гідрокси(оксидо)аміно]феніл)етил]аміно)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етил]аміно)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(3-1H-піразол-1-іл)пропіл]аміно)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 4-[2-[(4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл)аміно)етил]бензолсульфонамід;
 {2-[(2-піридин-3-ілетил)аміно]піримідин-4-іл}[5-(трифторметил)-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(1H-тетразол-5-ілметил)аміно]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(бензилокси)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-піридин-3-ілбензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(піридин-4-ілметокси)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(піридин-2-ілметокси)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(3-піридин-2-ілпропокси)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-метоксибензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(піридин-3-ілметокси)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(2-(4-метоксифеніл)етокси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(1,1'-біфеніл]-3-ілметокси)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(3,4,5-триметоксибензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(3,4-дихлорбензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(3-[(диметиламіно)метил]бензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(1-оксидопіридин-3-іл)метокси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-(морфолін-4-ілметил)бензил]окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-піридин-2-ілбензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-(піперидин-1-ілметил)бензил]окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(4-метоксифенокси)піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-(4-бутоксифенокси)піримідин-4-іл)ацетонітрил;

{2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)фенокси]піримідин-4-іл}(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрил;
 {2-(4-метоксифенокси)піримідин-4-іл}[5-(трифторметил)-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетонітрил;
 N-[2-[(4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл)аміно)етил]-4-хлорбензамід;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-метокси-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-(4-метилпіперазин-1-іл)метил]бензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-[(4-бензилпіперазин-1-іл)метил]бензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-(піперазин-1-ілметил)бензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл(2-[(4-(4-формілпіперазин-1-іл)метил]бензил)окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 [2-[(4-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)метил]бензил)окси]піримідин-4-іл](1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрил;
 (3H-бензотіазол-2-іліден)-(2-[4-(4-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметилпіперазин-1-ілметил)бензилокси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 метиловий складний ефір 4-(4-{4-[(3H-бензотіазол-2-іліден)-ціанометил]піримідин-2-ілоксиметил}бензил)піперазин-1-карбонової кислоти;
 2-[4-(4-{4-[(3H-бензотіазол-2-іліден)-ціанометил]піримідин-2-ілоксиметил}бензил)піперазин-1-іл]ацетамід;
 (2-{4-[4-(2-аміноацетил)-піперазин-1-ілметил]бензилокси}піримідин-4-іл)-(3H-бензотіазол-2-іліден)ацетонітрил;
 метиловий складний ефір [4-(4-{4-[(3H-бензотіазол-2-іліден)-ціанометил]піримідин-2-ілоксиметил}бензил)піперазин-1-іл]оцтової кислоти;
 (3H-бензотіазол-2-іліден)-(2-{4-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-ілметил]бензилокси}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 диметиламід 4-(4-{4-[(3H-бензотіазол-2-іліден)-ціанометил]піримідин-2-ілоксиметил}бензил)піперазин-1-карбонової кислоти;
 (3H-бензотіазол-2-іліден)-(2-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)бензилокси]піримідин-4-іл)ацетонітрил;
 (3H-бензотіазол-2-іліден)-(2-{4-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-ілметил]бензилокси}піримідин-4-іл)ацетонітрил.
 9. Фармацевтична композиція, яка містить циклоспорин та інгібітор JNK, який являє собою сполуку формули II



або її таутомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери та рацематні форми, або фармацевтично прийнятні солі відповідних сполук, де

Y - 4-12-членний насичений циклічний або біциклічний алкіл, що містить щонайменше один атом азоту, причому один атом азоту зі згаданого циклу

утворює зв'язок із сульфонільною групою формули I, таким чином утворюючи сульфонамід;

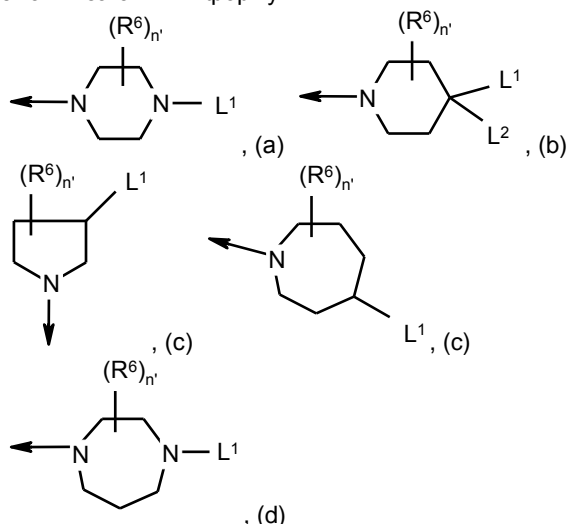
R^1 вибраний з групи, в яку входять або яку складають водень, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, аміногрупа, сульфаніл, сульфініл, сульфоніл, сульфонілоксигрупа, сульфонамід, ациламіногрупа, амінокарбоніл, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл, арил, гетероарил, карбоксил, ціаногрупа, галоген, гідроксил, нітрогрупа, гідразиди;

R^2 вибраний з групи, в яку входять або яку складають водень, $COOR^3$, $-CONR^3R^3$, OH, C_1 - C_4 -алкіл, заміщений OH або аміногрупою, гідразидокарбонільна група, сульфат, сульфонат, амінна або амонієва сіль;

причому R^3 , R^3 являють собою замісники, незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають H, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, арил, гетероарил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний з групи, яку складають водень, галоген, C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -алкоксигрупа.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким із п. 9 або п. 10, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою будь-який із циклічних амінів, що мають одну з таких загальних формул



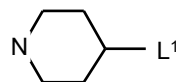
причому, кожний з L^1 та L^2 незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_4 - C_8 -циклоалкіл, що необов'язково містить 1-3 гетероатоми та необов'язково конденсований з арилом або гетероарилом; або L^1 та L^2 незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають арил, гетероарил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл, $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, причому R^3 , R^3 являють собою замісники, незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають H, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, арил, гетероарил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл;

або L^1 та L^2 спільно утворюють 4-8-членну насичену циклічну алкільну або гетероалкільну групу; та R^6 вибраний з групи, яку складають водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, OH, галоген, нітро-, ціаногрупа, сульфоніл, оксогрупа ($=O$), та n є ціле число від 0 до 4, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, 1 або 2.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що R^6 є H, L^2 є H, L^1 є $-NR^3R^3$; де щонайменше один із R^3 та R^3 є не воднем, але замісником, вибраним з групи, яку складають нерозгалужений або розгалужений C_4 - C_{18} -алкіл, арил- C_1 - C_{18} -алкіл, гетероарил- C_2 - C_{18} -алкіл, C_1 - C_{14} -алкіл, заміщений C_3 - C_{12} -циклоалкілом або -біцикло- або -трициклоалкілом, та де згаданий алкільний ланцюг може містити 1-3 атоми O або S.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що L^1 є $-NHR^3$; де R^3 - нерозгалужений або розгалужений C_4 - C_{12} -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, C_6 - C_{12} -алкіл, необов'язково заміщений циклогексильною групою або бензильною групою.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що Y є піперидиновою групою



L^1 є $-NHR^3$; де R^3 - нерозгалужений або розгалужений C_4 - C_{12} -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, C_8 - C_{12} -алкіл або бензил.

15. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 9-14, яка **відрізняється** тим, що інгібітор JNK вибраний з групи, яку складають:

1,3-бензотіазол-2-іл(2-[[2-(3-піридиніл)етил]аміно]-4-піримідиніл)ацетонітрил;

4-хлор-N-[(5-[[4-(бутиламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамідацетонітрил.

16. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-15, яка **відрізняється** тим, що циклоспорин є циклоспорином A.

17. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-16, яка **відрізняється** тим, що молярне співвідношення циклоспорину та інгібітора JNK становить від 1/1 до 1/100.

18. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-17, яка **відрізняється** тим, що доза циклоспорину становить від 1 мг/кг до 100 мг/кг.

19. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-18, що додатково містить фармацевтично прийнятний наповнювач.

20. Композиція за будь-яким із пп. 1-19 для застосування як лікарського засобу.

21. Застосування композиції за будь-яким із пп. 1-19 для виготовлення лікарського засобу для лікування нейронного розладу, автоімунного захворювання, запального захворювання, онкологічного захворювання або серцево-судинного захворювання.

Цей винахід стосується композиції, що містить інгібітор JNK та циклоспорин, зокрема, для ліку-

вання нейронних розладів, автоімунних захворювань, раку та серцево-судинних захворювань.

c-Jun N-кінцеві кінази (JNKs)

Клітини організму ссавців реагують на деякі позаклітинні подразники активуванням сигнальних каскадів, які опосередковуються різноманітними протеїнкіназами, що активуються мітогенами (MAPKs). Незважаючи на відмінності в реакціях на подразники, що діють на попередніх стадіях шляху передачі сигналів, каскади MAP-кіназ організовані аналогічно один одному і включають кінази кіназ MAP-кіназ (MAPKKK або MEKK), кінази MAP-кіназ (MAPKK або MKK) та MAP-кінази (MAPK). MAP-кінази являють собою широку групу кіназ, до якої належать c-Jun N-кінцеві кінази (JNKs), відомі також як "протеїнкінази, що активуються стресом" (SAPK), а також кінази, що регулюються позаклітинними сигналами (ERK), та p38 MAP-кінази. Кожна з цих трьох підгруп MAP-кіназ бере участь щонайменше у трьох різних, але паралельних шляхах передачі інформації, які активуються позаклітинними подразниками. Сигнальний шлях JNK активується при впливі на клітини чинників навколишнього середовища (наприклад, хімічних токсинів, радіації, гіпоксії та осмотичного шоку), а також при дії на клітини факторами росту або запальними цитокінами, наприклад, α -фактором некрозу пухлин (TNF- α) або β -інтерлейкіном-1 (IL-1 β).

Дві кінази MAP-кіназ (відомі як MKK або MAPKK), а саме MKK4 (відома також як JNKK1) та MKK7, активують JNK шляхом подвійного фосфорилування специфічних залишків треоніну та тирозину, розташованих у межах послідовності Thr-Pro-Tyr у контурі активації ферменту, під впливом цитокинів та сигналів стресу. Відомо, що на ще вищих стадіях сигнального каскаду MKK4 активується також під впливом кінази MAP-кінази MEKK1 шляхом фосфорилування у залишках серину та треоніну.

Будучи активованою, JNK зв'язується з N-кінцевою ділянкою мішеней транскрипційного фактора та фосфорилує домени транскрипційної активації, що призводить до підвищеної експресії різних генних продуктів, які можуть викликати апоптоз, запальні реакції або онкогенні процеси [1].

До деяких транскрипційних факторів, відомих як субстрати JNK, належать Jim-протеїни (c-Jun, JunB та JunD), аналогічні транскрипційні фактори ATF2 та ATFa, Ets-транскрипційні фактори, наприклад, Elk-1 та Sap-1, пригнічувач пухлин p53 та протеїн домену смерті клітин (DENN).

Три різних ферменти JNK ідентифіковано як продукти генів JNK1, JNK2 та JNK3; ідентифіковано десять різних ізоформ JNK [2]. JNK1 та JNK2 повсюдно експресуються в тканинах організму людини, в той час як JNK3 селективно експресується у мозку, серці та тестикулах [2]. Кожна ізоформа зв'язується із субстратами з різними значеннями спорідненості, що вказує на специфічне залежне від субстратів регулювання шляхів передачі сигналів *in vivo* різними ізоформами JNK.

