

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **018067**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2013.05.30**

(21) Номер заявки  
**200870233**

(22) Дата подачи заявки  
**2007.02.07**

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)  
*C07D 285/12* (2006.01)  
*C07C 257/14* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

---

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАДИАЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**


---

(31) **0602335.2**(32) **2006.02.07**(33) **GB**(43) **2009.02.27**(86) **PCT/EP2007/001022**(87) **WO 2007/090617 2007.08.16**

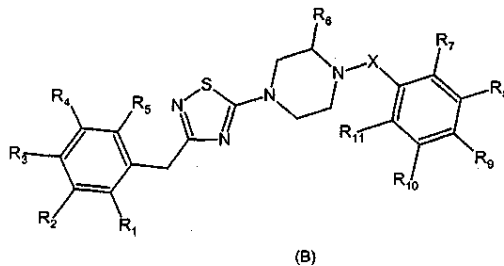
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**НВ РЕМИНД (BE)**

(72) Изобретатель:  
**Гриффиун Герард, Купе Кристель  
Мари Эдит, Дюамель Хейн Роже,  
Вера Стефан, Гомме Эллен, Ван Дамм  
Неле, Ван Дер Аувера Ингрид, Локс  
Марлен, Ван Дорен Том, Декрей Тине  
(BE)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) WO-A-2006002981  
WO-A-2005095368  
WO-A-2005020991  
DATABASE CHEMCATS [Online] Comgenex  
Product list 15 April 2005 (2005-04-15),  
XP002442116 retrieved from STN Database accession  
no. 2022059786 abstract

(57) Настоящее изобретение предусматривает специфические замещенные производные 1,2,4-тиадиазола формулы (B) для применения при лечении  $\alpha$ -синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона, диффузионная болезнь телец Леви, травматическое повреждение мозга, боковой амиотрофический склероз, болезнь Неймана-Пикка, синдром Галлервордена-Спатца, синдром Дауна, нейроаксональная дистрофия, множественная системная атрофия и болезнь Альцгеймера.



**018067 B1**

**018067 B1**

Данное изобретение относится к новым производным тиадиазола, полезным для лечения некоторых неврологических расстройств, характеризующихся цитотоксическим амилоидогенезисом  $\alpha$ -синуклеина. Изобретение, кроме того, относится к способам лечения или профилактики таких неврологических расстройств путем введения фармацевтических композиций, содержащих одно или несколько производных тиадиазола в количестве, которое ослабляет или предотвращает цитотоксические свойства  $\alpha$ -синуклеина. Изобретение далее относится к способам получения новых производных тиадиазола, а также определенных классов промежуточных соединений, используемых в таких способах получения.

$\alpha$ -Синуклеин представляет собой нейронный белок, который первоначально связывали с нейронной пластичностью в процессе изучения пения зебровой амандины. Несмотря на то, что его роль на молекулярном уровне в настоящее время в значительной степени неясна, по-видимому, он имеет липидный бислой (или мембрану) с вязкими свойствами, важными для защиты надлежащего транспорта везикул, содержащих нейромедиатор, в аксональные концы нейрона, обеспечивая, по всей видимости, правильную передачу сигнала в синапс. Отдельно от его физиологической роли в клетках мозга человеческий  $\alpha$ -синуклеин также обладает патологическими свойствами, которые лежат в основе множества нейродегенеративных заболеваний, включающих болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, травматическое повреждение мозга, боковой амиотрофический склероз, болезнь Ниманна-Пика, синдром Галлервордена-Спатца, синдром Дауна, нейроаксональную дистрофию, множественную системную атрофию и болезнь Альцгеймера. Такие неврологические расстройства характеризуются присутствием нерастворимых полимеров или агрегатов  $\beta$ -синуклеина, обычно находящихся внутри нервных клеток, хотя в случае болезни Альцгеймера,  $\alpha$ -синуклеин (или его протеолитический фрагмент) создает неамилоидный компонент межклеточных амилоидных  $\beta$ -бляшек. Широко распространено мнение, что амилоидогенные свойства  $\alpha$ -синуклеина разрушают клеточную целостность, что приводит к дисфункционированию или смерти пораженных нейронов в результате когнитивного и/или двигательного прогрессирующего заболевания, как было обнаружено у пациентов с такими заболеваниями. Агрегация  $\alpha$ -синуклеина в настоящее время очень плохо определяется, но создает наиболее возможный многоступенчатый процесс, в котором самополимеризация  $\alpha$ -синуклеина в нерастворимые агрегаты предшествует образованию растворимых протофибриллов мономеров  $\alpha$ -синуклеина.

Самоассоциация может быть инициирована путем образования альтернативной конформации мономеров  $\alpha$ -синуклеина с высокой предрасположенностью к полимеризации. Некоторые исследования, в которых использовались нейронные клеточные линии или цельные клетки животных, показывают, что образование реактивной формы кислорода (в дальнейшем используется аббревиатура ROS) проявляет стимулирование токсичного амилоидогенезиса  $\alpha$ -синуклеина. Например, паракват (агент, стимулирующий образование ROS внутри клетки) был признан в качестве инициатора агрегации  $\alpha$ -синуклеина. Подобным образом, как у животных, подверженных воздействию параквата, как полагают, стимулируется образование включений синуклеина и, следовательно, нейродегенерация, в особенности дофаминэргических нейронов у людей. Дофаминэргические нейроны, по-видимому, чувствительны частично, поскольку конкурентный метаболизм дофамина может, с одной стороны, вносить значительный вклад в окислительную стрессовую нагрузку, но может, с другой стороны, приводить к кинетической стабилизации высокотоксичных протофибриллярных форм  $\alpha$ -синуклеина дофамином (или его метаболитическими производными). Болезнь Паркинсона характеризуется потерей селективности дофаминэргических клеток substantia nigra, и поэтому воздействие на животных (или клетки нейронов) паракватом в общем широкораспространенная экспериментальная модель для исследования синуклеинопатий, в частности болезни Паркинсона.

Отдельно от ROS, мутации в кодирующей области гена  $\alpha$ -синуклеина также были идентифицированы в качестве стимуляторов самополимеризации, что приводит к ранним проявлениям заболевания, как было обнаружено у группы людей, страдающих такими мутациями. Наконец, увеличенная экспрессия  $\alpha$ -синуклеина также промотирует ранние проявления заболеваний, как подтверждено, путем дупликации или трипликации гена  $\alpha$ -синуклеина в геноме некоторых индивидов. Молекулярный механизм, посредством которого самоорганизация  $\alpha$ -синуклеина запускает клеточную дегенерацию, в настоящее время почти неизвестен. Хотя было сделано предположение, что нерастворимые агрегаты затрагивают клеточную сохранность, недавно было предложено, что растворимые протофибриллярные полупродукты процессов агрегации частично токсичны для клетки в противоположность "созревшим" нерастворимым фибриллам, которые могут быть инертными конечными продуктами или могут даже служить, с другой стороны, цитозащитными резервуарами вредных растворимых соединений. Терапевтические попытки ингибировать образование нерастворимых агрегатов могут быть по этой причине принципиально опасными, возможно в равной степени промотирующими прогресс заболевания.

В то время как идентификация патологических мутаций  $\alpha$ -синуклеина определенно выявляет причинный фактор широкого распространения нейродегенеративных расстройств, способы лечения, обеспечивающие супрессию токсичности  $\alpha$ -синуклеинового амилоидогенезиса, в настоящее время недоступны. Существуют только симптоматические способы лечения болезни Паркинсона, при которых стремление,

например, к возрастанию уровня дофамина, надлежащим образом восполняют его низкий уровень вследствие вырождения дофаминэргических нейронов, например путем введения или ингибиторов L-DOPA, или блокаторов дофамина. Несмотря на то, что такие способы лечения подавляют симптомы заболевания в некоторой степени, они только временно эффективны и, конечно, не уменьшают продолжающейся дегенерации нейронов.

Таким образом, имеется необходимость в данной области в разработке новых лекарственных средств для терапевтического лечения, которое направлено на лежащую в основе молекулярного механизма функциональную патологию  $\alpha$ -синуклеина для снижения гибели клетки и/или дегенерации.

В WO 99/51584 раскрыты 5-пиперазинил-1,2,4-тиадиазолы в качестве ингибиторов протонного насоса  $H^+/K^+$ -АТФазы и поэтому полезных в лечении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако эти соединения не предполагалось использовать для лечения нейродегенеративных расстройств.

Данное изобретение относится к классу производных 1,2,4-тиадиазола, которые показали эффективное противодействие или ингибирование токсических свойств  $\alpha$ -синуклеина. Введение таких соединений пациентам, страдающим от нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся токсичным амилоидогенезисом  $\alpha$ -синуклеина, поскольку составляет эффективный терапевтический и/или профилактический способ лечения.

В соответствии с первым аспектом данное изобретение обеспечивает класс новых производных 1,2,4-тиадиазолов, имеющих структурную формулу п.1, которые способны ингибировать или значительно уменьшать провоцированное  $\alpha$ -синуклеином нарушение целостности нейронных клеток, согласно п.1. В соответствии со вторым аспектом данное изобретение также обеспечивает применение производных 1,2,4-тиадиазолов, имеющих структурную формулу п.1 в качестве лекарственных средств, более предпочтительно для применения при лечении  $\alpha$ -синуклеинопатий по пп.11 и 12. В соответствии с данным аспектом изобретение также предусматривает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество одного или нескольких производных 1,2,4-тиадиазола по пп.1, 2-8 и 10, при этом указанные композиции полезны для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных  $\alpha$ -синуклеинопатией, таких как, но не ограничиваясь ими, болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, множественная системная атрофия и болезнь Альцгеймера. Соответственно, данное изобретение также относится к применению производных 1,2,4-тиадиазола настоящего изобретения в производстве лекарственных средств для лечения и/или профилактики  $\alpha$ -синуклеинопатий, таких как, но не ограничиваясь ими, болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, множественная системная атрофия и болезнь Альцгеймера. В третьем аспекте данное изобретение предусматривает способы получения таких новых производных 1,2,4-тиадиазола в ограниченное число стадий с использованием в качестве исходных материалов коммерчески доступных соединений или их легкополучаемых аналогов.

Как использовано в данном описании в отношении замещающей группы, и если не указано иное, термин " $C_{1-4}$ алкил" означает линейную и разветвленную цепь ациклических углеводородных одновалентных групп, имеющих от 1 до 4 атомов углерода, таких как, например, метил, этил, пропил, н-бутил, 1-метилэтил (изопропил), 2-метилпропил (изобутил) и 1,1-диметилэтил (трет-бутил). Аналогично, " $C_{1-6}$ алкил" относится к таким радикалам, которые имеют от 1 до 6 атомов углерода, включающим 2-метилбутил, н-пентил, диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил и тому подобное.

Как использовано в данном описании в отношении связывающей группы и если не указано иное, термин " $C_{1-6}$ алкилен" означает двухвалентный углеводородный радикал, соответствующий определенному выше  $C_{1-6}$ алкилу, такой как метилен, бис(метилен), трис(метилен), тетраметилен, гексаметилен и подобные.

Как использовано в данном описании в отношении замещающей группы и если не указано иное, термин " $C_{3-8}$ циклоалкил" означает моно- или полициклическую насыщенную одновалентную углеводородную группу, имеющую от 3 до 6 атомов углерода, такую как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное.

Как использовано в данном описании в отношении замещающей группы и если не указано иное, термин "арил" означает любую моно- или полициклическую ароматическую одновалентную группу, имеющую от 6 до 30 атомов углерода, такую как, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, антраценил, фенатраценил, флоурантенил, хризенил, пиренил, бифенилил, трифенил, пиценил, инденил, бифенил, индаценил, бензоциклобутенил, бензоциклооктенил и подобные, включая конденсированные бензо- $C_{1-4}$ циклоалкильные группы, такие как, например, инданил, тетрагидронафтил, флоуренил и подобные, все указанные радикалы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, amino, трифторметил, гидроксил, сульфгидрил и нитро, такие как, например, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-цианофенил, 2,6-дихлорфенил, 2-фторфенил, 3-хлорфенил, 3,5-дихлорфенил и подобные.