Активацию провідного шляху JNK виявлено при численних хворобливих процесах, що вказує на доцільність розглядання цього шляху як мішені

при створенні лікарських засобів. Крім того, молекулярно-генетичні підходи підтверджують патогенну роль цього шляху при різних захворюваннях.

Наприклад, автоімунні та запальні захворювання виникають внаслідок неадекватної активації імунної системи. Активовані імунні клітини експресують численні гени, які кодують молекули чинників запалення, в тому числі цитокіни, фактори росту, поверхневі клітинні рецептори, молекули адгезії клітин та ферменти розкладу. Відомо, що багато таких генів регулюються провідним шляхом JNK через посередництво активації транскрипційних факторів c-Jun та ATF-2.

Інгібування активації JNK у макрофагах, стимульованих бактеріальними ліпополісахаридами ефективно модулює продукування основного запального цитокіну TNF α [3]. Інгібування активації JNK послаблює активацію транскрипційного фактора, який спричиняє індуковану експресію матричних металопротеаз (MMP) [4], які, як відомо, відповідають за посилення ерозії хрящових та кісткових тканин при ревматоїдному артриті та за генералізоване руйнування тканин при інших автоімунних захворюваннях.

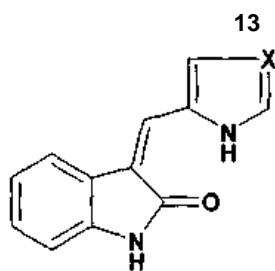
Каскад JNK активується також у Т-клітинах під впливом антигенної стимуляції та сумісної стимуляції рецептора CD28 [5] і регулює продукування промотора IL-2 [6]. Неадекватна активація Т-лімфоцитів ініціює та підтримує численні автоімунні захворювання, в тому числі астму, синдром подразненої кишки та розсіяний склероз.

Протеїн JNK3 сильно експресується у схильних до пошкодження нейронах при хворобі Альцгеймера, та в нейронах CA1 у пацієнтів, що страждають на гостру гіпоксію [7]. З'ясовано, що ген JNK3 експресується у пошкоджених ділянках мозку хворих на хворобу Альцгеймера [8]. Крім того, з'ясовано, що нейрони мишей лінії JNK3 KO стають більш резистентними до нейронного апоптозу, індукованого каїновою кислотою, у порівнянні з нейронами мишей дикого типу.

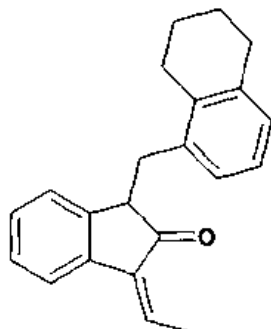
На основі цієї інформації вважається, що сигнальний шлях JNK, особливо шлях JNK2 та JNK3, відіграє певну роль у нейродегенеративних захворюваннях, що регулюються апоптозом, наприклад, у хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона, епілепсії та епілептичних нападах, хореї Гантінгтона, розладах ЦНС, травматичних пошкодженнях мозку, а також в ішемічних розладах та геморагічних нападах.

Як модулятори провідного шляху JNK запропоновано кілька типів низькомолекулярних сполук.

Розроблено похідні арил-оксіндолів, які відповідають загальним формулам (A) (WO 00/35909; WO 00/35906; WO 00/3592) та (B) (WO 00/64872), для лікування нейродегенеративних захворювань, запалень та твердих пухлин (формула (A)) та для лікування широкого різноманіття розладів, в тому числі нейродегенеративних захворювань, запальних та автоімунних захворювань, серцево-судинних та кісткових розладів (формула (B)).

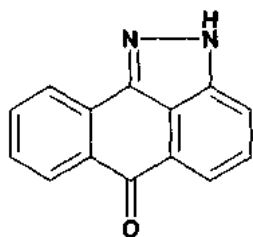


(A)



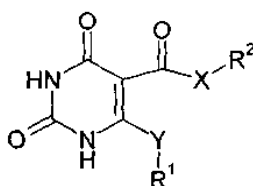
(B)

Сповідьється, що похідні піразолантронну формули (C) інгібують JNK і є корисними для лікування неврологічних дегенеративних захворювань, запальних та аутоімунних розладів, а також серцево-судинної патології (WO 01/12609).



(C)

Сповідьється, що похідні тетрагідропіримідину формули (D) є інгібіторами JNK, корисними при лікуванні широкого різноманіття захворювань, в тому числі нейродегенеративних захворювань, запальних та аутоімунних розладів, серцевих патологічних станів та деструктивних захворювань кісток (WO 00/75118).

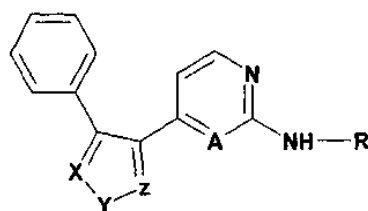


(D)

Запропоновано інші гетероциклічні сполуки формули (E) для інгібування протеїн-кіназ та, зокрема, c-in-N-кінцевих кіназ (WO 01/12621) для лікування "хворобливих станів, опосередкованих JNK", в тому числі нейродегенеративних захворювань, запальних та аутоімунних розладів, деструктивних захворювань кісток, серцево-судинних та інфекційних захворювань.

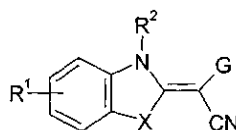
91676

14



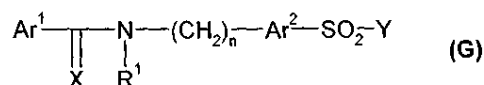
(E)

Похідні бензасолів, наприклад, представлені формулою (F), (WO 01/47920) описані як модулятори сигнального шляху JNK для лікування нейронних розладів, аутоімунних захворювань, онкологічних та серцево-судинних захворювань.

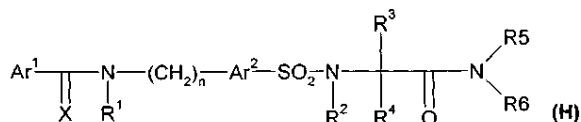


(F)

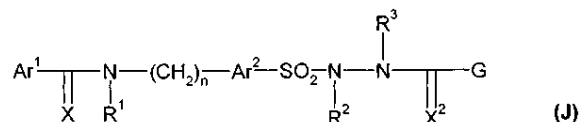
Розроблено також кілька сульфонамідних похідних формули (G) (WO 01/23378), сульфонільних похідних амінокислот формули (H) (WO 01/23379) та сульфонільних похідних гідразиду формули (J) (WO 01/23382), для інгібування JNK, зокрема, JNK2 та JNK3, для лікування нейродегенеративних захворювань, аутоімунних розладів, онкологічних та серцево-судинних захворювань.



(G)



(H)



(J)

Циклоспорини

Похідні циклоспорину являють собою клас циклічних поліпептидів, що складається з одинадцяти амінокислот, які продукуються як вторинні метаболіти грибами виду *Tolypocladium inflatum* Gams. Спостерігався їхній оборотний інгібувальний вплив на імунокомпетентні лімфоцити, зокрема, на Т-лімфоцити, у фазах G0 або G1 клітинного циклу. Спостерігалось також оборотне інгібування похідними циклоспорину продукування та вивільнення лімфокінів [16]. Відома значна кількість похідних циклоспорину, проте найчастіше застосовується циклоспорин А. Пригнічувальну дію циклоспорину А пов'язують з опосередкованими Т-клітинами проявами активації. Це пригнічення зумовлене зв'язуванням циклоспорину з повсюдним внутрішньоклітинним протеїном - циклофіліном. Цей комплекс, у свою чергу, інгібує залежну від кальцію та кальмодуліну активність серин-треонінфосфатази ферменту кальцинейрину. Інгібування кальцинейрину запобігає активації факторів транскрипції, наприклад, NFATp/c та NF-κB,

необхідних для індукування генів цитокінів (IL-2, IFN- γ), IL-4 та GM-CSF) під час активації Т-клітин. Циклоспорин також інгібує продукування лімфокінів хелперними Т-клітинами *in vitro* та припиняє розвиток зрілих клітин CD8 та CD4 у тимусі [16]. До інших властивостей циклоспорину *in vitro* належить інгібування Т-лімфоцитів, що продукують IL-2, та цитотоксичних Т-лімфоцитів, інгібування IL-2, що вивільнюється активованими Т-клітинами, інгібування Т-лімфоцитів, що знаходяться у стані спокою, при дії аллоантигену та екзогенного лімфокіну, інгібування продукування IL-1, та інгібування мітогенної активації Т-лімфоцитів, що продукують IL-2 [16].

Циклоспорин є ефективним імунодепресантом, і було показано, що він пригнічує гуморальний імунітет та опосередковані клітинами імунні реакції, наприклад, відторгнення алографтів, затриману гіперчутливість, експериментальний алергічний енцефаломієліт, ад'ювантний артрит Фройнда та реакцію «трансплантат проти хазяїна». Він застосовується для профілактики відторгнення органів після трансплантації органів; для лікування ревматоїдного артриту; для лікування псоріазу та для лікування інших аутоімунних захворювань, в тому числі діабету типу I, хвороби Крона, вовчака тощо.

З моменту відкриття циклоспорину були виділені та ідентифіковані різноманітні природні циклоспорини, а також синтетичними та напівсинтетичними методами або із застосуванням методів модифікованих культур одержані численні додаткові циклоспорини, що не зустрічаються у природі. Таким чином, клас циклоспоринів є на сьогодні досить широким і включає, наприклад, природні циклоспорини A-Z [17, 18, 19, 20], а також різні похідні циклоспорину, що не зустрічаються у природі, та штучні або синтетичні циклоспорини, в тому числі дигідро- та ізо-циклоспорини; дериватизовані циклоспорини (у яких, наприклад, 3'-О-атом залишку -MeBmt-ацилований або у положення 3 при $[\alpha]$ -атомі вуглецю саркозильного залишку введено додатковий замісник); циклоспорини, у яких залишок -MeBmt-присутній в ізомерній формі (наприклад, конфігурація між положеннями 6' та 7' залишку -MeBmt- відповідає *cis*- а не *trans*-формі); та циклоспорини, де у певні положення пептидної послідовності введені різні амінокислоти із застосуванням, наприклад, методу повного синтезу циклоспоринів, розробленого у публікаціях ([21, 17, 18, 19, 21, 22, 23]; порівняй також патенти США №4,108,985, №4,210,581, №4,220,641, №4,288,431, №4,554,351 та №4,396,542, європейські патенти №0034567 та №0056782 і заяву WO 86/02080).

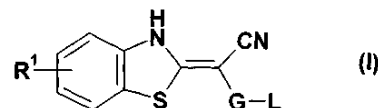
Аналоги циклоспорину А, які містять модифіковані амінокислоти у положенні 1, описані Річем та ін. (Rich et al. (24)). Імунодепресантні, пртизапальні та протипаразитарні аналоги циклоспорину А описані у патентах США №4,384,996; №4,771,122; №5,284,826; та №5,525,590, права на всі з яких передані фірмі Sandoz. Додаткові аналоги циклоспорину розкрито у заявці WO 99/18120, права на який передані фірмі Isotechnika. Терміни Cyclosporin, ciclosporin, cyclosporine та Cyclosporin у документах та публікаціях є взаємозамінними і означають циклоспорин.

З лікуванням циклоспорином А пов'язані численні негативні ефекти, в тому числі нефротоксичність, гепатотоксичність, утворення катаракти, гірсутизм, паратез, яснова гіперплазія та багато інших. Найбільш серйозним залежним від дози негативним ефектом застосування циклоспорину А є нефротоксичність.

Лікарські препарати циклоспорину А швидкого вивільнення (наприклад, Neoral(R) та Sandimmune(R) фірми Novartis) можуть спричиняти нефротоксичність та інші токсичні побічні ефекти внаслідок швидкого вивільнення та всмоктування високих концентрацій лікарської речовини у кров. Припускається, що згадані побічні ефекти пов'язані з піковими концентраціями лікарської речовини.

Цей винахід стосується композиції, що містить інгібітор JNK та циклоспорин, зокрема, для лікування нерйонних розладів, аутоімунних захворювань, онкологічних та серцево-судинних захворювань.

За одним із варіантів здійснення, інгібітором JNK є бензозол формули (I).



У нижченаведених абзацах подано визначення різноманітних хімічних груп, що утворюють сполуки за цим винаходом, призначені для вживання у всьому тексті опису та формулі винаходу, якщо інше подане в явній формі визначення не є більш широким.

Термін "C₁-C₆-алкіл" означає алкільні групи, що містять 1-6 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-бутил, н-пентил, н-гексил тощо.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу з 6-14 атомів вуглецю, що містить один цикл (наприклад, феніл) або декілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). До арилів, яким віддається перевага, належать феніл, нафтил, фенантреніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкіларил" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені арильним замісником, в тому числі бензил, феноетил тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну, або біциклічну чи трициклічну конденсовану гетероароматичну групу. До конкретних прикладів гетероароматичних груп належать факультативно заміщені піридил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індолил, ізіндолил, 3H-індолил, бензимидазоліл, імідазо[1,2-a]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, піридо [3,4-b]піридил, піридо[3,2-b]піридил, піридо[4,3-b]піридил, хіноліл, ізохіноліл, тетразо-

ліл, 5,6,7,8-тетрагідрокіноліл, 5,6,7,8-тетрагідрізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, ксантеніл або бензохіноліл.

Термін "C₁-C₆-алкілгетероарил" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять гетероарильний замісник, в тому числі 2-фурилметил, 2-тієнілметил, 2-(1H-індол-3-іл)етил тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" означає алкенільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-6 атомів вуглецю та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH₂), n-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніларил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, заміщені арильним замісником, в тому числі 2-фенілвініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкенілгетероарил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, заміщені гетероарильним замісником, в тому числі 2-(3-піридиніл)вініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініл" означає алкінільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-6 атомів вуглецю та включають щонайменше 1-2 алкінільні ненасичені зв'язки, до алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініларил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, заміщені арильним замісником, в тому числі фенілетиніл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкінілгетероарил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, заміщені гетероарильним замісником, в тому числі 2-тієнілетиніл тощо.

Термін "C₃-C₈-циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу з 3-8 атомів вуглецю, що містить один цикл (наприклад, циклогексил) або декілька конденсованих циклів (наприклад, норборніл). До циклоалкілів, яким віддається перевага, належать циклопентил, циклогексил, норборніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілциклоалкіл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені циклоалкільним замісником, в тому числі циклогексил метил, циклопентил пропіл тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає C₃-C₈-циклоалкільну групу, що відповідає поданому вище визначенню, в якій від 1 атому до 3 атомів вуглецю замінені гетероатомами, вибраними з групи, яку складають O, S, NR, R визначений як водень або C₁-C₆-алкіл. До гетероциклоалкілів, яким віддається перевага, належать піролідин, піперидин, піперазин, 1-метилпіперазин, морфолін тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені гетероциклоалкільним замісником, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етилом, 4-морфолінілметилом, (1-метил-4-піперидиніл)метилом тощо.

Термін "карбоксил" означає групу -C(O)OH.

Термін "C₁-C₆-алкілкарбоксил" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені карбоксильним замісником, в тому числі 2-карбоксietил тощо.

Термін "ацил" означає групу -C(O)R, де R є H, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-

алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілацил" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені ацильним замісником, в тому числі 2-ацетилетил тощо.

Термін "арилацил" означає арильні групи, заміщені ацильним замісником, в тому числі 2-ацетилфеніл тощо.

Термін "гетероарилацил" означає гетероарильні групи, заміщені ацильним замісником, в тому числі 2-ацетилпіридил тощо.

Термін "C₃-C₈-(гетеро)циклоалкілацил" означає 3-8-членні циклоалкільні або гетероциклоалкільні групи, заміщені ацильним замісником.

Термін "ацилокси[група]" означає групу -OC(O)R, де R є H, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілацилокси[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені ацилоксигрупою, в тому числі 2-(ацетилокси)етил тощо.

Термін "алкокси[група]" означає групу -O-R, де R є "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілалкокси[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені алкоксигрупою, в тому числі 2-етоксіетил тощо.

Термін "алкоксикарбоніл" означає групу -C(O)OR, де R є "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілалкоксикарбоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені алкоксикарбонільним замісником, в тому числі 2-(бензилоксикарбоніл)етил тощо.

Термін "амінокарбоніл" означає групу -C(O)NRR', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкіламінокарбоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені амінокарбонільним замісником, в тому числі 2-(диметиламінокарбоніл)етил тощо.

Термін "ациламіно[група]" означає групу -NRC(O)R', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або

"C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкіламіно[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені ациламіногрупою, в тому числі 2-(пропіонаміно)етил тощо.

Термін "уреїдо[група]" означає групу -NRC(O)NR'R", де кожний з R, R', R" незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", та де R' та R" спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкільний цикл.

Термін "C₁-C₆-алкілуреїдо[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені уреїдогрупою, в тому числі 2-(N'-метилуреїдо)етил тощо.

Термін "карбамат" означає групу -NRC(O)OR', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "аміно[група]" означає групу -NRR', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", та де R і R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкільний цикл.

Термін "C₁-C₆-алкіламіно[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені аміногрупою, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил тощо.

Термін "амоній" означає позитивно заряджену групу -N⁺RR'R", де кожний з R, R', R" незалежно один від одного є "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", та де R та R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкільний цикл.

Термін "C₁-C₆-алкіламоній" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені амонієм, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил тощо.

Термін "галоген" означає атоми фтору, хлору, бром та йоду.

Термін "JNK-інгібітор" означає сполуку, пептид або білок, який інгібує фосфорилювання c-jun аміно-кінцевою кіназою (JNK) JNK-спрямованого фак-

тора транскрипції. JNK-інгібітор є агентом, здатним інгібувати активність JNK in vitro або in vivo. Така інгібіторна активність може бути визначена за допомогою дослідження або тваринної моделі, добре відомої у цій галузі. За одним із варіантів здійснення, інгібітор JNK є сполукою структури (I) або структури (II).

Термін "JNK" означає білок або його ізоформу, експресовану геном JNK1, JNK2, або JNK 3 (Gupta S., Barrett T., Whitmarsh A.J., Cavanagh J., Sluss H.K., Derijard B. and Davis R.J. The EMBO J. 15:2760-2770, 1996).

Термін "сульфонілокси[група]" означає групу -OSO₂-R, де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -OSO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфонілокси[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфонілоксигрупою, в тому числі 2-(метилсульфонілокси)етил тощо.

Термін "сульфоніл" означає групу "-SO₂-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфонільним замісником, в тому числі 2-(метилсульфоніл)етил тощо.

Термін "сульфініл" означає групу "-S(O)-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфініл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфінільним замісником, в тому числі 2-(метилсульфініл)етил тощо.

Термін "сульфаніл" означає групи -S-R, де R є H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл". До сульфанільних груп, яким віддається перевага, належать метил сульфаніл, етил сульфаніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілсульфаніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфанільним замісником, в тому числі 2-(етилсульфаніл)етил тощо.

Термін "сульфоніламіно[група]" означає групу -NRSO₂-R', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніламіно[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфоніламіногрупою, в тому числі 2-(етилсульфоніламіно)етил тощо.

Термін "аміносульфоніл" означає групу -SO₂-NRR', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкіламіносульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені аміносульфонільним замісником, в тому числі 2-(циклогексиламіносульфоніл)етил тощо.

Термін "заміщений або незаміщений": якщо визначення індивідуального замісника не обмежене іншим чином, то вищезазначені групи, наприклад, "алкіл", "алкеніл", "алкініл", "арил" та "гетероарил" тощо можуть бути факультативно заміщені замісниками в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, яку складають "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", "аміно", "амоній", "ацил", "ацилосигрупа", "ациламіногрупа", "амінокарбоніл", "алкоксикарбоніл", "уреїдогрупа", "карбамат", "арил", "гетероарил", "сульфініл", "сульфоніл", "алкоксигрупа", "сульфаніл", "галоген", "карбоксил", тригалогенметил, ціаногрупа, гідроксил, меркапто-, нітрогрупа тощо. В альтернативних варіантах таке заміщення може охоплювати також випадки, коли сусідні замісники можуть бути піддані замиканню циклу, особливо коли сусідні функціональні замісники введені в реакцію з утворенням, наприклад, лактамів, лактонів, циклічних ангідридів, але також і ацеталів, тіоацеталів, аміналів, що утворюються шляхом замикання циклу, наприклад, із метою утворення захисної групи.

Термін "фармацевтично прийнятні солі або комплекси" означає солі або комплекси визначених нижче сполук формули (I), які зберігають бажану біологічну активність. Необмежувальними прикладами таких солей є солі кислот, утворені з неорганічними кислотами (наприклад, із хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, фосфорною, азотною кислотами тощо) та солі, утворені з органічними кислотами, наприклад, з оцтовою, щавлевою, винною, бурштиною, яблучною, фумаровою, малеїною, аскорбіною, бензойною, дубильною, памовою, альгіною, поліглутаміною, нафталінсульфоною, нафталіндисульфоновою, метансульфоною та полігалактуроною кислотами. Вищезгадані сполуки можна застосовувати також у формі фармацевтично прийнятних

четвертинних солей, відомих фахівцям, до яких, зокрема, належать четвертинні амонієві солі формули -NRR'R"⁺Z⁻, де кожний з R, R', R" незалежно від інших водень, алкіл, або бензил, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, та Z є протиіон, в тому числі хлорид, бромід, йодид, -O-алкіл, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфат, фосфат або карбоксилат (наприклад, бензоат, сукцинат, ацетат, гліколят, малеат, малат, фумарат, цитрат, тартрат, аскорбат, циннамоат, манделоат та дифеніл ацетат).

Термін "фармацевтично активна похідна" означає будь-яку сполуку, яка при введенні в організм здатна забезпечити прямим або непрямим шляхом активність, описану в цьому документі.

Термін "енантіомерний надлишок (ee)" стосується продуктів, одержаних шляхом асиметричного синтезу, тобто синтезу із застосуванням нерacемічних вихідних матеріалів та/або реагентів або синтезу, який включає щонайменше одну енантіоселективну стадію, причому одержують надлишок одного енантіомеру порядку щонайменше 52% ee.

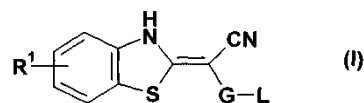
На даний час з'ясовано, що активність інгібіторів JNK можна підвищити (посилити) шляхом комбінування їх з циклоспорином.