Как использовано в данном описании в отношении замещающей группы и если не указано иное, термины " $C_{1-4}$ алкокси", " $C_{1-6}$ алкокси" и "арилокси" относятся к заместителям, в которых атом углерода  $C_{1-4}$ алкильной, соответственно,  $C_{1-6}$ алкильной или арильной группы (каждая из которых является такой, как определено выше) связан с атомом кислорода посредством простой связи, таким так, но не ограни-

чиваясь ими, метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси, изопропокси, втор-бутокси, трет-бутокси, изопентокси, фенокси и подобные.

Как использовано в данном описании и если не указано иное, термин "стереоизомер" относится ко всем возможным различным изомерам, а также к конформационным формам, которыми соединения структурной формулы (A) могут обладать, в частности, ко всем возможным стереохимически и конформационно изомерным формам, всем диастереомерам, энантиомерам и/или конформерам основной молекулярной структуры. Некоторые соединения могут существовать в различных таутомерных формах, все из которых включены в объем настоящего изобретения.

Как использовано в данном описании и если не указано иное, термин "энантиомер" означает каждую индивидуальную оптически активную форму соединений изобретения, имеющую оптическую чистоту или энантиомерный избыток (как определено методами, общепринятыми в данной области) по меньшей мере 80% (т.е. по меньшей мере 90% одного энантиомера и по меньшей мере 10% другого энантиомера), предпочтительно по меньшей мере 90% и более предпочтительно по меньшей мере 98%.

Как использовано в данном описании и если не указано иное, термин "сольват" включает любую комбинацию, которая может быть образована производным настоящего изобретения с подходящим неорганическим растворителем (например, гидраты) или органическим растворителем, такими как, но не ограничиваясь ими, спирты, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, нитрилы и т.п.

Термин " $\alpha$ -синуклеинопатия", как использовано в данном описании, если не указано иное, относится к заболеванию, характеризующемуся присутствием патологических отложений нерастворимых полимеров  $\alpha$ -синуклеина или агрегатов внутриклеточно и/или межклеточно. Такие заболевания включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, травматическое повреждение мозга, боковой амиотрофический склероз, болезнь Нэймана-Пикка, синдром Галлервордена-Спатца, синдром Дауна, нейроаксональную дистрофию, множественную системную атрофию и болезнь Альцгеймера.

Как использовано в данном описании, термин "болезнь Паркинсона" относится к хроническому прогрессирующему неврологическому заболеванию, характеризующемуся нейродегенерацией, особенно дегенерацией дофаминэргических нейронов. Симптомы включают наклоненную вперед осанку, тремор в покое, слабость неподвижных мышц, шаркающую походку, речевые недостатки, затрудненное движение и возможные медленные умственные процессы и слабоумие.

Термин "нейрозащитный" агент, как использовано в данном описании, относится к лекарственным средствам или химическим агентам, предназначенным для профилактики нейродегенерации, включая лекарственные средства, которые медленно понижают или останавливают процесс дегенерации нейронов.

Данное изобретение относится в первом аспекте к группе новых производных 1,2,4-тиадиазола, которые обладают подходящими биологическими свойствами, такими как ингибирующий эффект опосредованной  $\alpha$ -синуклеином токсичности. Основываясь на такой ингибирующей активности, и тот факт, что такие соединения не токсичны для нервных клеток, данные соединения полезны для профилактики и/или лечения  $\alpha$ -синуклеинопатий. В общем представлении, класс новых производных 1,2,4-тиадиазола настоящего изобретения может быть представлен структурной формулой (A) п.1 формулы изобретения, включая их стереоизомеры, сольваты и соли. Этот обширный класс может быть подразделен на несколько подклассов, в которых каждый заместитель  $R_1$ - $R_{13}$ , двухвалентная группа (A') и связывающая часть X могут быть определены в более узкой форме, по усмотрению и независимо от каждой другой. В качестве примера, но не ограничиваясь ими, варианты осуществления таких подклассов определены в пп.2-7 формулы изобретения.

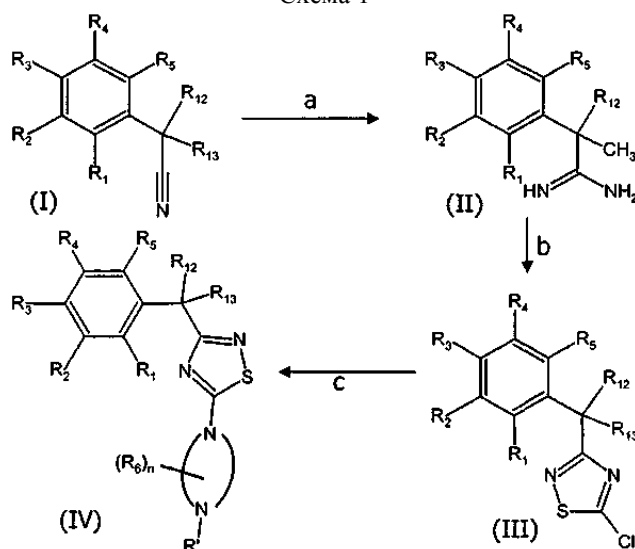
Способность соединений изобретения ингибировать опосредованную  $\alpha$ -синуклеином токсичность основана на их активности в тесте на  $\alpha$ -синуклеиновую цитотоксичность, описанном в разделе примеров данного описания. Обработка мышей ингибиторами митохондриального комплекса I, такими как паракват или МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), является общепринятой и обычно используемой экспериментальной моделью для изучения нейронной дегенерации. Паракват инициирует агрегацию синуклеина, которая предположительно инициирует специфическое угнетение дофаминэргических нейронов и, в конечном счете, ухудшение двигательных функций. Кратко, одно или несколько соединения вводили мышам, получающим паракват, и оценивали проявление двигательной дисфункции, используя устройство с вращающимся стержнем. Задержка или отсутствие появления двигательных затруднений у мышей, подвергнутых обработке соединением (сравнивали с контрольными мышами, подвергнутыми обработке только наполнителем), показали, что соединение(ия) ингибирует(ют) синуклеинзависимую дегенерацию дофаминэргических клеток.

Подвергнутые экспериментальному испытанию соединения считались активными, когда ингибирование  $\alpha$ -синуклеиновой токсичности составляло более чем 25% относительно контроля при концентрации 20 мг/мл или ниже. Ответ на дозирование определяли для всех соединений, проявивших активность (10 геометрических мест точек в дубликате). Хотя фармакологические свойства соединений, раскрываемых в данном изобретении, варьируются в зависимости от структурных изменений, активные соедине-

ния частично имеют  $EC_{50}$  в клетках, подвергнутых анализу на синуклеиновую цитотоксичность, в пределах приблизительно от 0,0001 до 10 мкМ. Основываясь на полученных данных, предусматривается способ лечения и профилактики расстройств или заболеваний, вызванных цитотоксичным внутриклеточным  $\alpha$ -синуклеином. Такой способ включает введение субъекту, страдающему или восприимчивому к таким заболеваниям или расстройствам, эффективного количества одного или нескольких ингибиторов цитотоксичности  $\alpha$ -синуклеина, как определено общей структурной формулой (A) изобретения или их подклассов. Как использовано в данном описании, термин "эффективное количество" означает количество, достаточное для благотворного эффекта или желаемого клинического или биохимического результата. Эффективное количество может быть введено один или более раз. Для целей настоящего изобретения эффективным количеством ингибитора цитотоксичности  $\alpha$ -синуклеина является количество, которое достаточно для уменьшения, улучшения, стабилизации, обращения, снижения темпа или отсрочки прогрессирования болезненного состояния или патологического состояния. В конкретном варианте осуществления изобретения "эффективное количество" определено как количество соединения, способное предотвращать депонирование нерастворимых полимеров  $\alpha$ -синуклеина или агрегатов и/или способное предотвращать цитотоксические эффекты, инициированные агрегацией или полимеризацией  $\alpha$ -синуклеина, и количество, которое в значительной степени сокращает симптомы  $\alpha$ -синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона. Другие формы эффективного количества могут быть использованы для лечения или профилактики ухудшения запоминания или памяти, связанного с болезнью Альцгеймера. Как использовано в данном описании, термины "млекопитающие", "субъект", "пациент" для целей профилактического или терапевтического лечения относятся к любому животному, классифицированному как млекопитающее, включая человека, домашнее и сельскохозяйственное животное, включая, но не ограничиваясь ими, собак, кошек, свиней, лошадей, овец и т.п. Более конкретно млекопитающим является человек.

Различные соединения 1,2,4-тиадиазола данного изобретения могут быть синтезированы эффективным способом в соответствии с методиками, описанными в последующих примерах. Способы включают определенное число стадий и используют в качестве исходных соединений коммерчески доступные или легкополучаемые материалы. Как правило, соединения 1,2,4-тиадиазола, имеющие структурную формулу (A), могут быть синтезированы в соответствии со схемами 1 и 2, описанными ниже.

Схема 1



На стадии (а) схемы 1 производное бензонитрила, имеющие структурную формулу (I), необязательно замещенное в ароматическом кольце и/или в  $\alpha$ -положении к цианогруппе, может быть подвергнуто взаимодействию с аммиаком, давая соответствующий амидин (II).

Прямой синтез амидинов из нитрилов и аммиака может быть значительно облегчен присутствием электроноакцепторных групп в производном бензонитрила (I). Необязательно, эта реакция может быть проведена в присутствии эффективного количества одной или более кислот Льюиса, таких как, но не ограничиваясь ими,  $AlCl_3$  или  $ZnCl_2$ , при температуре в диапазоне от 20 до максимум 150-200°C. Нитрилы или цианиды, которые могут быть использованы на стадии (а), включают, но не ограничиваются ими, 3-хлорбензилцианид, 4-хлорбензилцианид, 2-метилбензилцианид, 3-метилбензилцианид, 4-метилбензилцианид, 4-циано-4-фенилциклогексанон, 4-фторфенилацетонитрил, 4-бромфенилацетонитрил, 2,6-дихлорфенилацетонитрил, 4-нитрофенилацетонитрил, 2-нитрофенилацетонитрил, 2,4-дихлорфенилацетонитрил, бензилцианид, 2-хлорбензилцианид, 3-(трифторметил)фенилацетонитрил, 2-хлор-6-фторфенилацетонитрил, 3,4-дихлорфенилацетонитрил, 2-фторфенилацетонитрил, 3-фторфенилацетонитрил, 2,3,4,5,6-пентафторфенилацетонитрил, 3,4-дифторфенилацетонитрил, 3-бромфенилацетонитрил, 2-хлор-4-фторбензилцианид, 2,4-дифторфенилацетонитрил, 2,5-дифторфенилацетонитрил, 2,6-

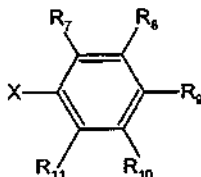
дифторфенилацетонитрил, 4-(трифторметил)фенилацетонитрил, 2-(трифторметил)фенилацетонитрил, 3,5-бис-(трифторметил)фенилацетонитрил, 2,5-диметилфенилацетонитрил, 2-бромфенилацетонитрил, 2,4,6-триметилбензилцианид, 2,3-дихлорфенилацетонитрил, 2-(4-хлор-2-фторфенил)ацетонитрил, 2-(3,5-дифторфенил)ацетонитрил, 3-хлор-5-фторфенилацетонитрил, 4-(трифторметокси)фенилацетонитрил и 4-бром-2-фторбензилцианид, 2,6-дифторфенилацетонитрил, 4-(трифторметил)фенилацетонитрил, 2-(трифторметил)фенилацетонитрил, 3,5-бис-(трифторметил)фенилацетонитрил, 2,5-диметилфенилацетонитрил, 2-бромфенилацетонитрил, 2,4,6-триметилбензилцианид, 2,3-дихлорфенилацетонитрил, 3,4-(метилendioкси)фенилацетонитрил, 1-(4-метоксифенил)-1-циклопентанкарбонитрил, 1-(4-хлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрил, 2-(4-хлор-2-фторфенил)ацетонитрил, 2-(3,5-дифторфенил)ацетонитрил, 2-(4-изобутилфенил)пропаннитрил, 2-[4-[(4-метилбензил)окси]фенил]ацетонитрил, 1-(3-хлорфенил)циклогексанкарбонитрил, 3-хлор-5-фторфенилацетонитрил, 4-(трифторметокси)фенилацетонитрил, 2-фенил-2-пиперидиноацетонитрил, 4-бром-2-фторбензилцианид, 2-(4-хлорфенил)-2-морфолиноацетонитрил, 1-(4-метоксифенил)-1-циклопропанкарбонитрил, 2-(4-аминофенил)-3-[4-(диметиламино)фенил]пропаннитрил и 2-(4-гидроксифенил)-2-морфолиноацетонитрил.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления изобретения исходные материалы выбирают из группы, включающей 4-фторбензилцианид, 4-хлорбензилцианид, 4-метилбензилцианид, 3-метоксibenзилцианид и бензилцианид.