При цьому можна застосовувати будь-який інгібітор JNK, зокрема, будь-який зі згаданих вище та нижче інгібіторів JNK. Такі сполуки, пептиди або протеїни інгібують JNK1 та/або JNK2 та/або JNK3. За одним із варіантів здійснення винаходу, інгібітор JNK селективно інгібують JNK3 (наприклад, будучи щонайменше у 2, або 3, або 4, або 5, або 6 або більше разів активнішим стосовно до JNK3, ніж до JNK1 або JNK 2). За іншим варіантом, інгібітор JNK селективно інгібують JNK2 (наприклад, будучи щонайменше у 2, або 3, або 4, або 5, або 6 або більше разів активнішим стосовно до JNK2, ніж до JNK1 або JNK3). Активність інгібітора JNK можна визначити шляхом випробування ферменту JNK, відомого в галузі.

За одним із варіантів здійснення винаходу, інгібітор JNK, зокрема, будь-який зі згаданих вище та нижче інгібіторів JNK, інгібують активність JNK1 та/або JNK2 та/або JNK3 у концентраціях щонайменше 10 мкМ. За іншим варіантом, інгібітор JNK інгібують активність JNK1 та/або JNK2 та/або JNK3 у концентраціях щонайменше 1-5 мкМ. За ще одним варіантом, інгібітор JNK інгібують активність JNK1 та/або JNK2 та/або JNK3 у концентраціях щонайменше 1 мкМ.

Циклоспорином, якому віддається перевага, є циклоспорин А.

За одним із варіантів здійснення винаходу, інгібітор JNK має формулу I.



Згадані сполуки описані у заявці WO 01/47920 (Applied Research Systems ARS Holding NV), в якій бензасольні похідні формули (A) охарактеризовані

як придатні, зокрема, для лікування нейронних розладів, аутоімунних захворювань, онкологічних та серцево-судинних захворювань.

У згаданих сполуках за формулою I:

G - незаміщена або заміщена піримідинільна група.

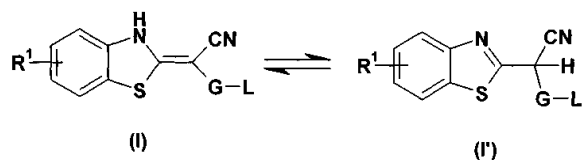
L - незаміщена або заміщена C₁-C₆-алкоксигрупа або аміногрупа, або незаміщений або заміщений 3-8-членний гетероциклоалкіл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, яку складають N, O, S (наприклад, піперазин, піперидин, морфолін, піролідін).

R¹ вибраний з групи, в яку входять або яку складають водень, сульфоніл, аміногрупа, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніл, незаміщені або заміщені C₂-C₆-алкініл чи C₁-C₆-алкоксигрупа, незаміщений або заміщений арил (наприклад, феніл), галоген, ціаногрупа або гідроксил.

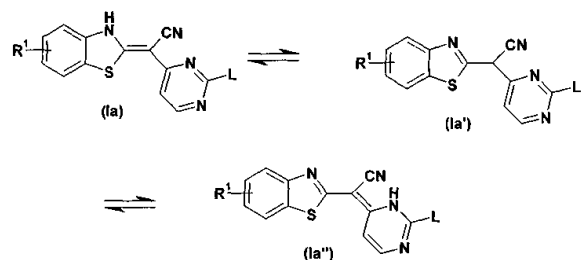
Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R¹ - H або C₁-C₃-алкіл (наприклад, метил або етил).

Формула (I) також охоплює таутомери, геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі відповідних сполук. До фармацевтично прийнятних солей формули (I), яким віддається перевага, належать солі кислот, утворені з фармацевтично прийнятними кислотами, наприклад, такі солі, як гідрохлорид, гідробромід, сульфат або бісульфат, фосфат або гідрофосфат, ацетат, бензоат, сукцинат, фумарат, малеат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат, метансульфонат, бензолсульфонат та паратолуолсульфонат.

Більш конкретно, ацетонітрилбензотіаぞли формули (I) включають таутомерні форми, наприклад, показані нижче:



Конкретний варіант здійснення даного винаходу пропонує ацетонітрилбензотіаぞли формули (Ia) в їхніх таутомерних формах, наприклад, вказані нижче:



R¹ та L відповідають визначенню для формули (I).

Відповідно до конкретного варіанта здійснення винаходу, група L є аміногрупа формули -NR³R⁴, де кожний з R³ та R⁴ незалежно один від одного є

H, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкініл, незаміщена або заміщена C₁-C₆-алкоксигрупа, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероарил, незаміщений або заміщений насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, незаміщений або заміщений 3-8-членний гетероциклоалкіл (де згадані циклоалкільна, гетероциклоалкільна, арильна або гетероарильна групи можуть бути конденсовані з 1-2 додатковими циклоалкільними, гетероциклоалкільними, арильними або гетероарильними групами), незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіларил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілгетероарил, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніларил, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкенілгетероарил, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкініларил, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкінілгетероарил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілциклоалкіл, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкенілциклоалкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкінілциклоалкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл.

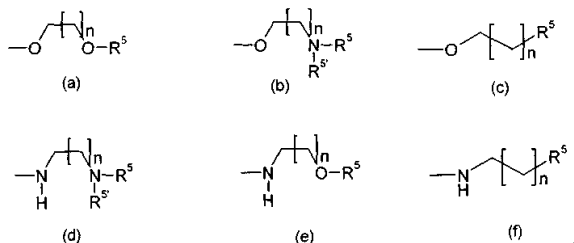
За альтернативним варіантом, R³ та R⁴ спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати цикл.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення, R³ - водень або метил, або етил, або пропіл, а R⁴ вибраний з групи, яку складають незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіларил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілгетероарил, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений гетероциклоалкіл, незаміщений або заміщений арил або гетероарил та незаміщений або заміщений 4-8-членний насичений або ненасичений циклоалкіл.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, R³ та R⁴ спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений піперазиновий, або піперидиновий, або морфоліновий, або піролідиновий цикл, причому згаданий факультативний замісник вибраний з групи, яку складають незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкініл, незаміщена або заміщена C₁-C₆-алкоксигрупа, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероарил, незаміщений або заміщений насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, незаміщений або заміщений 3-8-членний гетероциклоалкіл (де згадані циклоалкільна, гетероциклоалкільна, арильна або гетероарильна групи можуть бути конденсовані з 1-2 додатковими циклоалкільними, гетероциклоалкільними, арильними або гетероарильними групами), незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіларил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілгетероарил, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніларил, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкенілгетероарил, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкініларил, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкінілгетероарил, незаміщений або

заміщений C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл, незаміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл, незаміщений або заміщений C_2 - C_6 -алкенілциклоалкіл, незаміщений або заміщений C_2 - C_6 -алкенілгетероциклоалкіл, незаміщений або заміщений C_2 - C_6 -алкілциклоалкіл, незаміщений або заміщений C_2 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення, L вибраний з таких груп:



де n має значення від 1 до 3, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, 1 або 2;

кожний з R^5 та R^5 незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають H, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, заміщений або незаміщений арил чи заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіларил та заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкілгетероарил.

До значень L, яким віддається особлива перевага, належить група (d).

До конкретних прикладів сполук формули I належать нижчеперелічені сполуки:

1,3-бензотіазол-2-іл[2-(6-диметокси-4-піримідиніл)ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-(1H-імідазол-5-іл)етил)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(1-піперазиніл)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-бензил-1-піперидиніл)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-метил-1-піперазиніл)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-морфолініл)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(метиламіно)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-[2-(4-морфолініл)етил]-1-піперазиніл)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-(бензилокси)-1-піперидиніл)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-гідрокси-1-піперидиніл)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-(диметиламіно)етил)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(диметиламіно)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-метоксіетил)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-гідроксіетил)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(пропіламіно)-4-піримідиніл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(1-піролідиніл)-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-фенілетил)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-(2-піридиніл)етил)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-піридинілметил)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)-1-піперидиніл]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-(3-піридиніл)етил)аміно]-4-піримідиніл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[5-бром-2-[(2-(диметиламіно)етил)аміно]-4-піримідиніл]-ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-морфолін-4-іл)етил)аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-[3-(триформетил)сульфоніл]аніліно)-піперидин-1-іл]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл)аміно]піримідин-4-іл]-ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл)аміно]піримідин-4-іл]-ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(3-морфолін-4-іл)пропіл)аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)етил)аміно]-піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-(1H-індол-3-іл)етил)аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-(4-гідроксифеніл)етил)аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 трет-бутил-[(4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл)аміно]ацетат;
 {2-[(3-амінопропіл)аміно]піримідин-4-іл}{1,3-бензотіазол-2-іл}ацетонітрил;
 {2-[(2-аміноетил)аміно]піримідин-4-іл}{1,3-бензотіазол-2-іл}ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(3-(диметиламіно)пропіл)аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-піперидин-1-іл)етил)аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(2-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)етил)аміно]-піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(бензиламіно)піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 ізопропіл-3-[(4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл)аміно]пропаноат;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(3-гідроксипропіл)аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(піридин-3-іл)метил]аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(піридин-4-ілметил)аміно]піримідин-4-іл]ацетонітрил;
трет-бутил-4-[2-({4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл}аміно)-етил]фенілкарбамат;
(2-{{2-(4-амінофеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(3,4-диметоксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(3-метоксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(2-фторфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{2-(3-(трифторметил)феніл)етил}аміно}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{2-(2-гідрокси-2-фенілетил)аміно}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{2-(3-(трифторметил)піридин-2-іл)аміно}етил}аміно}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(3-хлорфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(3,4-дихлорфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(4-метоксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(4-метилфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(3-фторфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(4-феноксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(2-феноксифеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(2-бромфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(4-фторфеніл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил}аміно}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{2-(4-[гідрокси(оксидо)аміно]феніл)етил}аміно}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{2-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)етил}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{3-(1Н-піразол-1-іл)пропіл}аміно}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
4-[2-{{4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл}аміно}етил]бензолсульфонамід;
{2-[(2-піридин-3-ілетил)аміно]піримідин-4-іл}[5-(трифторметил)-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{1Н-тетразол-5-ілметил}аміно}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-(бензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{4-(піридин-3-ілбензил)окси}піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-(піридин-4-ілметокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-(піридин-2-ілметокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-(3-піридин-2-ілпропокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{4-метоксибензил)окси}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-(піридин-3-ілметокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{2-(4-метоксифеніл)етокси}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{1,1'-біфеніл]-3-ілметокси}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{3,4,5-триметоксибензил)окси}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{3,4-дихлорбензил)окси}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{3-[[диметиламіно]метил]бензил)окси}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{1-оксидопіридин-3-іл)метокси}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{4-(морфолін-4-ілметил)бензил)окси}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{4-піридин-2-ілбензил)окси}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{4-(піперидин-1-ілметил)бензил)окси}піримідин-4-іл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-метоксифенокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-(4-бутоксифенокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;
{2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)фенокси]піримідин-4-іл}{1,3-бензотіазол-2-іл}ацетонітрил;
[2-(4-метоксифенокси)піримідин-4-іл][5-(трифторметил)-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетонітрил;
N-[2-{{4-[1,3-бензотіазол-2-іл(ціано)метил]піримідин-2-іл}аміно}етил]-4-хлорбензамід;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-метокси-4-піримідиніл)ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{4-[[4-метилпіперазин-1-іл)метил]бензил)-окси}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{4-[[4-бензил-піперазин-1-іл)метил]-бензил)окси}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл(2-{{4-(піперазин-1-ілметил)бензил)окси}піримідин-4-іл}ацетонітрил;
1,3-бензотіазол-2-іл[2-{{4-[[4-формілпіперазин-1-іл)метил]бензил)-окси}піримідин-4-іл]ацетонітрил;
[2-{{4-[[4-ацетилпіперазин-1-іл)метил]бензил)окси}піримідин-4-іл](1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрил;
(3Н-бензотіазол-2-іліден)-{2-[4-(4-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил-піперазин-1-ілметил)-бензилокси]-піримідин-4-іл}-ацетонітрил;
метиловий складний ефір 4-(4-{{3Н-бензотіазол-2-іліден}-ціано-метил}-піримідин-2-ілоксиметил)-бензил-піперазин-1-карбоїнової кислоти;

2-[4-(4-{[(3H-бензотіазол-2-іліден)-ціано-метил]-піримідин-2-ілоксиметил}-бензил)-піперазин-1-іл]-ацетамід;

(2-{4-[4-(2-аміно-ацетил)-піперазин-1-ілметил]-бензилокси}-піримідин-4-іл)-(3H-бензотіазол-2-іліден)-ацетонітрил;

метиловий складний ефір [4-(4-{[(3H-бензотіазол-2-іліден)-ціано-метил]-піримідин-2-ілоксиметил}-бензил)-піперазин-1-іл]-оцтової кислоти;

(3H-бензотіазол-2-іліден)-(2-{4-[4-(2-метокси-етил)-піперазин-1-ілметил]-бензилокси}-піримідин-4-іл)-ацетонітрил;

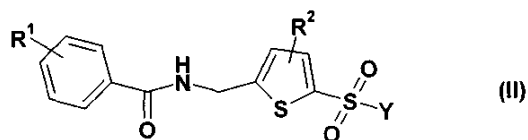
диметиламід 4-(4-{[(3H-бензотіазол-2-іліден)-ціано-метил]-піримідин-2-ілоксиметил}-бензил)-піперазин-1-карбонової кислоти;

(3H-бензотіазол-2-іліден)-[2-[4-(4-етил-піперазин-1-ілметил)-бензилокси]-піримідин-4-іл]-ацетонітрил;

(3H-бензотіазол-2-іліден)-(2-[4-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-ілметил]-бензилокси]-піримідин-4-іл)-ацетонітрил.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані способами, описаними у WO 01/47920.

За ще одним варіантом здійснення винаходу, інгібітори JNK можуть мати формулу (II):



де

Y - незаміщений або заміщений 4-12-членний насичений циклічний або біциклічний алкільний цикл, що містить щонайменше один атом азоту (гетероцикл), причому один атом азоту у згаданому циклі утворює зв'язок із сульфонільною групою формули II, таким чином утворюючи сульфонамід.

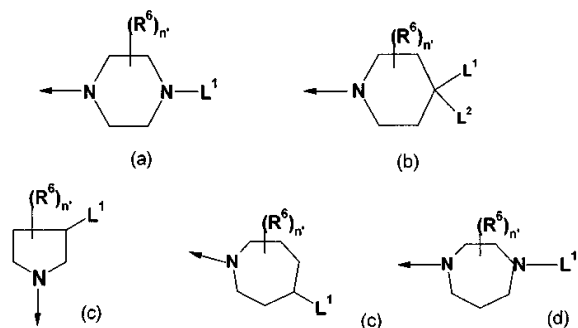
R¹ вибраний з групи, в яку входять або яку складають водень, незаміщена або заміщена C₁-C₆-алкоксигрупа, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкініл, аміногрупа, сульфаніл, сульфініл, сульфоніл, сульфонілоксигрупа, сульфонамід, ацил аміногрупа, амінокарбоніл, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкоксикарбоніл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероарил, карбоксил, ціаногрупа, галоген, гідроксил, нітрогрупа, гідрозид.

Більш конкретно, R¹ вибраний з групи, яку складають водень, галоген (наприклад, хлор), C₁-C₆-алкіл (наприклад, метил або етил) або C₁-C₆-алкоксигрупа (наприклад, метоксигрупа або етоксигрупа). Найбільша перевага віддається галогену, зокрема, хлору.

R² вибраний з групи, в яку входять або яку складають водень, COOR³, -CONR³R³, OH, C₁-C₄-алкіл, заміщений групою OH або аміногрупою, гідразидокарбонільна група, сульфат, сульфонат, амінна або амонієва сіль. Таким чином, R³, R³ незалежно один від одного вибрані з групи, яку скла-

дають H, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, арил, гетероарил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил-C₁-C₆-алкіл.

Відповідно до одного варіанта здійснення винаходу, циклічні аміни Y відповідають одній із загальних формул (a)-(d):



Таким чином, кожний з L¹ та L² незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкініл, незаміщений або заміщений C₄-C₈-циклоалкіл, що факультативно містить 1-3 гетероатоми та факультативно конденсований з арилом або гетероарилем.

За альтернативним варіантом, L¹ та L² незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероарил, незаміщений або заміщений арил-C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений гетероарил-C₁-C₆-алкіл, -C(O)-OR³, -C(O)-R³, -C(O)-NR³R³, -NR³R³, -NR³C(O)R³, -NR³C(O)NR³R³, -(SO)R³, -(SO₂)R³, -NSO₂R³, -SO₂NR³R³.

За альтернативним варіантом, L¹ та L² спільно можуть утворювати 4-8-членний, незаміщений або заміщений насичений алкільний або гетероалкільний цикл.

R³, R³ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають H, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероарил, незаміщений або заміщений арил-C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений гетероарил-C₁-C₆-алкіл.

R⁶ вибраний з групи, яку складають водень, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупа, OH, галоген, нітрогрупа, ціаногрупа, сульфоніл, оксогрупа (=O), та

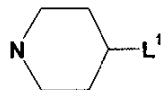
n' є ціле число від 0 до 4, відповідно до варіанта, якому віддається перевага 1 або 2. За одним із варіантів здійснення R⁶ - водень.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення винаходу, R⁶ - H, L² - H, L¹ - -NR³R³, де щонайменше один із R³ та R³ не є воднем, але замісник вибраний з групи, яку складають нерозгалужений або розгалужений C₄-C₁₈-алкіл, арил-C₁-C₁₈-алкіл, гетероарил-C₂-C₁₈-алкіл, C₁-C₁₄-алкіл, заміщений C₃-C₁₂-циклоалкілом або -біцикло- чи -трициклоалкілом, та де згаданий алкільний ланцюг може містити 1-3 атоми O або S.

Відповідно до більш конкретного варіанта здійснення, L¹ - -NHR³; де R³ - нерозгалужений або розгалужений C₄-C₁₂-алкіл, відповідно до варіанта,

якому віддається перевага, C_6 - C_{12} -алкіл, факультативно заміщений циклогексильною групою або бензильною групою.

Відповідно до ще більш конкретного варіанта здійснення винаходу, Y є піперидиновою групою



L^1 - $-NHR^3$; де R^3 - нерозгалужений або розгалужений C_4 - C_{12} -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, C_8 - C_{12} -алкіл або бензил.

До конкретних прикладів сполук формули I належать нижчеперелічені сполуки:

4-хлор-N-[5-(піперазин-1-сульфоніл)-тіофен-2-іл-метил]-бензамід;

4-хлор-N-{5-[4-(3-трифторметансульфоніл-феніламіно)-піперидин-1-сульфоніл]-тіофен-2-ілметил}-бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метилбензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(4-трифторметил)феніл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-нітрофеніл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-фуриліл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(4-гідроксифеніл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-оксо-2-піролідин-1-ілетил)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-тієн-2-ілетил)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(3,5-диметоксифеніл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(циклогексилметил)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

N-({5-[(4-бензилпіперазин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил-4-хлорбензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-фенілетил)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-ціанофеніл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(3-піперидин-1-ілпропіл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(4-хлор-2-нітрофеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(6-метилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

N-({5-[(4-бензоїлпіперидин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил-4-хлорбензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

N-({5-[(4-бензилпіперидин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил-4-хлорбензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-оксо-1-феніл-1,3,8-триазаспіро[4.5]дец-8-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2-(метиланіліно)-2-оксоетил)піперазин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-гідрокси(дифеніл)метил)піперидин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(3-ціанопіразин-2-іл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(5-нітропіридин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(3-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-іл)сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

метил-5-{4-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил}тієн-2-іл)сульфоніл}піперазин-1-іл}-7-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-3-карбоксилат;

етил-2-{4-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил}тієн-2-іл)сульфоніл}піперазин-1-іл}-5-ціано-6-метилнікотин;

4-хлор-N-({5-[(4-[5-ціано-4,6-біс(диметиламіно)піридин-2-іл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

4-хлор-N-({5-[(4-[6-метил-2-(трифторметил)хінолін-4-іл)піперазин-1-іл]сульфоніл}тієн-2-іл)метил}бензамід;

трет-бутил-4-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил}тієн-2-іл)сульфоніл}піперазин-1-карбоксилат;

2-{4-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил}тієн-2-іл)сульфоніл}піперазин-1-іл}-8-етил-5-оксо-5,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота;

7-{4-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил}тієн-2-іл)сульфоніл}піперазин-1-іл}-1-етил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-3-карбонова кислота;

7-{4-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил}тієн-2-іл)сульфоніл}піперазин-1-іл}-1-етил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота;

4-хлор-N-[(5-[(4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-[(2E)-3-фенілпроп-2-еніл]піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(3-фенілпропіл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(3,4,5-триметоксифеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-[(5-[(4-(4-отрет-бутилбензил)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(2-гідроксифеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 трет-бутил-1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]тієн-2-іл)сульфоніл]піперидин-4-ілкарбамат;
 4-хлор-N-[(5-[(4-фенілпіперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-(піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(1-нафтил)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(3,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(3-(трифторметил)феніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(3-гідрокси-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-[(5-[(1R,4R)-5-бензил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 N-[(5-[(4-(бензилокси)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(2-хлордибензо[*b,f*][1,4]оксазепін-11-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-(4-хлорфеніл)-2-(5-[(4-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)ацетамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-[(5-[(4-(4-ацетилфеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(3-метоксифеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-[(5-[(4-бензил-4-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 N-[(5-[(4-(2-трет-бутил-1H-індол-5-іл)аміно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[(фенілацетил)аміно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(тетрагідрофуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(6-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-[(5-[(4-(2H-1,2,3-бензотриазол-2-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(4-хлорбензоїл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-феноксипіперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-[(5-[(4-бензил(метил)аміно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(2,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(5-тієн-2-іл-1H-піразол-3-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(2,3,4,5,6-пентаметилбензоїл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(фенілацетил)-1,4-діазепан-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-[5-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-3-іл]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-[(5-[(4-анілінопіперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(3-феніл-1,2,4-тіадіазол-5-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(2-фенілетил)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-гептилпіперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 4-хлор-N-[(5-[(4-октилпіперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-4-хлорбензамід;
 2-(5-[(4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)-N-(4-хлорфеніл)ацетамід;
 2-[1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]тієн-2-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-2H-1,2,3-бензотриазол-5-карбонова кислота;
 4-хлор-N-[(5-[(4-(5-хлор-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
 метил-1-[1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]тієн-2-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-1H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоксилат;
 метил-1-[1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]тієн-2-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-1H-1,2,3-бензотриазол-6-карбоксилат;
 метил-2-[1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]тієн-2-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-2H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоксилат;

4-хлор-N-([5-([4-[4-(морфолін-4-ісульфоніл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл)тієн-2-іл]метил)бензамід;