Альтернативно, амидин, имеющий структурную формулу (II), может быть коммерчески доступным, например 2-(2,6-дихлорфенил)этанимидамид в форме его гидрохлорида, и может быть затем использован в качестве исходного сырья 1.

Затем ядро тиазола соединений настоящего изобретения синтезируют на стадии (b) по методике, аналогично описанной в WO 99/51584. Например, амидиновое соединение структурной формулы (II) может быть подвергнуто взаимодействию с  $\text{CCl}_3\text{SCl}$ , образуя соответствующий 3-замещенный, 5-хлортиазол (III) (стадия (b) схемы 1), который затем может быть подвергнут взаимодействию с производным пиперазина, с получением конечного соединения изобретения, имеющего структурную формулу (IV), где

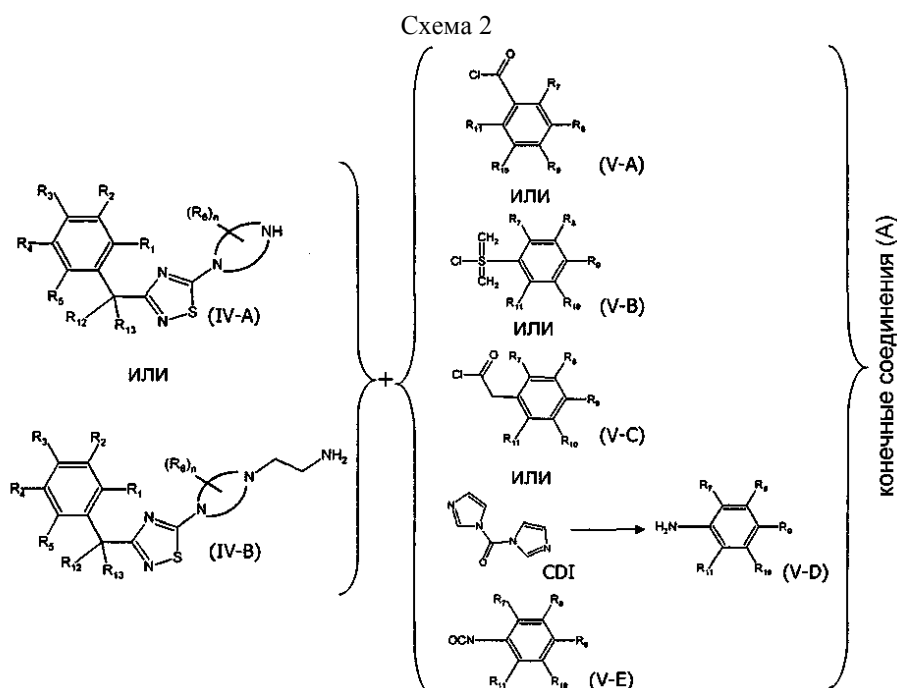
$\text{R}'$  соответствует формуле



(где X, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> являются такими, как определено ниже), и промежуточные соединения, имеющие структурную формулу (IV-A) (т.е. где R' представляет собой H), и промежуточные соединения, имеющие структурную формулу (IV-B) (т.е. где R' представляет собой аминотетил) показаны ниже.

Соединения пиперазина, используемые в реакции замещения на стадии (c), непосредственно дающие соединения данного изобретения, включают, но не ограничиваются ими, 1-(4-нитрофенил)пиперазин, 1-(2-метоксифенил)пиперазин, дигидрохлорид 1-(3-метоксифенил)пиперазина, 1-фенилпиперазин, 1-(3-хлорфенил)пиперазин, 1-(4-хлорфенил)пиперазин, 1-(3,4-дихлорфенил)пиперазин, 1-(2,3-диметилфенил)пиперазин, 1-(2,4-диметилфенил)пиперазин, 1-(2,5-диметилфенил)пиперазин, 1-(3,4-диметилфенил)пиперазин, 1-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин, 2-метил-1-(3-метилфенил)пиперазин, 4-пиперазиноацетонфенон, 1-(4-фторфенил)пиперазин, 1-(2-фторфенил)пиперазин, гидрохлорид 1-(2-метоксифенил)пиперазина, 1-(4-метоксифенил)пиперазин, 1-(3-метилфенил)пиперазин, 1-(2-фторфенил)пиперазин, 1-(3-метилфенил)пиперазин, 1-(4-метоксифенил)-2-метилпиперазин, 1-(2,4-дифтофенил)пиперазин, N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*p*-толил)пиперазин, 1-(4-гидроксифенил)пиперазин, 1-(4-метилфенил)пиперазин, 1-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]пиперазин, 1-(2-гидроксифенил)пиперазин, бензил-3-оксипиперазин-1-карбоксилат, 1-(2-хлорфенил)пиперазин, 1-(2-метилфенил)пиперазин, 1-циннамилпиперазин, транс-1-циннамилпиперазин, 1-(4-фторбензил)пиперазин и 2-метил-4-пиперазинохинолин.

Альтернативно, используя некоторые синтетические пути, другие насыщенные или частично ненасыщенные 5-7-членные гетероциклические кольца, имеющие структурную формулу (A') по меньшей мере с двумя атомами азота в указанном гетероциклическом кольце, такие как, но не ограничиваясь ими, гомопиперазинил, могут быть введены в тиадиазольное ядро. Коммерчески доступные реагенты для таких синтезов, дающие конечные соединения данного изобретения с тиадиазольным ядром, связанным с гомопиперазинильным, включают, но не ограничиваются ими, 1-(4-бром-2-фторбензил)-1,4-дiazепин, 1-(4-бром-2-фторбензил)-1,4-дiazепин, 1-(метилметил)-1,4-дiazепин, 1-(4-бромбензил)-1,4-дiazепин, 6-хлор-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-1,3-бензотиазол, 1-(2-хлор-6-фторбензил)-1,4-дiazепан, 1-(4-фторбензил)-1,4-дiazепан и 5-(1,4-дiazепан-1-ил)-3-фенил-1,2,4-тиадиазол.



На схеме 2 схематически проиллюстрированы способы получения соединений, соответствующих структурной формуле 1, в которых стадия (с) включает две подстадии последовательных реакций. На первой подстадии тиадиазольное соединение, имеющее структурную формулу (III), сначала может быть преобразовано в необязательно  $R_6$ -замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо с менее чем двумя атомами азота в указанном гетероциклическом кольце. Примеры таких гетероциклических соединений для использования на стадии (с) для синтеза подходящих промежуточных соединений включают, но не ограничиваются ими, пиперазин, 2-метилпиперазин (один из двух (R)-(-)-2-метилпиперазин или (S)-(+)-2-метилпиперазин), транс-2,5-диметилпиперазин, гомопиперазин, 1-(2-аминоэтил)пиперазин. По такому пути могут быть получены соединения, проиллюстрированные структурными формулами (IV-A) и (IV-B) на схеме 2.

На второй подстадии реакции в рамках стадии (с) (схема 2) промежуточные соединения, имеющие структурные формулы (IV-A) и (IV-B), могут быть подвергнуты взаимодействию с реагентом, чувствительным к нуклеофильной реакции нетретичной аминогруппы, например NH-группы, присутствующей в соединениях, соответствующих структурной формуле (IV-A), или концевой аминогруппы, присутствующей в соединениях, соответствующих структурной формуле (IV-B). Такие подходящие реагенты включают, но не ограничиваются ими, хлорангидриды карбоновых кислот или сульфонилхлориды или активированные кислоты, такие как ангидриды карбоновых кислот. Специфические хлорангидриды карбоновых кислот для использования в подстадиях указанных реакций включают фенолсульфонилхлорид (как показано в формуле V-B).

Бензоилхлориды (как показано в формуле V-A), подходящие для использования в синтезе соединений данного изобретения, включают, но не ограничиваются ими, бензоилхлорид, п-анизоилхлорид, 2-бромбензоилхлорид, 4-бромбензоилхлорид, 3-хлорбензоилхлорид, пентафторбензоилхлорид, 2-хлорбензоилхлорид, п-толуоилхлорид, 4-хлорбензоилхлорид, 2,4-дихлорбензоилхлорид, 3,4-дихлорбензоилхлорид, 4-нитробензоилхлорид, 4-фторбензоилхлорид, 2-фторбензоилхлорид, о-толуоилхлорид, 4-цианобензоилхлорид, 3-нитробензоилхлорид, 4-трет-бутилбензоилхлорид, 4-бифенилбензоилхлорид, 3,5-диметоксибензоилхлорид, 3-фторбензоилхлорид, 2,6-дихлорбензоилхлорид, 4-бутилбензоилхлорид, 4-гептилбензоилхлорид, 4-гексилбензоилхлорид, 4-гексилоксибензоилхлорид, 4-пентилбензоилхлорид, м-анизоилхлорид, 2,6-дифторбензоилхлорид, 2-нитробензоилхлорид, 4-хлор-3-нитробензоилхлорид, 3,4-дифторбензоилхлорид, 2-йодбензоилхлорид, 1-нафтоилхлорид, о-анизоилхлорид, 2,4-дифторбензоилхлорид, 4-(трифторметил)бензоилхлорид, м-анизоилхлорид, 2,6-дифторбензоилхлорид, 2-нитробензоилхлорид, 4-хлор-3-нитробензоилхлорид, 3,4-дифторбензоилхлорид, 2-йодбензоилхлорид, 1-нафтоилхлорид, о-анизоилхлорид, 2,4-дифторбензоилхлорид, 4-(трифторметил)бензоилхлорид, 3-(хлорметил)бензоилхлорид, 4-(хлорметил)бензоилхлорид, 3-(дихлорметил)бензоилхлорид, 2,3,4,5-тетрафторбензоилхлорид, 2,4,6-трихлорбензоилхлорид, 2,3,4-трифторбензоилхлорид, 2,4,6-трифторбензоилхлорид, 4-бром-2-фторбензоилхлорид, 2,3,5,6-тетрафторбензоилхлорид, 3,5-динитробензоилхлорид, 4-гептилбензоилхлорид, 4-йодбензоилхлорид, 4-октилбензоилхлорид, 4-пентилоксибензоилхлорид, 4-фенилазобензоилхлорид, 4-пропилбензоилхлорид, метил-4-хлоркарбонилбензоат, 3,5-дихлорбензоилхлорид, 3-фтор-4(трифторметил)бензоилхлорид, 2,6-диметоксибензоилхлорид, пиперонилоилхлорид, 2,4-диметоксибензоилхлорид, 3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепин-6-карбонилхлорид, 2,3-

дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбонилхлорид, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбонилхлорид, 1-бензофуран-5-карбонилхлорид, 1,2,3-бензотиадизол-5-карбонилхлорид, 2,1,3-бензотиадизол-5-карбонилхлорид, 6-хинаколинкарбонилхлорид, 4-(2-тиенил)бензоилхлорид, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-карбонилхлорид, 4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)бензоилхлорид, 4-(1Н-пиразол-1-ил)бензоилхлорид, 1-метил-1Н-1,2,3-бензотриазол-5-карбонилхлорид, 1-бензотиофен-5-карбонилхлорид, 2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-карбонилхлорид, 4-[(дипропиламино)сульфонил]бензолкарбонилхлорид, 4-[3-(трифторметил)-1Н-приразол-1-ил]бензоилхлорид, 2-бром-5-метоксибензол-1-карбонилхлорид, 5-бром-2,3,4-триметилбензоилхлорид, 2-хлор-6-фторбензол-1-карбонилхлорид, 2,3-диметилбензол-1-карбонилхлорид, 3,4-диметилбензол-1-карбонилхлорид, 2-хлор-4-фторбензоилхлорид, 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафталенкарбонилхлорид, 2-(4-метоксифенокси)-5-нитробензол-1-карбонилхлорид, 2,3-дифторбензоилхлорид, 2-фтор-5-(трифтометил)бензоилхлорид, 2,3,6-трифторбензоилхлорид, 1-изопропил-1Н-1,2,3-бензотриазол-5-карбонилхлорид, 3-фтор-4-метилбензоилхлорид, 3-(циклопентилокси)-4-метоксибензоилхлорид, 4-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорид, 2,3-дигидро-1-бензофуран-7-карбонилхлорид, 3-(2-метилтиазол-4-ил)бензоилхлорид, 1-изопропил-2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-5-карбонилхлорид, 5-бром-2,3-дигидробензо[b]фурнан-7-карбонилхлорид, 2,4,6-триметилбензоилхлорид, 2-(2-тиенил)бензоилхлорид, 3-цианобензоилхлорид, ацетилсалицилоилхлорид, 3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоилхлорид и 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоилхлорид.

В соответствии с частным вариантом осуществления бензоилхлорид может быть выбран из группы, содержащей 2-фторбензоилхлорид, 4-этилбензоилхлорид, 4-бутилбензоилхлорид, 4-метоксибензоилхлорид, пиперонилоилхлорид, 4-гексилбензоилхлорид, 3-хлорбензоилхлорид, 4-фторбензоилхлорид, п-толуоилхлорид, 3-фторбензоилхлорид, 4-хлорбензоилхлорид, бензоилхлорид, 4-трет-бутилбензоилхлорид, 4-бифенилкарбонилхлорид, о-анизоилхлорид, 1-нафтоилхлорид, 2-нафтоилхлорид, 4-пентилбензоилхлорид, 4-бромбензоилхлорид, 2,4-диметоксибензоилхлорид, 3,5-дихлорбензоилхлорид, 3-бромбензоилхлорид, 2-бромбензоилхлорид, 3-трифторметилбензоилхлорид, 4-трифторметилбензоилхлорид и 2-этилбензоилхлорид.

Многочисленные другие карбонилхлориды известны специалистам в данной области и коммерчески доступны для использования в качестве ацилирующих агентов на стадии реакции, проиллюстрированной на схеме 2. Конкретные карбонилхлориды для использования в способе данного изобретения включают, но не ограничиваются ими, циннамоилхлорид, гидроциннамоилхлорид, 2-пентилбутирилхлорид, фенилацетилхлорид и 4-фторфенилацетилхлорид.

Фенилсульфонилхлориды (структурная формула V-B), подходящие для использования в синтезе соединений данного изобретения, включают, но не ограничиваются ими, 4-фторбензолсульфонилхлорид, 2-мезитилсульфонилхлорид, 4-метоксибензолсульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, пентафторбензолсульфонилхлорид, бензолсульфонилхлорид, 4-бромбензолсульфонилхлорид, N-ацетилсульфанилилхлорид, 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлорид, 2-нафталинсульфонилхлорид, 4-хлорбензолсульфонилхлорид, 3,5-дихлор-2-гидроксибензолсульфонилхлорид, 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорид, пипсилхлорид, 1-нафталинсульфонилхлорид, метил-2-(хлорсульфонил)бензоат, 4-трет-бутилбензолсульфонилхлорид, 3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид, 2-бромбензолсульфонилхлорид, 4-ацетилбензолсульфонилхлорид, 2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид, 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид, 3,4-диметоксибензолсульфонилхлорид, 3-хлорбензолсульфонилхлорид, 2-хлор-4-фторбензолсульфонилхлорид, 3,5-дихлорбензолсульфонилхлорид, 3-хлор-4-фторбензолсульфонилхлорид, 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид, 2,5-диметоксибензолсульфонилхлорид, 3-бромбензолсульфонилхлорид, 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид, 5-фтор-2-метилбензолсульфонилхлорид, 3-фторбензолсульфонилхлорид, 2,3,5,6-тетраметилбензолсульфонилхлорид, 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид, 2,5-дибром-3,6-дифторбензолсульфонилхлорид, 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид, 2-хлорбензолсульфонилхлорид, 5-бром-2-метоксибензолсульфонилхлорид, 5-хлор-2-метоксибензолсульфонилхлорид, 2,4-дифторбензолсульфонилхлорид, 2-цианобензолсульфонилхлорид, 2-хлор-5-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид, 4-бромметилбензолсульфонилхлорид, 2,4-диметоксибензолсульфонилхлорид, 4-хлор-3-нитробензолсульфонилхлорид, 4-(хлорсульфонил)бензойная кислота, 3-нитробензолсульфонилхлорид, 4-нитробензолсульфонилхлорид, 2-(метилсульфонил)бензолсульфонилхлорид, 4-(метилсульфонил)бензолсульфонилхлорид, 3-(хлорсульфонил)бензойная кислота, 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонилхлорид, 4-(трифтометил)бензолсульфонилхлорид, 2-метокси-4-нитробензолсульфонилхлорид, 4-бром-2-хлорбензолсульфонилхлорид, 2,3-дигидро-1-бензофуран-5-сульфонилхлорид, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-сульфонилхлорид, 1,3-бензотиазол-6-сульфонилхлорид, 2,1,3-бензотиадизол-4-сульфонилхлорид, 2,1,3-бензотиадизол-5-сульфонилхлорид, 2,1,3-бензоксадиазол-4-сульфонилхлорид, 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-7-сульфонилхлорид, 4-метил-3,5-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-сульфонилхлорид, 4-(1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонилхлорид, 4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)бензолсульфонилхлорид, 4-(1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфонилхлорид, 4-(3-хлор-2-цианофенокси)бензол-1-сульфонилхлорид, 5-хлорсульфонил-2-гидроксибензойная кислота, 4-бром-2,5-дифторбензол-1-сульфонилхлорид, 4-(ацетиламино)-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорид, 3,5-ди(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорид, 2-фторбензолсульфонилхлорид, 4-метил-3-нитробензол-1-сульфонилхлорид, 5-хлор-2,1,3-бензоксадиазол-4-сульфонилхлорид, 3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонилхлорид, метил-3-(хлорсуль-

фонил)-4-метоксибензоат, 4-бром-2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид, 2,2-диметил-6-хромансульфонилхлорид, 4-(морфолин-4-сульфонил)бензолсульфонилхлорид, 4-(пирролидин-1-сульфонил)бензолсульфонилхлорид, 3-(2-метил-4-пиримидинил)бензолсульфонилхлорид, 2-циано-5-метилбензолсульфонилхлорид, 2,5-диметилбензолсульфонилхлорид, 4-хлор-3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид, 4-бром-2-метилбензол-1-сульфонилхлорид, 2-хлор-4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорид, 2-хлор-4-цианобензол-1-сульфонилхлорид, 2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорид, 3,4-дифторбензол-1-сульфонилхлорид, 2-йодбензол-1-сульфонилхлорид, 4-метил-1-нафталинсульфонилхлорид, 4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорид, 2,6-дихлорбензол-1-сульфонилхлорид, 2-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорид, 4-цианобензол-1-сульфонилхлорид, 4-бутоксibenзол-1-сульфонилхлорид, 2,3,4-трифторбензол-1-сульфонилхлорид, 4-бром-2-(трифторметокси)бензол-1-сульфонилхлорид, 3-цианобензол-1-сульфонилхлорид, 3-хлор-4-метилбензол-1-сульфонилхлорид, 4-бром-2-этилбензол-1-сульфонилхлорид, 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафталинсульфонилхлорид, 4-(2-хлор-6-нитрофенокси)бензол-1-сульфонилхлорид, 3,5-дихлор-4-(2-хлор-4-нитрофенокси)бензол-1-сульфонилхлорид, 4-пентилбензол-1-сульфонилхлорид, 4-этилбензол-1-сульфонилхлорид, 4-пропилбензол-1-сульфонилхлорид, 4-бутилбензол-1-сульфонилхлорид, 3-толуолсульфонилхлорид, 4-изопропилбензол-1-сульфонилхлорид, 4-(2-оксо-1-пирролидинил)бензол-1-сульфонилхлорид, 4-(2-метоксифенокси)бензолсульфонилхлорид, 4-(2-хлорфенокси)бензолсульфонилхлорид, 4-(2-метоксифенокси)бензолсульфонилхлорид, 4'-хлор(1,1'-бифенил)-4-сульфонилхлорид, 4'-фтор(1,1'-бифенил)-4-сульфонилхлорид, 4'-метокси(1,1'-бифенил)-4-сульфонилхлорид, 3',4'-дихлор(1,1'-бифенил)-4-сульфонилхлорид, 4-феноксибензолсульфонилхлорид, 4'-метил(1,1'-бифенил)-4-сульфонилхлорид, 5-бром-2,3-дигидробензо[b]фуран-7-сульфонилхлорид, 3,4,5-трифторбензолсульфонилхлорид, 3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензолсульфонилхлорид, 4-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)бензолсульфонилхлорид, 1-ацетил-5-индолинсульфонилхлорид, 3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)бензолсульфонилхлорид и 1,3-бензодиоксол-5-сульфонилхлорид.

Фенилацетилхлориды (структурная формула V-C), подходящие для использования в синтезе соединений настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, фенилацетилхлорид, 4-метоксифенилацетилхлорид, 2-(2-нафтил)ацетилхлорид, 2-(3,5-дифторфенил)этанойлхлорид, 2-(1-нафтил)этанойлхлорид, 4-хлорфенилацетилхлорид, 3-метоксифенилацетилхлорид и 4-фторфенилацетилхлорид.

Промежуточные соединения, имеющие структурные формулы (IV-A) и (IV-B), также могут быть подвергнуты взаимодействию с изоцианатом (структурная формула V-E показана ниже), давая конечные соединения, где X содержит мочевиновую связь.