4-нітро-N-((5-[(4-{3-
[(трифторметил)сульфоніл]аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
N-((5-[(4-{1H-1,2,3-бензотриазол-1-
іл)піперидин-1-іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-3-
нітробензамід;
4-нітро-N-((5-[(4-{3-
[(трифторметил)сульфоніл]аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
N-((5-[(4-{2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-4-нітробензамід;
N-((5-[(4-{1H-1,2,3-бензотриазол-1-
іл)піперидин-1-іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-4-
нітробензамід;
N-((5-[(4-{1H-1,2,3-бензотриазол-1-
іл)піперидин-1-іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-3-
нітробензамід;
4-нітро-N-((5-[(4-{3-
[(трифторметил)сульфоніл]аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
N-((5-[(4-{2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-4-нітробензамід;
N-((5-[(4-{1H-1,2,3-бензотриазол-1-
іл)піперидин-1-іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-4-
нітробензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{3-метоксіаніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{3-
(трифторметил)аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
N-((5-[(4-{3-(диметиламіно)аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-3-нітробензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{3-
(метилсульфоніл)аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{3-
(метилсульфаніл)аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
N-((5-[(4-{3-(аміноссульфоніл)аніліно)піперидин-
1-іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-3-нітробензамід;
метил-3-[(1-((5-[(3-нітробензоіл)аміно)метил]-
тієн-2-іл)сульфоніл)-піперидин-4-іл]аміно)бензоат;
N-((5-[(4-{3-(амінокарбоніл)аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-3-нітробензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{3-нітроаніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{2-метоксіаніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{2-
(трифторметил)аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{2-нітроаніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
N-((5-[(4-{4-хлораніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-3-нітробензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{4-
(трифторметил)аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
3-нітро-N-((5-[(4-{4-
[(трифторметил)сульфоніл]аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил)бензамід;
N-((5-[(4-{4-(амінокарбоніл)аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-3-нітробензамід;
N-((5-[(4-{3-пропіланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]-3-нітробензамід;

4-нітро-N-[(5-[(4-{3-
[(трифторметил)сульфаніл]аніліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]бензамід;
3-нітро-N-[(5-[(4-{3-нітропіридин-2-
іл]аміно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-
іл]метил]бензамід;
N-[(5-[(4-{2,3-діоксидо-1,3-дигідро-2-бензотієн-
5-іл]аміно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-
іл]метил]-3-нітробензамід;
N-[(5-[(4-{2,3-дигідро-1H-інден-5-
іламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-
3-нітробензамід;
3-нітро-N-[(5-[(4-{2-пропіланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]бензамід;
3-нітро-N-[(5-[(4-{4-пропіланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]бензамід;
N-[(5-[(4-{3-трет-бутиланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-3-нітробензамід;
3-нітро-N-[(5-[(4-{3-(1,3-оксазол-5-
іл)аніліно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-
іл]метил]бензамід;
3-нітро-N-[(5-[(4-{2-фенілетил)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]бензамід;
N-[(5-[(4-{3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-
іл]аміно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-
3-нітробензамід;
N-[(5-[(4-{(1,1'-біфеніл)-3-іламіно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-3-нітробензамід;
N-[(5-[(4-{3-бензиланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-3-нітробензамід;
3-нітро-N-[(5-[(4-{3-(морфолін-4-
іл)сульфоніл]аніліно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-
2-іл]метил]бензамід;
3-нітро-N-[(5-[(4-{3-пропілфеноксипіперидин-
1-іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]бензамід;
4-нітро-N-[(5-[(4-{піримідин-2-
іламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-
іл]метил]бензамід;
N-[(5-[(4-{(3-амінопіридин-2-іл)аміно)піперидин-
1-іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-4-нітробензамід;
4-нітро-N-[(5-[(4-{3-нітропіридин-2-
іл]аміно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-
іл]метил]бензамід;
N-[(5-[(4-{2,3-дигідро-1H-інден-5-
іламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-
4-нітробензамід;
4-нітро-N-[(5-[(4-{2-пропіланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]бензамід;
4-нітро-N-[(5-[(4-{4-пропіланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]бензамід;
N-[(5-[(4-{3-трет-бутиланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-4-нітробензамід;
4-нітро-N-[(5-[(4-{3-(1,3-оксазол-5-
іл)аніліно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-
іл]метил]бензамід;
4-нітро-N-[(5-[(4-{2-фенілетил)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]бензамід;
N-[(5-[(4-{3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-
іл]аміно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-
4-нітробензамід;
N-[(5-[(4-{(1,1'-біфеніл)-3-іламіно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-4-нітробензамід;
N-[(5-[(4-{3-бензиланіліно)піперидин-1-
іл]сульфоніл]тієн-2-іл]метил]-4-нітробензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-(2-пропіланіліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-(4-пропіланіліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-(3-трет-бутиланіліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

N-[(5-[(4-[(3-хлор-5-(трифторметил)тридин-2-іл)аміно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-[(1,1'-біфеніл]-3-іламіно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-(3-пропілфенокси)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-(2-фенілетил)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-(3-бензиланіліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-(3-фенілпропіл)піперазин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-(3-циклогексил-4-гідроксіаніліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

N-[(5-[(4-(3-(бутиламіно)сульфоніл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

N-[(5-[(4-(3-етиланіліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іламіно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-5-нітро-1H-піразол-3-карбоксамід;

N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3,4-дигідроксибензамід;

N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]піридин-2-карбоксамід;

N-[(5-[(4-(гексилокси)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

N-[(5-[(4-(гептаноїл)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-(3-пропіланіліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-(3-хлораніліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-(3-метоксіаніліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(трифторметил)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(диметиламіно)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(метилсульфоніл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(метилсульфаніл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-[3-(аміноссульфоніл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]-4-хлорбензамід;

метил-3-[(1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]-2-фурил)сульфоніл]піперидин-4-іл)аміно]бензоат;

3-[(1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]-2-фурил)сульфоніл]піперидин-4-іл)аміно]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[3-нітроаніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-(2-метоксіаніліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[2-(трифторметил)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[2-нітроаніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-(4-хлораніліно)піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[4-(трифторметил)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[4-(трифторметил)сульфоніл]аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-[4-(амінокарбоніл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]-4-хлорбензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[4-(1,3-дитіолан-2-іл)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-[3-(аміно(іміно)метил)аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]-4-хлорбензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(трифторметил)сульфоніл]аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

N-[(5-[(4-анілінопіперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]-4-хлорбензамід;

4-нітро-N-[(5-[(4-[3-(трифторметил)сульфаніл]аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-фурил)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(3-[3-(трифторметил)сульфоніл]аніліно)піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(трифторметил)сульфоніл]аніліно)азепан-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;

5-[(3-метоксибензоїл)аміно]метил]-2-[(4-[3-(трифторметил)сульфоніл]аніліно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тіофен-3-карбонова кислота;

5-[(3-метоксибензоїл)аміно]метил]-2-[(4-(октиламіно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тіофен-3-карбонова кислота;

N-(2-гідроксіетил)-5-[(3-метоксибензоїл)аміно]метил]-2-[(4-[3-

3-метокси-N-{{5-({4-[(2-піридин-2-ілетил)аміно]азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-[(2-піперидин-1-ілетил)аміно]азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
N-{{5-({4-[(2-етилгексил)аміно]азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}-3-метоксибензамід;
N-{{5-({4-([3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно)азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}-3-метоксибензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-(гептиламіно)азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-(октиламіно)азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-(пентиламіно)азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
N-{{5-({4-(бутиламіно)азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}-4-хлорбензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-(додециламіно)азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-[(2-циклогексилетил)аміно]азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
N-{{5-({4-[(1R,2R,4S)-біцикло[2.2.1]гепт-2-іламіно]азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}-4-хлорбензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-[(2-пропоксіетил)аміно]азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-[(2-етилгексил)аміно]азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-(гексиламіно)азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
N-{{5-({4-(гексиламіно)азепан-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}-3-метоксибензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-[(2-3-(трифторметил)феніл]етил)аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-[(2-(4-метилфеніл)етил)аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-[(1S,2R)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-[(1-нафтилметил)аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-[(2-фенілпропіл)аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
N-{{5-({4-[(2-(4-гідроксифеніл)етил)аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}-3-метоксибензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-[(3-фенілпропіл)аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
N-{{5-({4-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}-3-метоксибензамід;
N-{{5-({4-[(2-гідроксіетил)аміно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}-3-метоксибензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-(ноніламіно)піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-(дециламіно]піперидин-1-іл}сульфоніл)тієн-2-іл}метил}бензамід;

3-метокси-N-[(5-[(4-(етиламіно)піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
N-[(5-[(4-[(2-[1,1'-біфеніл]-4-ілетил)аміно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
N-[(5-[(4-[(1,1'-біфеніл]-3-ілметил)аміно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
3-метокси-N-[(5-[(4-[(2-тієн-2-ілетил)аміно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
3-метокси-N-[(5-[(4-[(4-[(трифторметил)сульфоніл]бензил)аміно]-піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
3-метокси-N-[(5-[(4-[(хінолін-4-ілметил)аміно]піперидин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
N-[(5-[(4-[(1,1'-біфеніл]-4-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)сульфоніл]-2-тієніл]метил]-3-метоксибензамід;
4-хлор-N-[(5-[(4-[(2-[(трифторметил)сульфоніл]аміно)етил)аміно]-1-піперидиніл)сульфоніл]-2-тієніл]метил]бензамід;
4-хлор-N-[(5-[(4-(пропіламіно)-1-піперидиніл)сульфоніл]-2-тієніл)метил]бензамід;
4-хлор-N-[(5-[(4-[(4-[(трифторметил)сульфоніл]бензил)аміно]-1-піперидиніл)сульфоніл]-2-тієніл)метил]бензамід;
4-хлор-N-[(5-[(4-[(3,4-дигідроксибензил)аміно]-1-піперидиніл)сульфоніл]-2-тієніл]метил]бензамід;
метил-[[1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]-2-тієніл)сульфоніл]-4-піперидиніл](гексил)аміно]ацетат;
трет-бутил-[[1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]-2-тієніл)сульфоніл]-4-піперидиніл](гексил)аміно]ацетат;
[[1-[(5-[(4-хлорбензоїл)аміно]метил]-2-тієніл)сульфоніл]-4-піперидиніл](гексил)аміно]оцтова кислота;
N-[(5-[(3-(гептиламіно)піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
3-метокси-N-[(5-[(3-(октиламіно)піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
3-метокси-N-[(5-[(3-(пентиламіно)піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
N-[(5-[(3-(бутиламіно)піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
N-[(5-[(3-(додециламіно)піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
N-[(5-[(3-[(2-циклогексилетил)аміно]піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
N-[(5-[(3-[(1R)-1-циклогексилетил]аміно]піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
N-[(5-[(3-[(1R,2R,4S)-біцикло[2.2.1]гепт-2-іламіно]піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
3-метокси-N-[(5-[(3-[(2-пропоксиетил)аміно]піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід;
N-[(5-[(3-[(циклогексилметил)аміно]піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;
N-[(5-[(3-[(1-адамантилметил)аміно]піролідин-1-іл)сульфоніл]тієн-2-іл)метил]-3-метоксибензамід;