Изоцианаты, подходящие для использования в синтезах соединений данного изобретения, включают, но не ограничиваются ими, 4-фторфенилизоцианат, фенилизоцианат, м-толилизизоцианат, п-толилизизоцианат, 4-хлорфенилизоцианат, этил-4-изоцианобензоат, 2-фторфенилизоцианат, 3-фторфенилизоцианат,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-о-толилизизоцианат, толуен-2,4-диизоцианат, толуен-2,6-диизоцианат, 4-метоксифенилизоцианат, 4-бромфенилизоцианат, 2-метоксифенилизоцианат, 3-метоксифенилизоцианат, 2,4-дихлорфенилизоцианат, о-толилизизоцианат, 3,4-дихлорфенилизоцианат, 2-нитрофенилизоцианат, 4-нитрофенилизоцианат, 2,4-дифторфенилизоцианат, 2-бромфенилизоцианат, 2,6-дифторфенилизоцианат, 2-(трифторметокси)фенилизоцианат, 2-хлор-5-(трифторметил)фенилизоцианат, 4-хлор-2-(трифторметил)фенилизоцианат, 4-хлор-3-(трифторметил)фенилизоцианат, 2,5-дифторфенилизоцианат, 4-(трифторметокси)фенилизоцианат, 2-этоксифенилизоцианат, 4-этоксифенилизоцианат, 4-изопропилфенилизоцианат, 3-ацетилфенилизоцианат, 2,6-диизопропилфенилизоцианат, 3-бромфенилизоцианат, 3,5-диметилфенилизоцианат, 3,5-бис(трифторметил)фенилизоцианат, 3-цианофенилизоцианат, 4-(метилтио)фенилизоцианат, 2-этилфенилизоцианат, 2,6-диметилфенилизоцианат,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-п-толилизизоцианат, 2,3-дихлорфенилизоцианат, 4-метил-3-нитрофенилизоцианат, 2,4-диметоксифенилизоцианат, 4-(хлорметил)фенилизоцианат, 4-бром-2-хлорфенилизоцианат, 2-бром-4,6-дифторфенилизоцианат, 4-бром-2-фторфенилизоцианат, 4-(диметиламино)фенилизоцианат, 2-фтор-5-метилфенилизоцианат, 4-фтор-2-нитрофенилфенилизоцианат, 2-фтор-3-(трифторметил)фенилизоцианат, 2-фтор-5-(трифторметил)фенилизоцианат, 2-фтор-6-(трифторметил)фенилизоцианат, 4-фтор-2-(трифторметил)фенилизоцианат, 4-фтор-3-(трифторметил)фенилизоцианат, 4-(гептилокси)фенилизоцианат, 2-йодфенилизоцианат, 2-нафтил-изоцианат, 2-н-пропилфенилизоцианат, 4-(трифторметилтио)фенилизоцианат, 2,3,4-трифторфенилизоцианат, 2,6-дихлорфенилизоцианат, 3-нитрофенилизоцианат, 3-хлорфенилизоцианат, 2-хлорфенилизоцианат, 1-нафтил-изоцианат, 2,3-диметилфенилизоцианат, 3-хлор-4-фторфенилизоцианат, 2,5-диметилфенилизоцианат, 3,4-дифторфенилизоцианат, 2,3-дигидро-1-бензофуран-5-илизоцианат, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илизоцианат, 2,3-дигидро-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил-изоцианат, 2,1,3-бензотиазол-40-ил-изоцианат, 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксипин-7-ил-изоцианат, 3-(циклопентилокси)-4-метоксифенилизоцианат, 2-(метилтио)фенилизоцианат, 2-(трет-бутил)фенилизоцианат, 4-(трет-бутил)фенилизоцианат, 3-хлор-2-метилфенилизоцианат, 4-бутил-2-метилфенилизоцианат, 2-этил-6-метилфенилизоцианат, 4-хлор-3-нитрофенилизоцианат, 4-бром-2-нитрофенилизоцианат, 3-(метилтио)фенилизоцианат, 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафталенилизоцианат, 5-фтор-2-метилфенилизоцианат, 4-феноксифенилизоцианат, 4-метокси-2-метилфенилизоцианат,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-

толилизотианат, 2,6-дибром-4-изопропилфенилизотианат, 2,6-диметоксифенилизотианат, 2-(4-изоцианофенил)тиофен, 4-(3-изоцианатофенил)-2-метил-1,3-тиазол, 3-(3-изоцианатофенил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол, 1-бензотиофен-5-илизотианат, 1-(3-изоцианатофенил)-1Н-пиррол, 1-(4-изоцианатофенил)-1Н-пиррол, 3,5-диметоксифенилизотианат и 2,4,6-трихлорфенилизотианат.

Альтернативно, промежуточные соединения, имеющие структурную формулу (IV-A) и (IV-B), могут быть дериватизированы с помощью карбонилирующих агентов, таких как, но не ограничиваясь ими, трисфосген, карбонилдиимидазол (далее обозначаемый как CDI) или карбонилдифтиазол. Полученное имидазокарбонильное соединение может быть далее подвергнуто взаимодействию с аминосоединением, в частности с производным анилина, где R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> являются такими, как определено выше, приводящие, таким образом, в дальнейшем к соединениям данного изобретения. Карбонилирование и последующее образование мочевины с амином более предпочтительно может быть проведено с помощью метода в "одном реакторе". Аминосоединения, подходящие для последующей реакции, включают ариламины, арилалкиламины, арилалкениламины, арилалкиниламины, где указанные выше алкил, алкенил или алкинил содержат один или несколько атомов углерода, часть из которых необязательно заменена гетероатомом, выбранным из группы, содержащей O, N и S, и где каждое указанное аминосоединение необязательно замещено.

Подходящие производные анилина для вышеуказанной стадии реакции включают, но не ограничиваются ими, 2,6-диметиланилин, 2-метиланилин, 3-фторанилин, 4-этиланилин, 2,4-диметоксианилин, 2,6-дихлоранилин, 3-цианоанилин и 2,4-дифторанилин.

Когда стадия (с) включает две подстадии, как описано выше, порядок выполнения различных реакций не критичен для изобретения и поэтому может быть изменен. Например, необязательно замещенное ядро по меньшей мере с двумя атомами азота в указанном гетероциклическом ядре и в сумме с 5-7 атомами может быть сначала подвергнуто взаимодействию с любым реагентом, имеющим структурную формулу (V-A), (V-B) или (V-C), или CDI, с последующим взаимодействием с соединением, имеющим структурную формулу (V-D). Полученное соединение затем может быть использовано для реакции с 3-замещенным-5-хлортиадиазолом, имеющим структурную формулу (III), давая конечное соединение в соответствии с изобретением.

Приведенное выше описание дает схему синтеза для получения соединений 1,2,4-тиадиазола данного изобретения. Список типичных, но не ограничивающих, соединений, которые могут быть синтезированы в соответствии с описанным способом, представлен в табл. 1 данного описания.

Производные 1,2,4-тиадиазола, имеющие указанную выше структурную формулу (A), могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли. Последние включают любые терапевтически активные нетоксичные аддитивные соли, которые соединения 1,2,4-тиадиазола, имеющие общую формулу (A), способны образовывать с солеобразующим агентом. Такие аддитивные соли могут быть легко получены путем обработки указанного производного с помощью подходящих солеобразующих кислот или оснований. Примеры таких подходящих солеобразующих кислот включают, например, неорганические кислоты в результате образующие соли, такие как, но не ограничиваясь ими, гидрогалогениды (например, гидрохлориды и гидробромиды), сульфаты, нитраты, фосфаты, дифосфаты, карбонаты, бикарбонаты и тому подобное; и органические монокарбоновые и дикарбоновые кислоты, в результате образующие соли, такие как, например, ацетат, пропаноат, гидроксиацетат, 2-гидроксипропаноат, 2-оксопропаноат, лактат, пируват, оксалат, малонат, сукцинат, малеат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, метансульфонат, этансульфонат, бензоат, 2-гидроксibenзоат, 4-амино-2-гидроксibenзоат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, салицилат, п-аминосалицилат, памоат, битартрат, камфорсульфонат, эдетат, 1,2-этандисульфат, фумарат, глюконоат, гликонат, глутамат, гексилрезорцинат, гидроксинафтоат, гидроксипропансульфонат, манделат, метилсульфат, пантотенат, стеарат, а также соли, образованные из этандиовой, пропандиовой, бутандиовой, (Z)-2-бутендиовой, (E)-2-бутендиовой, 2-гидроксibутандиовой, 2,3-дигидроксibутандиовой, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикабоновой кислот и циклогексансульфаминовой кислоты, и подобных.

Производные 1,2,4-тиадиазола общей формулы (A), имеющие кислотные свойства, могут быть преобразованы аналогичным образом в соответствующую терапевтически активную, нетоксичную форму аддитивной соли основания. Примеры подходящих солеобразующих оснований включают, например, неорганические основания подобно гидроксидам металлов, таким как, но не ограничиваясь ими, щелочные и щелочно-земельные металлы подобно кальцию, литию, магнию, калию и натрию или цинку, преобразующиеся в соли соответствующего металла; органические основания, такие как, но не ограничиваясь ими, аммиак, алкиламины, бензатин, гидрабамин, аргинин, лизин, N,N'-добензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, прокаин и подобные.

Условия реакции для обработки производных 1,2,4-тиадиазола, имеющих структурную формулу (A) настоящего изобретения, подходящими солеобразующими кислотами или основаниями соответствуют стандартным условиям, включающим те же кислоты или основания, но различные органические соединения с основными или кислотными свойствами соответственно. Предпочтительно с точки зрения их использования в фармацевтических композициях или в производстве лекарственных средств для лечения специфических заболеваний, фармацевтически приемлемые соли будут приемлемыми, т.е. солеобра-

зующую кислоту или основание выбирают таким образом, чтобы придавать большую водорастворимость, низкую токсичность, большую стабильность и/или низкую скорость растворения производного настоящего изобретения.

В целях подходящего использования соединение 1,2,4-тиадиазола, описываемое в данном изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или сольват для терапевтического лечения (включая профилактическое лечение) млекопитающих, включая человека, обычно составляют в композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, как, например, фармацевтическую композицию, содержащую один или несколько подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает комбинации, предпочтительно синергетические комбинации, одного или нескольких производных, представленных общей формулой (A), с одним или несколькими биологически активными лекарственными средствами, предпочтительно выбранными из группы, содержащей нейрозащитные агенты и ингибиторы депонирования  $\alpha$ -синуклеина. Как общепринято в данной области, оценка синергического эффекта комбинации лекарственных средств может быть произведена путем анализа квантификации взаимодействий между индивидуальными лекарственными средствами, используя принцип "среднего эффекта", описанный Chou et al. в Adv. Enzyme Reg. (1984) 22:27. Кратко, этот принцип выражает взаимодействие (синергизм, аддитивность, антагонизм) между двумя лекарственными средствами и может быть определен количественно, используя комбинационный индекс (далее обозначаемый CI), вычисляемый по следующему уравнению:

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

где  $ED_x$  представляет дозу используемого одного первого или, соответственно, второго лекарственного средства (1a, 2a) или в комбинации со вторым или, соответственно, первым лекарственным средством (1c, 2c), которая необходима, чтобы вызвать данный эффект. Указанное первое и второе лекарственные средства имеют синергетический, или аддитивный, или антагонистический эффекты в зависимости от  $CI > 1$ ,  $CI < 1$  или  $CI = 1$  соответственно. Как будет объяснено более подробно в данном описании ниже, этот принцип может быть применен к ряду желаемых эффектов, таких как, но не ограничиваясь ими, активность агониста нейродегенеративных расстройств.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент", как использовано в данном описании в отношении фармацевтических композиций и комбинированных препаратов, означает любой материал или вещество, с которым активная составная часть, т.е. производное 1,2,4-тиадиазола общей формулы (A), и необязательно нейрозащитный агент или ингибитор депонирования  $\alpha$ -синуклеина, могут быть составлены в композицию для целей, способствующих их применению или распространению к очагу лечения, например путем растворения, диспергирования или диффузии указанной композиции, и/или способствующих его хранению, транспорту или обращению с ним без уменьшения его эффективности. Фармацевтически приемлемый носитель может быть твердым, или жидким, или газообразным, который сжат до жидкой формы, т.е. композиции настоящего изобретения могут соответствующим образом быть использованы в виде концентратов, эмульсий, растворов, гранул, пылевидных препаратов, спреев, аэрозолей, пилюль или порошков.

Подходящие фармацевтические носители для использования в указанных фармацевтических композициях и методиках получения лекарственного средства хорошо известны специалисту в данной области. Нет особенных ограничений для их выбора в рамках данного изобретения, несмотря на то, что благодаря обычно низкой или очень низкой водорастворимости производных данного изобретения, особое внимание следует уделить выбору подходящих комбинаций носителя, который может содействовать при составлении их рецептуры в зависимости от будущего профиля времени высвобождения. Подходящий фармацевтический носитель включает добавки, такие как смачивающие агенты, диспергирующие агенты, клеящие вещества, адгезивы, эмульгаторы или поверхностно-активные вещества, загустители, комплексообразующие агенты, гелеобразующие агенты, растворители, покрывающие средства, антибактериальные и противогрибковые средства (например, фенол, сорбиновая кислота, хлорбутанол), изотоничные агенты (такие как сахара или хлорид натрия) и подобные, при условии, что они совместимы с фармацевтической практикой, т.е. носители и добавки не наносят серьезного вреда млекопитающим.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть получены любым известным способом, например путем однородного смешения, растворения, сушкой распылением, нанесения покрытия и/или размельчения активных компонентов одностадийным или многостадийным методом, с выбранным носителем и соответствующими другими добавками, такими как поверхностно-активные вещества. Композиции могут быть получены путем тонкого измельчения, например для получения их в форме микросфер, обычно имеющих диаметр приблизительно от 1 до 10 мкм, т.е. для производства микрокапсул для контролируемого или замедленного высвобождения биологически активного ингредиента(ов).

Подходящие поверхностно-активные агенты для использования в фармацевтических композициях данного изобретения представляют собой неионогенные, катионные и/или анионные поверхностно-активные вещества, обладающие эмульгирующими, диспергирующими и смачивающими свойствами.

Подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают как водорастворимые мыла, так и водорастворимые синтетические поверхностно-активные агенты. Подходящие мыла представляют собой соли щелочных или щелочно-земельных металлов, незамещенные или замещенные аммониевые соли высших жирных кислот ( $C_{10}$ - $C_{22}$ ), например натриевые или калиевые соли олеиновой или стеариновой кислот или смеси природных жирных кислот, полученных из кокосового масла или животного масла. Синтетические поверхностно-активные вещества включают натриевые или кальциевые соли полиакриловых кислот; жирные сульфонаты и сульфаты; производные сульфированного бензимидазола и алкиларилсульфонаты. Жирные сульфонаты или сульфаты обычно бывают в форме солей щелочных и щелочно-земельных металлов, незамещенных аммониевых солей или аммониевых солей, замещенных алкильным или ацильным радикалом, имеющим от 8 до 22 атомов углерода, например натриевой или кальциевой соли лигносульфоновой кислоты или додецилсульфоновой кислоты или смеси сульфатов жирных спиртов, полученных из природных жирных спиртов, солей щелочных или щелочно-земельных металлов эфиров серной и сульфоновой кислоты (такие как лаурилсульфат натрия) и аддуктов сульфоновых кислот и жирных спиртов/этиленоксида. Подходящие производные сульфонатных бензимидазолов предпочтительно содержат от 8 до 22 атомов углерода. Примеры алкиларилсульфонатов включают натриевые, кальциевые или алканоламинные соли додецилбензолсульфоновой кислоты или дибутилнафталинсульфоновой кислоты или продукт конденсации нафталинсульфоновой кислоты/формальдегида. Также подходящими являются соответствующие фосфаты, например соли эфиров фосфорной кислоты и аддукты п-нонилфенола с этилен- и/или пропиленоксидом, или фосфолипиды. Подходящие фосфолипиды для такой цели включают природные (происходящие из клеток животных или растений) или синтетические фосфолипиды цефалинового или лецитинового типа, такие как, например, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, лизолецитин, кардиолипин, диоктанилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин и их смеси.

Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают полиэтокселированные и полипропоксилированные производные алкилфенолов, жирных спиртов, жирных кислот, алифатических аминов или амидов, содержащих по меньшей мере 12 атомов углерода в молекуле, алкиларенсульфонаты и диалкилсульфосукцинаты, такие как производные эфиров полигликоля или алифатических и циклоалифатических спиртов, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и алкилфенолов; указанные производные предпочтительно содержат 3-10 простых гликолевых эфирных групп и 8-20 атомов углерода в (алифатической) углеводородной части и 6-18 атомов углерода в алкильной части алкилфенола. Более того, неионогенные поверхностно-активные вещества представляют собой водорастворимые аддукты полиэтиленоксида с полипропиленгликолем, этилендиаминопропиленгликоля, содержащие 1-10 атомов углерода в алкильной цепи, причем такие аддукты содержат 20-250 простых эфирных этиленгликолевых групп и/или 10-100 простых пропиленгликолевых эфирных групп. Такие соединения, как правило, содержат от 1 до 5 этиленгликолевых единиц на пропиленгликолевую единицу. Репрезентативными примерами неионогенных поверхностно-активных веществ являются nonилфенолполиэтоксиэтанол, простой полигликолевый эфир касторового масла, аддукты полипропилен/полиэтиленоксида, трибутилфеноксиполиэтоксиэтанол, полиэтиленгликоль и октилфеноксиполиэтоксиэтанол. Эфиры жирных кислот полиэтиленсорбитана (такие как триолеат полиэтиленсорбитана), глицерин, сорбитан, сахароза и пентаэритрит также подходят в качестве неионогенных поверхностно-активных веществ.

Подходящие катионные поверхностно-активные вещества включают четвертичные аммониевые соли, предпочтительно галогениды, имеющие четыре углеводородных радикала, необязательно замещенных галогеном, фенилом, замещенным фенилом или гидроксигруппой; например четвертичные аммониевые соли, содержащие в качестве N-заместителя по меньшей мере один  $C_8$ - $C_{22}$ алкильный радикал (например, цетил, лаурил, пальмитил, миристил, олеил и подобные) и в качестве дополнительных заместителей незамещенный или галогенированный низший алкильный, бензильный и/или гидрокси- $C_{1,4}$ алкильный радикалы.

Более подробное описание поверхностно-активных агентов, подходящих для таких целей, можно найти, например, в "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2<sup>nd</sup> ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) и "Encyclopedia of Surfactants" (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

Структурообразующие, сгущающие и гелеобразующие агенты могут быть включены в фармацевтические композиции и комбинированные препараты изобретения. Подходящие агенты представляют собой, в частности, высокодисперсную кремневую кислоту, такую как продукт, коммерчески доступный под торговым названием Aerosil; бентониты, тетраалкиловые аммониевые соли монтмориллонитов (например, продукты, коммерчески доступные под торговым названием Bentone), где каждая алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода; цетостеариловый спирт и продукты модифицированного касторового масла (например, продукт, коммерчески доступный под торговым названием Antisetle).

Гелеобразующие агенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции и комбинированные препараты данного изобретения, включают, но не ограничиваются ими, производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, ацетат целлюлозы и подобные; природные смолы, такие как гуммиарабик, ксантановая камедь, трагактановая камедь, гуаровая камедь и подобные; желатин; ди-

оксид кремния; синтетические полимеры, такие как карбомеры, и их смеси. Желатин и модифицированные целлюлозы представляют собой предпочтительный класс гелеобразующих агентов.

Другие дополнительные эксципиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции и комбинированные препараты данного изобретения, включают добавки, такие как оксид магния; азокрасители; органические и неорганические пигменты, такие как диоксид титана; УФ-абсорбенты; стабилизаторы; ароматизирующие агенты; агенты, усиливающие вязкость; антиоксиданты, такие как, например, аскорбилпальмиат, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и подобные, и их смеси; консерванты, такие как, например, сорбат калия, бензоат натрия, сорбиновая кислота, пропилгаллат, бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен и подобные; комплексообразующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; ароматизирующие вещества, такие как природный ванилин; буферизирующие вещества, такие как лимонная кислота; сухие разбавители или наполнители, такие как силикаты, диатомовая земля, оксид магния или оксид алюминия; загустители, такие как соли марганца; и их смеси.

Могут быть включены дополнительные ингредиенты в целях контроля продолжительности действия биологически активного ингредиента в композициях и комбинированных препаратах данного изобретения. Контролируемое высвобождение может быть достигнуто путем выбора соответствующего полимерного носителя, такого как, например, полиэфиры, полиаминокислоты, поливинилпирролидон, сополимеры этилена-винилацетата, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, сульфат протамина и подобные. Скорость высвобождения лекарственного средства и продолжительность действия также может контролироваться путем включения активного ингредиента в частицы, например, микрокапсулы, полимерных субстанций, таких как гидрогели, полимолочная кислота, гидроксиметилцеллюлоза, полиметилметакрилат и другие описанные выше полимеры. Такие методы включают коллоидные системы доставки лекарственного средства, подобные липосомам, микрокапсулам, микроэмульсиям, наночастицам, нанокапсулам и так далее. В зависимости от способа введения фармацевтические композиции или комбинированные препараты изобретения также могут нуждаться в защитных покрытиях.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления непосредственно перед введением. Типичные носители для указанных целей включают биосовместимые водные буферы, этанол, глицерин, полиэтиленгликоль, комплексообразующие агенты, такие как циклодекстрины, и подобные, и их смеси.

С целью подходящего использования соединений, раскрываемых в данном изобретении для терапевтических или профилактических целей, такие соединения предпочтительно вводить таким образом, чтобы суточная доза составляла в пределах, например, от 0,1 до 75 мг на 1 кг массы тела; указанная суточная доза дается, если необходимо, разделенными поддозами. Как правило, низкие дозы будут вводиться, когда применяется парентеральный путь. Таким образом, например, для внутривенного введения доза в пределах, например, от 0,5 до 30 мг на 1 кг массы тела будет предпочтительна для применения. Аналогичным образом, для введения путем ингаляций доза в пределах, например, от 0,5 до 25 мг на 1 кг массы тела будет предпочтительна для использования. В соответствии с особым вариантом осуществления предусмотренным путем введения для соединений изобретения является пероральное введение, в частности в таблетированной форме. Более конкретно, единичная дозированная форма будет содержать приблизительно от 1 до 500 мг соединения настоящего изобретения.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает различные прекурсоры или "пролекарственные" формы соединений данного изобретения. Они могут быть пригодными для составления в композиции соединений данного изобретения в форме химических соединений, которые сами по себе являются незначительно биологически активными, но которые при проникновении в организм человека или высшего млекопитающего подвергаются химической реакции, катализируемой нормальной функцией организма, в частности энзимами, присутствующими в желудке или в сыворотке крови, причем указанные химические реакции имеют эффект высвобождения соединения, как определено в данном описании. Термин "пролекарство", таким образом, относится к таким веществам, которые превращаются *in vivo* в активные фармацевтические ингредиенты. Пролекарства настоящего изобретения могут иметь любую форму, подходящую для составления в композиции, например эфиров. Однако в настоящем случае пролекарство должно обязательно существовать в форме, в которой ковалентная связь удаляется действием энзима, присутствующего в участке-мишени. Например, ковалентная C-C связь может быть селективно удалена при помощи одного или более энзимов в указанном участке-мишени и вследствие чего пролекарство в форме, отличной от легкогидролизуемого прекурсора, в частности сложного эфира, амида и подобных, может быть использовано.

Для целей данного изобретения термин "терапевтически приемлемое пролекарство" определен в данном описании как соединение, модифицированное таким образом, чтобы оно трансформировалось *in vivo* в терапевтически активную форму любым из двух путей разового или многократного биологического преобразования, когда при контакте с тканями человека или млекопитающих, которым данное пролекарство было введено, оно достигало требуемого терапевтического результата без чрезмерной токсичности, болезненности чувствительности или аллергических реакций.

### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана восприимчивость экспрессированных  $\alpha$ -синуклеином нейробластомных колоний клеток к парақвату в соответствии с одним вариантом осуществления.