N-{{5-({4-([2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}-3-метоксibenзамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([4-пропілбензил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([4- (трифторметокси)бензил]аміно)-1-піперидиніл-сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([4- (дифторметокси)бензил]аміно)-1-піперидиніл-сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([4-пропоксибензил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
N-{{5-({4-([4-бутоксibenзил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}-4-хлорбензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([4-хінолінілметил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
N-{{5-({4-([4-трет-бутилбензил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}-4-хлорбензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([4-феноксибензил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([4- (трифторметил)сульфаніл}бензил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([4- (трифторметил)бензил]аміно)-1-піперидиніл-сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-([2- (трифторметил)бензил]аміно)-1-піперидиніл-сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-([6- (трифторметил)-3-піридиніл}метил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
N-{{5-({4- (бензиламіно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}-3-метоксибензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-([1-4- (трифторметил)феніл]пропіл]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
3-метокси-N-{{5-({4-([1-метил-1-4- (трифторметил)феніл]етил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([1-4- (трифторметил)феніл]етил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-({4-([1-метил-1-4- (трифторметил)феніл]етил]аміно)-1-піперидиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-([2-([4- (трифторметил)бензил]аміно)метил]-1-піролідиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-([3-([4- (трифторметил)бензил]аміно)метил]-піролідиніл}сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-([3-([4- (трифторметил)бензил]аміно)-1-піперидиніл-сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-([3-([3-([4- (трифторметил)бензил]аміно)-1-піролідиніл-сульфоніл)-2-тієніл}метил}бензамід;

4-хлор-N-{{5-{{(3R)-3-
[(гексиламіно)метил]піролідиніл}сульфоніл}-2-
тієніл}метил}бензамід;
4-хлор-N-{{5-{{3-{{4-
(трифторметил)бензил}аміно}метил)-1-
піперидиніл}сульфоніл}-2-тієніл}метил}бензамід;
2-оксо-N-{{5-{{4-{{4-
(трифторметил)бензил}аміно)-1-піперидиніл}-
сульфоніл}-2-тієніл}метил)-1,2-дигідро-3-
піридинкарбоксамід;
N-{{5-{{4-{{(гексиламіно)-1-
піперидиніл}сульфоніл}-2-тієніл}метил}-2-оксо-1,2-
дигідро-3-піридинкарбоксамід;
N-{{5-{{4-{{(гексиламіно)-1-
піперидиніл}сульфоніл}-2-тієніл}метил}-2-
гідроксибензамід;
2-гідрокси-N-{{5-{{4-{{4-
(трифторметил)бензил}аміно)-1-
піперидиніл}сульфоніл}-2-тієніл}метил}бензамід;
N-{{5-{{4-{{(гексиламіно)-1-
піперидиніл}сульфоніл}-2-тієніл}метил}-2-
тіоксо-1,2-дигідро-3-піридинкарбоксамід;
2-тіоксо-N-{{5-{{4-{{4-
(трифторметил)бензил}аміно)-1-піперидиніл}-
сульфоніл}-2-тієніл}метил)-1,2-дигідро-3-
піридинкарбоксамід;
N-{{5-{{4-{{(бутиламіно)-1-
піперидиніл}сульфоніл}-2-тієніл}метил}-2-оксо-1,2-
дигідро-3-піридинкарбоксамід;
N-{{5-{{4-{{етил}4-
(трифторметил)бензил}аміно)-1-піперидиніл}-
сульфоніл}-2-тієніл}метил}-3-метоксибензамід;
4-хлор-N-{{5-{{4-{{іміно}4-
(трифторметил)феніл}метил}аміно)-1-
піперидиніл}сульфоніл}-2-тієніл}метил}бензамід;
1-{{5-{{4-хлорбензоїл}аміно}метил}-2-
тієніл}сульфоніл}-4-{{(гексиламіно)пролін};
етил-2-{{4-{{(гексиламіно)піперидин-1-
іл}сульфоніл}-5-{{3-
метоксибензоїл}аміно}метил}тіофен-3-
карбоксилат;
N-{{5-{{4-{{(гексиламіно)піперидин-1-
іл}сульфоніл}-4-{{триметилсиліл}-тієн-2-іл}метил}-3-
метоксибензамід;
N-{{5-{{4-{{(гексиламіно)піперидин-1-
іл}сульфоніл}-4-{{гідрокси(феніл)-метил}тієн-2-
іл}метил}-3-метоксибензамід;
етилловий складний ефір 5-{{3-метокси-
бензоїламіно}-метил}-2-{{4-{{4-трифторметил-
бензиламіно)-піперидин-1-сульфоніл}-тіофен-3-
карбонової кислоти;
N-{{4-хлор-5-{{4-{{(гексиламіно)піперидин-1-
іл}сульфоніл}тієн-2-іл}метил}-3-метоксибензамід.
Сполуки формули (II) можуть бути одержані
способами, описаними у будь-якому з документів
WO 01/23378, WO 02/28856 та WO 02/26733.
Циклоспорини є наявними на ринку сполуками
та можуть бути одержані будь-яким зі способів,
описаних у вищезгаданих патентах.
Наявним на ринку циклоспорином є
"Sandimmun Neoral" фірми Novartis (Циклоспорин
А) або "Ciclosol" фірми Ecosol (також Циклоспорин
А). Вони випускаються у продаж у формі капсул по
10 мг, 25 мг, 50 мг та 100 мг, а також концентратів
інфузійних препаратів для застосування як імунно-

депресанти, наприклад, у трансплантаційній ме-
дицині.

Композиції за цим винаходом виявляють під-
вищену активність у порівнянні з композиціями, що
містять тільки інгібітори JNK або тільки циклоспо-
рин. Насправді, виявлено, що активність інгібіторів
JNK при лікуванні запальних або автоімунних роз-
ладів, ішемії, нейронних розладів, серцево-
судинних захворювань або онкологічних захворю-
вань можна підвищити (посилити) шляхом комбі-
нування з циклоспорином, особливо для пацієнтів-
людей.

До таких розладів нейронної системи нале-
жать, наприклад, нейродегенеративні захворю-
вання, наприклад, хвороба Альцгеймера, хорея
Гентінгтона, хвороба Паркінсона, захворювання
сітківки, пошкодження спинного мозку, розсіяний
склероз, травми голови, епілепсія та епілептичні
напади, ішемічні та геморагічні інсульти.

До розладів імунної системи належать, напри-
клад, астма, відторгнення трансплантатів (при
трансплантації кісткового мозку, при реакції «тран-
сплантат проти хазяїна»), запальні процеси, на-
приклад, запальне захворювання кишок (IBD), ро-
злади, пов'язані з ерозією хрящів та кісток,
ревматоїдний артрит, септичний шок, склеродер-
ма, псоріаз, дерматит.

Композиції за цим винаходом можуть застосо-
вуватися при лікуванні онкологічних захворювань,
наприклад, раку молочної залози, раку товстої та
прямої кишки, підшлункової залози, простати, яє-
чок, яєчників, легенів, печінки та нирок.

За іншим варіантом здійснення винаходу, ком-
позиції за цим винаходом можуть застосовуватися
при лікуванні серцево-судинних захворювань, в
тому числі атеросклерозу, рестенозу, інсульту,
ішемії, наприклад, церебральної ішемії, інфаркту
міокарда.

За іншим варіантом здійснення винаходу, ком-
позиції за цим винаходом можуть застосовуватися
при лікуванні різноманітних ішемічних станів, в
тому числі серцевої та ниркової недостатності,
печінкових розладів та реперфузійних пошкоджень
головного мозку.

За іншим варіантом здійснення винаходу, ком-
позиції за цим винаходом можуть застосовуватися
при лікуванні діабету.

Придатна доза циклоспорину (наприклад, Ци-
клоспорину А) становить від 1 мг/кг до 100 мг/кг,
відповідно до варіанта, якому віддається перевага,
5-50 мг/кг, наприклад, 25 мг/кг, або 15 мг/кг, або 10
мг/кг.

Доза інгібітора JNK становить від 10 мг/кг до
100 мг/кг, відповідно до варіанта, якому віддається
перевага, 40-80 мг/кг.

Придатні значення молярного відношення кі-
лькостей циклоспорину та інгібітора JNK станов-
лять від 1:1 до 1:100, або 1:20, або 1:10, або 1:5,
або 1:2 (на користь інгібітора JNK).

Композиції за цим винаходом можуть додатко-
во містити звичайно застосовувані допоміжні ре-
човини, носії, розріджувачі або наповнювачі, що
сприяють застосуванню композицій у твердих фо-
рмах, таких як таблетки або заповнені капсули,
або у рідких формах, таких як розчини, суспензії,
емульсії, еліксири або капсули, заповнені такими

формами (у всіх випадках для перорального застосування), або у формі стерильних розчинів для ін'єкцій для парентерального введення (в тому числі підшкірним шляхом). Такі фармацевтичні композиції та їхні одиничні дозовані форми можуть включати інгредієнти у звичайних співвідношеннях із домішкою або без домішки додаткових активних сполук або речовин, причому одиничні дозовані форми таких композицій можуть містити будь-яку кількість активного інгредієнта, порівнянну з призначеним для застосування діапазоном добових доз.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити в організм пацієнта різноманітними шляхами, в тому числі пероральним, ректальним, черезшкірним, підшкірним, внутрішньовеним, внутрішньом'язовим, внутрішньооболонковим, внутрішньоочеревинним та назальним шляхами. Залежно від визначеного шляху введення, ці сполуки відповідно до варіантів, яким віддається перевага, вводять до складу композицій для ін'єкцій, для місцевого застосування або для перорального застосування. Композиції для перорального застосування можуть мати форму недозованих рідких розчинів або суспензій, або недозованих порошків. У більшості випадків, однак, таким композиціям надають форму дозованих одиниць для полегшення точного дозування. Термін «дозовані одиниці» означає фізично дискретні одиниці, придатні як однорідні разові дози для людей та інших ссавців, причому кожна містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з відповідним фармацевтичним наповнювачем. До типових форм дозованих одиниць належать заздалегідь заповнені ампули або шприци, що містять відміряну кількість рідкої композиції, або пілюлі, таблетки, капсули тощо у випадку твердих композицій. У складі таких композицій похідна сполука бензотіазолу є звичайним неосновним компонентом (від приблизно 0,1% (мас.) до приблизно 50% (мас.) або відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від приблизно 1% (мас.) до приблизно 40% (мас.)), а решту складають різноманітні середовища або носії та технологічні допоміжні речовини, які сприяють виготовленню бажаної дозованої форми.

Рідкі форми, придатні для перорального застосування, можуть включати придатний водний або неводний носій із домішками буферів, суспендувальних та диспергувальних речовин, барвників, ароматизаторів тощо. Тверді форми можуть включати, наприклад, будь-які перелічені нижче інгредієнти або сполуки аналогічної природи: в'язучі, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагантову камедь або желатин; наповнювачі, наприклад, крохмаль або лактозу; розпушувальні речовини, наприклад, альгінову кислоту, примогель (Primogel) або кукурудзяний крохмаль; змащувальну речовину, наприклад, стеарат магнію; ковзну домішку, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, наприклад, сахарозу або сахарин; або смакоароматичну домішку, наприклад, м'яту, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор.

Композиції для ін'єкцій виготовляють у типових випадках на основі стерильного сольового розчину

для ін'єкцій або сольового розчину з фосфатним буфером, або інших носіїв для ін'єкцій, відомих у галузі. Як вказано вище, похідна бензотіазолу формули I або сульфонамід формули (II) разом із циклоспорином у складі таких композицій є звичайно неосновним компонентом, вміст якого часто лежить у межах від 0,05% (мас.) до 10% (мас), а решту складає носій для ін'єкцій тощо.

Вищезазначені компоненти композицій для перорального застосування та для ін'єкцій є лише типовими прикладами. Додаткові матеріали, а також опис технологій та іншу інформацію подано у Частині 5 монографії Ремінгтона (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania), яку включено до цього опису шляхом посилання.