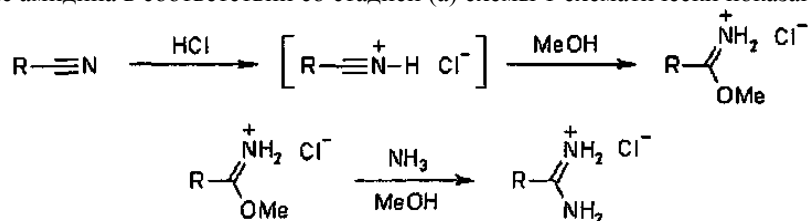
На фиг. 2 показано ингибирование опосредованной  $\alpha$ -синуклеином токсичности при помощи двух примеров соединений настоящего изобретения, являющихся N-(2,6-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамидом (соединение 19, квадраты) и 2-фенил-N-{2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил}бутанамидом (соединение 111, треугольники).

На фиг. 3 показано ингибирование парақват-иницированной дегенерации клеток substantia nigra, используя 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин (соединение 53) *in vivo*.

Пример 1. Образование амидина.

Иллюстративные соединения данного изобретения могут быть получены в соответствии с синтетическим путем, приведенным на схемах 1 и 2, описаниях ниже.

Образование амидина в соответствии со стадией (а) схемы 1 схематически показано ниже



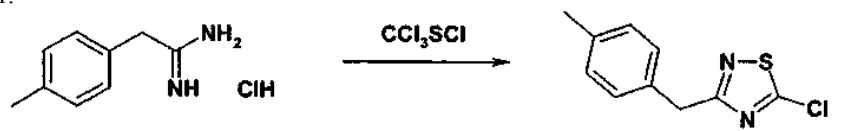
Нитрильное соединение обрабатывают водным HCl в смеси безводного хлороформа и метанола, получая гидрохлорид простого аминоэфира. Затем смесь обрабатывают сухим аммиаком, получая амидинное соединение.

Пример 2. Синтез промежуточных производных 3-бензил-5-хлор-1,2,4-тиадиазола.

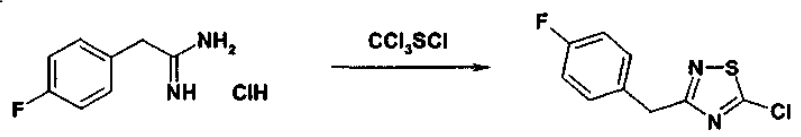
Промежуточное производное 3-бензил-5-хлор-1,2,4-тиадиазола на стадии (b) схемы 1 был получен в соответствии со следующей методикой. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, загружали 130 мл дихлорметана (DCM) и соответствующий гидрохлорид амидина (0,1 моль), суспендировали при интенсивном перемешивании. Затем к суспензии добавляли перхлорметилмеркаптан (16,73 г). Перемешанный раствор охлаждали до  $-14^\circ\text{C}$ , используя охлаждающую баню аммонийхлорид-лед. Затем к раствору при интенсивном перемешивании добавляли по каплям водный раствор NaOH (0,5 моль, растворенный в 30 мл дистиллированной воды), поддерживая температуру внутри колбы точно ниже  $-8^\circ\text{C}$ . По окончании прибавления реакцию смесь перемешивали несколько часов до тех пор, пока температура реакционной смеси не поднималась до комнатной. Выпавший в осадок NaCl отфильтровывали и промывали DCM. Органический слой фильтрата отделяли и собирали. Водный слой промывали  $3 \times 20$  мл DCM. Объединенные органические слои, включая предыдущий собранный раствор, промывали водой ( $4 \times 20$  мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток перегоняли в высоком вакууме, используя колонну Вигре с вакуумной рубашкой.

Были получены следующие данные для различных промежуточных веществ:

5-хлор-3-(4-метилбензил)-[1,2,4]тиадиазол: исходя из 31,8 г гидрохлорида 4-метилбензиламида, получали 16,7 г указанного в заголовке соединения (выход: 48%); температура кипения (Т.кип.)  $130-135^\circ\text{C}/1$  мм рт.ст.



5-хлор-3-(4-фторбензил)-[1,2,4]тиадиазол: исходя из 18,4 г (97,5 ммоль) гидрохлорида 4-фторбензиламида, получали 13,45 г указанного в заголовке соединения (выход: 67%), Т.кип.  $120-125^\circ\text{C}/1$  мм рт.ст.

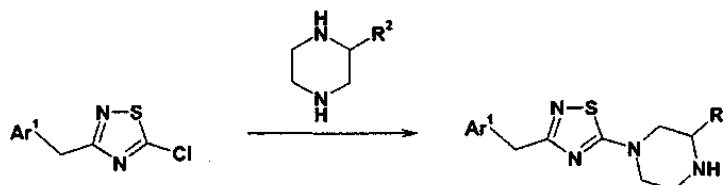


5-хлор-3-(3-метоксибензоил)-[1,2,4]тиадиазол: исходя из 84,8 г гидрохлорида 3-метоксибензиламида, получали 68,7 г указанного в заголовке соединения (выход: 75%); Т.кип.  $132-135^\circ\text{C}/1$  мм рт.ст.



5-хлор-3-(4-хлорбензил)-[1,2,4]тиазол и 5-хлор-3-бензил[1,2,4]тиазол также синтезировали, используя такие же экспериментальные условия.

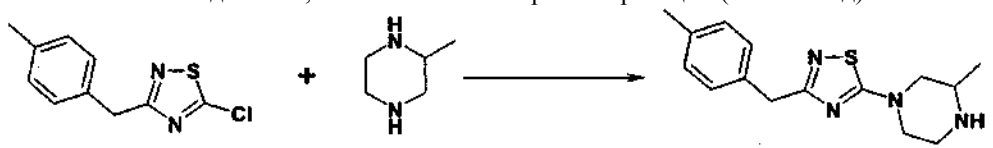
Пример 3. Нуклеофильное замещение в производных 5-хлор-3-(замещенных бензил)тиадиазола циклическими диаминами



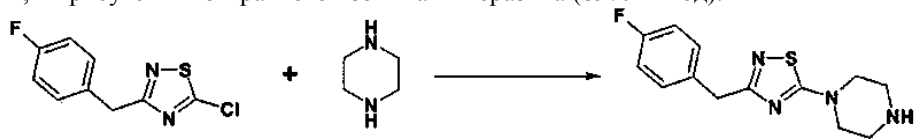
Производное пиперазина (50 ммоль) растворяли в этаноле (EtOH) (10-20 мл) и производное хлортиадиазола (10 ммоль) из примера 2 добавляли порциями. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником до завершения реакции. Ход реакции отслеживали при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) в смеси DCM-EtOH 5:1 в качестве элюента. По завершению реакции (обычно спустя 3-6 ч) реакционную смесь упаривали досуха. Остаток растворяли в воде и продукт экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой для удаления следов диамина, затем сушили над  $MgSO_4$  и упаривали досуха. Чистоту продукта проверяли ТСХ в смеси DCM-EtOH 5:1 в качестве элюента, содержащей несколько капель 25% водного раствора гидроксида аммония. Если ТСХ показывала неполярные примеси, продукт растворяли в 5% водном HCl и примеси промывали этилацетатом. Водный слой подщелачивали (pH 10-11) 10% водным раствором NaOH и продукт экстрагировали DCM.

Были получены следующие данные для некоторых веществ.

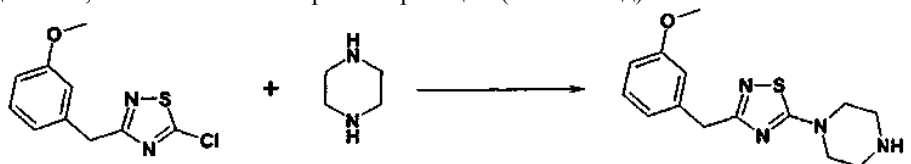
3-Метил-1-[3-(4-метилбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин: исходя из 3,37 г 5-хлор-3-(4-метилбензил)-[1,2,4]тиадиазола (15 ммоль) и 5-кратного избытка 2-метилпиперазина, получали 4,05 г указанного в заголовке соединения, после 3-часового времени реакции (94% выход).



1-[3-(4-Фторбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин: исходя из 3,43 г 5-хлор-3-(4-фторбензил)-[1,2,4]тиадиазола (15 ммоль), получали 3,73 г указанного в заголовке соединения, после 6-часового времени реакции, в присутствии 5-кратного избытка пиперазина (89% выход).



1-[3-(3-Метоксибензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин: исходя из 2,41 г 5-хлор-3-(4-фторбензил)-[1,2,4]тиадиазола (10 ммоль) и 5-кратного избытка пиперазина (4,31 г), получали 2,65 г указанного в заголовке соединения, после 5-часового времени реакции (91% выход).



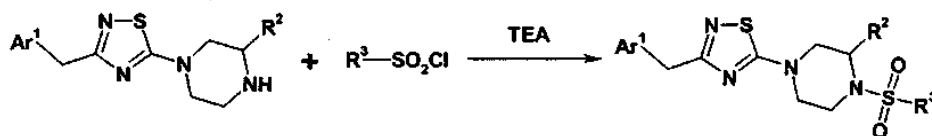
Следующие промежуточные соединения также синтезировали, используя такие же экспериментальные условия:

- 1-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]-1,4-дiazепин;
- 3-метил-1-[3-(4-метилбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин;
- 1-[3-(3-метоксибензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин;
- 1-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин;
- 3-метил-1-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин;
- 3-метил-1-[3-(4-хлорбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин;
- 1-[3-(4-хлорбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин;
- 1-[3-(4-метилбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин;

- 1-[3-бензил[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 2-{4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанамин;  
 2-{4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанамин;  
 2-{4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанамин и  
 2-{4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанамин.

В дополнение соединения 113, 114 и 185-188 синтезировали в соответствии с такими же экспериментальными условиями, используя N-замещенные пиперазиновые реагенты (N-бензилпиперазин, N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)пиперазин, N-(2-метилфенил)пиперазин, N-(2-этоксифенил)пиперазин, N-(2-фторфенил)пиперазин и N-(3-тирфтометилфенил)пиперазин соответственно). Однако для выделения конечного продукта органический слой (DCM) сначала промывали 5% водным раствором лимонной кислоты, водой, 5% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и водой соответственно. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Остаток перекристализовывали из диэтилового эфира, получая требуемое соединение.

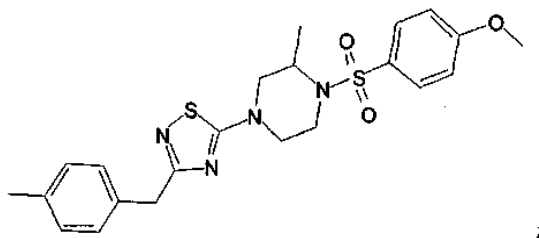
Пример 4. N-сульфонилирование.



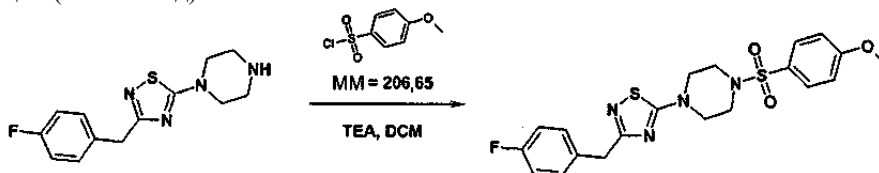
К замещенному производному пиперазина (250 мкмоль) в DCM (2-3 мл) добавляли TEA (500 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и затем добавляли соответствующее производное сульфонила (250 мкмоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре до полного расхода исходных продуктов. Ход реакции отслеживали ТСХ, используя смесь дихлорэтан (DCE)-EtOH 10:1 в качестве элюента. Время реакции варьируется от 3 до 5 ч. По завершении реакции добавляли DCM (2-3 мл) и полученный раствор промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (5 мл), водой (5 мл), 5% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и водой (5 мл) соответственно. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали досуха. Остаток перекристализовывали из диэтилового эфира, получая требуемое соединение.