Композиції за цим винаходом можна вводити також у формах із тривалим вивільненням або із систем тривалого вивільнення лікарських речовин. Опис типових матеріалів із тривалим вивільненням можна знайти також у вищезгаданій монографії Remington's Pharmaceutical Sciences.

Приклад 1: Виготовлення лікарських форм

Подані нижче приклади лікарських форм ілюструють типові фармацевтичні композиції за цим винаходом, обсяг якого не обмежується цими прикладами.

Лікарська форма 1 - Таблетки

Інгібітор JNK, наприклад, похідну бензотіазолу формули I, змішують у формі сухого порошку з циклоспорином та сухим желатиновим в'язучим у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Додають незначну кількість стеарату магнію як змащувальну домішку. Суміш формують на таблетувальному пресі у таблетки масою 240-270 мг (80-90 мг активної сполуки бензотіазолу на одну таблетку).

Лікарська форма 2 - Капсули

Інгібітор JNK, наприклад, похідну бензотіазолу формули I, змішують у формі сухого порошку з циклоспорином та з крохмалем як розріджувачем у масовому співвідношенні приблизно 1:1. Суміш фасують у капсули по 250 мг (125 мг активної сполуки бензотіазолу та 25 або 50 мг циклоспоринолу на одну капсулу).

Лікарська форма 3 - Рідина

Інгібітор JNK, наприклад, похідну бензотіазолу формули I, та циклоспорин (1250 мг), сахарозу (1,75 г) та ксантанову камедь (4 мг) змішують у сухому вигляді, пропускають через сито 10 меш за стандартом США (розмір отворів 2,0 мм), після чого змішують із попередньо виготовленим розчином мікрокристалічної целюлози та натрієвої карбоксиметилцелюлози (11:89, 50 мг) у воді. Бензоат натрію (10 мг), ароматизатор та барвник розводять водою і додають при перемішуванні до основного розчину. Потім додають воду до загального об'єму 5 мл.

Лікарська форма 4 - Таблетки

Інгібітор JNK, наприклад, похідну бензотіазолу формули I, змішують у формі сухого порошку з циклоспорином та сухим желатиновим в'язучим у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Додають незначну кількість стеарату магнію як змащувальну домішку. Суміш формують на таблетувальному пресі у таблетки масою 450-900 мг (150-300 мг

активного інгібітора JNK та 25 мг або 50 мг циклоспорину).

Лікарська форма 5 - Розчин для ін'єкцій

Інгібітор JNK, наприклад, похідну бензотіазолу формули I, та циклоспорин розчиняють у стерильному буферованому сольовому розчині для ін'єкцій у концентрації приблизно 5 мг/мл.

Приклад 2: Біологічні випробування

Позитивні властивості композицій за цим винаходом можна продемонструвати, застосовуючи різноманітні випробування *in vivo*. Нижче проілюстровано підвищену нейропротекторну активність таких композицій.

Випробування *in vivo*: Нейропротекторний ефект інгібітора JNK у поєднанні з циклоспорином на моделі глобальної ішемії у хом'яків

Метою описаного нижче випробування є визначення нейропротекторного ефекту випробовуваних композицій *in vivo* на моделі глобальної ішемії у хом'яків.

Випробування виконували, як описано нижче.

Загальна кількість хом'яків (маса тіла 60-80 г; одержаних від фірми Elevage Janvier, Франція) становила 73.

Було сформовано 4 групи по 6-36 тварин у кожній:

- Група 1 (n=36): тваринам вводили (внутрішньоочеревинно, далі *ip*) носій у дозі 10 мг/кг.
- Група 2 (n=6): тваринам вводили (*ip*) циклоспорин у дозі 15 мг/кг.
- Група 3 (n=8): тваринам вводили (*ip*) інгібітор JNK за формулою (I) або (II) у дозі 60 мг/кг або 40 мг/кг.
- Група 4 (n=7-8): тваринам вводили (*ip*) дозу випробовуваної композиції, яка містила 60 мг/кг або 40 мг/кг інгібітора JNK за формулою (I) або (II) спільно з 15 мг/кг циклоспорину.

Методики

Хірургічна підготовка. Хом'яків із масою тіла 60-80 г анестезували 4% ізофлурану (продукт фірми Baxter, Volketswil, Швейцарія) у повітрі, яке подавали за допомогою намордника. Потім анестезію підтримували до кінця операції, застосовуючи 3% ізофлурану. Виділяли обидві сонні артерії та перекривали їх на 5 хв затискачами типу «бульдог».

Гістологічні дослідження. Через 7 діб після початку перекриття тварин умертвляли обезголовлюванням. Мозки заморожували при -20°C у 2-метилбутані, і одержували зрізи товщиною 20 мкм за допомогою заморожувального мікротома (Microm HM 500 OM, Walldorf, Німеччина). Зрізи забарвлювали ацетатом крезилового фіолетового і оцінювали пошкодження гіпокампу за 5-бальною шкалою:

- Бал 0: відсутність втрати нейронів CA1;
- Бал 1: слабе пошкодження CA1 (межі CA1/основа або CA1/CA3);
- Бал 2: втрата нейронів CA1 (<1/2);
- Бал 3: втрата нейронів CA1 (>1/2); та
- Бал 4: повна втрата нейронів CA1 та поширення пошкодження на інші ділянки (CA3, зубчаста звивина, кора). Загальний бал одержували шляхом додавання балів для правої та лівої півкуль.

Результати

Приклад 2a: у цьому прикладі ступінь пошкодження гіпокампу за гістологічною оцінкою для тварин групи 4, де інгібітором JNK був 1,3-бензотіазол-2-іл(2-([2-(3-піридиніл)етил]аміно)-4-піримідиніл)-ацетонітрил (Сполука А) (60 мг/кг, *ip*), зіставлявся з пошкодженням гіпокампу тварин, які одержували носій (Група 1), та тварин, які одержували тільки інгібітор JNK (Група 3): виявлено, що циклоспорин (15 мг/кг, *ip*) підвищує нейропротекторний ефект інгібітора JNK (60 мг/кг, *ip*).

Приклад 2b: у цьому прикладі ступінь пошкодження гіпокампу за гістологічною оцінкою для тварин групи 4, де інгібітором JNK був 4-хлор-N-[(5-([4-(бутиламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл)тієн-2-іл)метил]бензамід-ацетонітрил (Сполука В) (40 мг/кг, *ip*), зіставлявся з пошкодженням гіпокампу тварин, які одержували носій (Група 1), та тварин, які одержували тільки інгібітор JNK (Група 3): виявлено, що циклоспорин (15 мг/кг, *ip*) підвищує нейропротекторний ефект інгібітора JNK (40 мг/кг, *ip*).

В обох прикладах 2a та 2b у тварин Групи 2 (тобто тих, що одержували тільки циклоспорин) не виявлено жодного ефекту, тобто циклоспорин сам по собі не забезпечує покращення гістологічної оцінки.

Таблиця I

Група	Лікування	Інгібітор JNK(мг/кг, <i>ip</i>)	Циклоспорин А (мг/кг, <i>ip</i>)	Гістологічна оцінка, середнє значення±СКВ	n
1	Контроль	0	0	5,8±0,1	36
2	Сполука А	0	15	6,0±0,0	6
3	Сполука А	60	0	3,6±0,8	8
4	Сполука А	60	15	1,3±0,6	8

n=кількість досліджених тварин

Сполука А - 1,3-бензотіазол-2-іл(2-([2-(3-піридиніл)етил]аміно)-4-піримідиніл)ацетонітрил

Таблиця II

Група	Лікування	Інгібітор JNK (мг/кг, ip)	Циклоспорин А (мг/кг, ip)	Гістологічна оцінка, серед- нє значення±СКВ	n
1	Контроль	0	0	5,8±0,1	36
2	Сполука В	0	15	6,0±0,0	6
3	Сполука В	60	0	5,3±0,5	8
4	Сполука В	60	15	2,1±0,6	7

n = кількість досліджених тварин

Сполука В - 4-хлор-N-[(5-[[4-(бутиламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл]тієн-2-іл)метил]бензамід-ацетонітрил.

Посилання

1. Davis Roger J., Signal Transduction by the JNK Group of MAP Kinases. Cell, 2000, 103: 239-252.
2. Gupta S. et al., Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors. The EMBO Journal., 1996, 15(11): 2760-2770.
3. Dumitru Calin D. et al. TNF-alpha induction by LPS is regulated posttranscriptionally via a Tpl2/ERK-dependent pathway. Cell 2000, 103: 1071-1083.
4. Han Z. et al. C-Jun N-terminal kinase is required for metalloproteinase expression and joint destruction in inflammatory arthritis. The Journal of Clinical Investigation 2001, 108 (1):73-81.
5. Nishina H. et al. Impaired CD28-mediated interleukin 2 production and proliferation in stress kinase SAPK/ERK1 kinase (SEK1)/mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MKK4)-deficient T lymphocytes. Journal of Experimental Medicine 1997, 186(6): 941-953.
6. Kempiaak Stephan J. et al. The Jun Kinase Cascade is responsible for activating the CD28 Response element of the IL-2 Promoter: proof of cross-talk with the IκB Kinase Cascade, The Journal of Immunology, 1999, 162: 3176-3187.
7. De la Monte S.M. et al. Oxygen free radical injury is sufficient to cause some Alzheimer-type molecular abnormalities in human CNS neuronal cells. J. Alzheimer's Dis. 2000, 2(3-4): 261-281.
8. Zhu X. Activation and redistribution of c-Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease. Journal of Neurochemistry 2001, 76: 435-441
9. Xu L. et al. Assess the in-vivo activation of signal transduction pathways with Pathdetect® reporting systems, Strategies 2001, 14 (1): 17-19.
10. Guha M. and Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes, Cellular Signalling 2001, 13: 85-94.

11. Hunter J.L. et al. Animal models of acute ischemic stroke: can they predict clinically successful neuroprotective drugs? TIPS 1995, 16:123-128.
12. Block F. Global Ischemia And Behavioural Deficits, Progress in Neurobiology 1999, 58: 279-295.
13. Gerhard S.C. and Boast C.A. Behavioral Neuroscience 1988, 102: 301-303.
14. Betz et al., 1994. Blood-Brain-Cerebrospinal Fluid Barriers. Chapter 32 in Basic Neurochemistry (5th Edition, Eds Siegel, Albers, Agranoff, Molinoff), pp. 681-701.
15. Goldstein and Betz, 1986. The Blood-Brain Barrier. Scientific American, September, 1986, pp. 74-83.
16. Granelli-Piperno, L. Andrus, R.M. Steinman, "Lymphokine and nonlymphokine mRNA levels in stimulated human cells: kinetics, mitogen requirements, and effects of cyclosporin A", J. Exp. Med., Vol. 163, p. 922 (1986).
17. Traber et al., Helv. Chim. Acta, Vol. 60, pp. 1247-1255 (1977).
18. Traber et al., Helv. Chim. Acta, Vol. 65, pp. 1655-1667 (1982).
19. Kobel et al., Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology, Vol. 14, pp. 237-240 (1982).
20. von Wartburg et al., Progress in Allergy, Vol. 38, pp. 28-45 (1986).
21. Wenger, Transpl. Proc, Vol. 15, Suppl. 1, p. 2230 (1983).
22. Wenger, Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 24, p. 77 (1985).
23. Wenger, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. 50, p. 123 (1986).
24. Rich et al., J. Med. Chem., Vol. 29, p. 978 (1986).
25. WO 01/47920.
26. WO 01/23378.
27. WO 02/28856.
28. WO 02/26733.