Были получены следующие данные для синтезированных веществ.

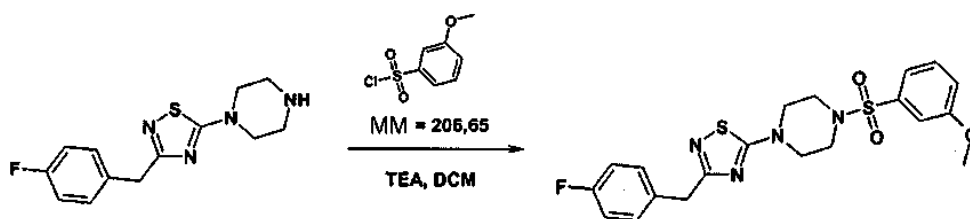
Соединение 60: 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин: исходя из 3-метил-1-[3-(4-метилбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазина (1,25 ммоль) и 1 мол. экв. 4-метоксифенилсульфонилхлорида после 4-часового времени реакции указанное в заголовке соединения получали с выходом 99%



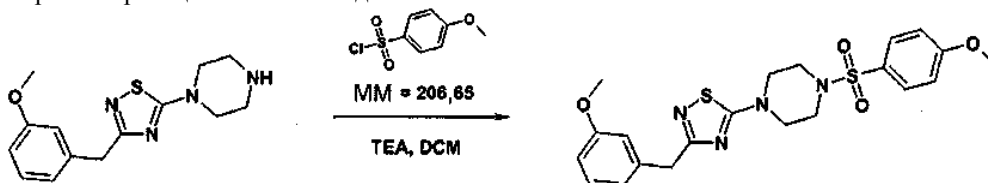
Соединение 32: 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин: исходя из 400 мг 1-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазина (1,237 ммоль) и 1 мол. экв. 4-метоксифенилсульфонилхлорида получали 453 мг указанного в заголовке соединения после 3-часового времени реакции (70% выход).



Соединение 44: 1-[3-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин: исходя из 80 мг 1-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазина (0,287 ммоль) и 1 мол. экв. 3-метоксифенилсульфонилхлорида указанное в заголовке соединения получали после 4-часового времени реакции с выходом 79%.



Соединение 53: 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин: исходя из 150 мг 1-[3-(3-метоксибензил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]пиперазина (0,517 ммоль) и 1 мол. экв. 4-метоксифенилсульфонилхлорида получали 156 мг указанного в заголовке соединения после 5-часового времени реакции с 66% выходом.

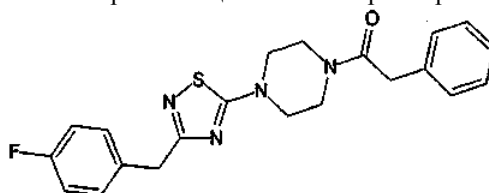


Соединения 30-80 также синтезировали, используя такие же экспериментальные условия.

Пример 5. N-ацилирование.

К замещенному производному пиперазина (приблизительно 250 мкмоль), растворенному в DCM (2-3 мл), добавляли TEA (2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и затем добавляли подходящее производное ацилхлорида (1,0 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходных продуктов. Ход реакции отслеживали ТСХ, используя смесь дихлорэтан(DCE)-EtOH 10:1 в качестве элюента. Время реакции варьировалось в пределах 3-5 ч в данном случае. По завершении реакции добавляли DCM (2-3 мл), образующийся раствор промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (5 мл), водой (5 мл), 5% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и водой (5 мл). Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира, получая требуемое соединение.

4-Фенилацетил-1-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин (соединение 1): исходя из 1-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазина и 1 экв. фенилацетилхлорида указанное в заголовке соединения получали и характеризовали при помощи масс-спектрометрии: МС (m/z): 397,18 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).



Соединения 1-8, 86-90, 94-112, 115-184 и 189-192 синтезировали, используя такие же экспериментальные условия.

Пример 6. N-алкилирование.

К замещенному производному пиперазина (приблизительно 250 мкмоль), растворенному в DCM (2-3 мл), добавляли TEA (2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и затем добавляли соответствующее производное алкилхлорида (1,0 экв.). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходных продуктов. Ход реакции отслеживали ТСХ, используя смесь дихлорэтан (DCE)-EtOH 10:1 в качестве элюента. Время реакции варьировалось между 3 и 5 ч. По завершении реакции добавляли DCM к реакционной смеси и образовавшийся раствор промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (5 мл), водой (5 мл), 5% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и водой (5 мл) соответственно.

Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира, получая требуемое соединение. Конечные соединения 91-93 синтезировали, используя такие же экспериментальные условия и исходя из циннамилхлорида.

Пример 7. Образование мочевиной связи.

К раствору производного изоцианата (приблизительно 250 мкмоль) в тетрагидрофуране со следами ДМФА (2-3 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,2 экв.). Затем добавляли 1 экв. замещенного производного пиперазина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходных продуктов. Ход реакции отслеживали ТСХ, используя смесь дихлорэтан(DCE)-EtOH 10:1 в качестве элюента. Соответствующее время реакции составляло от 3 до 5 ч. По завершении реакции реакционную смесь упаривали почти досуха. К остатку добавляли DCM и образовавшуюся смесь промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (5 мл), водой (5 мл), 5% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и водой соответственно. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха.

Остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира, получая требуемое соединение. Следующие конечные соединения изобретения синтезированы, используя такие же экспериментальные условия.

Пример 8. Контроль структуры синтезированных соединений.

Синтезировали ряд соединений, входящих в объем структурной формулы (А). Общий обзор таких примеров соединений и их химическая структура предоставлены в табл. 1. Структуру соединений подтверждали, используя как масс-спектр (в дальнейшем обозначаемый как МС), так и высокоэффективную жидкостную хроматографию (в дальнейшем обозначаемую как ВЭЖХ).

ВЭЖХ анализ проводили на LaChrom™ ВЭЖХ системе (Merck-Hitachi, используя LiChroCART™ 30-4 Purospher STAR RP-18, эндкепированная 3 мкм колонка и градиент элюирования элюанта А (ацетонитрил-Н<sub>2</sub>О=5:95 с 20 мМ буфером формиата аммония, рН 7,4) и элюанта В (ацетонитрил-Н<sub>2</sub>О=80:20 с буфером формиата аммония, рН 7,4) программировали следующим образом:

Мин	А%	В%
0,0	100	0
3,0	5	95
3,4	5	95
3,5	100	0
4,0	100	0

Элюирование проводили при комнатной температуре с объемной скоростью 2,0 мл/мин. Образцы использовали как 2,5 мкл раствор приблизительно 2 мг/мл. Детектирование выполняли при 220 нм. Параметры градиента программ попутно корректировали под свойства анализируемого соединения для достижения оптимальной силы разделения.

Масс-спектрометрию выполняли или на приборе Mariner™ (Perspective Biosystem) с интерфейсом ES/APCI (химическая ионизация при атмосферном давлении), или на приборе Micromass® ZQ2000 MS (Waters Corp.) с устройством сопряжения электрораспылением (ESI), интегрированной с помощью MUX™ технологии (Waters Corp.). Ионизацию проводили, используя электроспрей в режиме определения положительных ионов с усреднением данных анализа и массами в интервале 120-700 мк.

Пример 9. Формирование  $\alpha$ -синуклеина линий сверхэкспрессирующих клеток.

$\alpha$ -Синуклеиновую экспрессию формировали путем субклонирования NcoI/XhoI фрагмента из 212T-SYN(WT) (Griffioen et al., Biochem Biophys Acta (2006) 1762(3):312-318), содержащих кДНК человека дикого типа  $\alpha$ -синуклеина, соответственно в стандартный вектор pcDNA3.1 экспрессии млекопитающих, приводящий к плазмиде pcDNA3.1-SYNwt. Плазмиду pcDNA3.1 и pcDNA3.1-SYNwt трансфицировали в нейробластомные клетки человека (ATCC No. CRL-2267) и выбирали независимые клонированные линии со стабильной плазмидой, интегрированной в геном. Такие полученные в клетках линии назвали M17 (трансфицированные с помощью pcDNA3.1) и M17-SYNwt (трансфицированные с помощью pcDNA3.1-SYNwt). Чрезмерная экспрессия  $\alpha$ -синуклеина в M17-SYNwt линиях клеток была установлена путем вестерн-анализа.

Пример 10. Использование экспрессированных  $\alpha$ -синуклеином клеток в качестве модели для нейронных дегенераций.

В результате высокого уровня  $\alpha$ -синуклеина M17-SYNwt клетки сверх чувствительны к параквату, хорошо известному фактору риска  $\alpha$ -синуклеинзависимых нейронных дегенераций. В дегенерированных или мертвых клетках лактатдегидрогеназа (LDH) проникает из клеток в межклеточное пространство в результате ослабления целостности цитоплазматической мембраны. Этот принцип был использован для определения цитотоксичности путем количественного определения уровня проникновения LDH в питательную среду.

Подробный метод для определения цитотоксичности  $\alpha$ -синуклеина был следующим.

Из соответствующих предкультур M-17 и M-17-SYN клетки высевали при 50000 клеток/см<sup>2</sup> в Opti-mem Reduced Serum без фенолового красного (Invitrogen, Cat. 31985-047), дополненный 5% фетальной телячьей сывороткой, 1 мМ пируватом натрия, 1× заменимыми аминокислотами, 500 мк/мл G418 0,5× антибиотиком/фунгицидом. После 3-часовой инкубации при 37°C/5% CO<sub>2</sub> добавляли паракват к клеткам (конечная концентрация 32 мМ) вместе с тестируемым соединением и клетки затем инкубировали в течение 40 ч. Впоследствии LDH-активность определяли, используя Promega Cytotox 96 Non-Radioactive пробу на цитотоксичность (Cat. G1780) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

На фиг. 1 показано, что обработка M-17-SYN клеток, но не M-17 клеток, паракватом приводит к относительно высокому уровню проникновения LDH в среду, демонстрируя опосредованную  $\alpha$ -синуклеином клеточную дегенерацию или гибель клетки под влиянием параквата.

Пример 11. Использование экспрессированных  $\alpha$ -синуклеином клеток в скрининге конкретных соединений.

Такие же экспрессированные  $\alpha$ -синуклеином клетки нейробластомы делают возможным оценку способности новых соединений противодействовать цитотоксичности  $\alpha$ -синуклеина. Активные ингибиторы цитотоксичности  $\alpha$ -синуклеина были обнаружены как вызывающие уменьшение высвобождения LDH в клетках M-17-SYN, обработанных паракватом. Поскольку данный метод отслеживает высвобожденную

LDH из дегенерированных или мертвых клеток, только нетоксичные соединения будут идентифицированы в качестве активных ингибиторов опосредованной  $\alpha$ -синуклеином цитотоксичности. Низкая токсичность является важной характеристикой соединений, которые должны быть использованы в качестве лекарственных средств для пациентов, нуждающихся в этом. Соединение считается активным в данном тесте, когда оно ингибирует цитотоксичность  $\alpha$ -синуклеина более чем на 25% по отношению к не подвергавшимся обработке клеток M-17-SYNwt при концентрации 20 мкг/мл или ниже. В экспериментах контрольная группа, состоящая из M-17-SYNwt клеток, обработанных ДМСО, необработанных паракватом группы, состоящей из клеток M-17-SYNwt, обработанных паракватом и ДМСО, и обработанной паракватом группы, состоящей из клеток M-17-SYNwt, обработанных паракватом и тестируемым соединением, растворенным в ДМСО.

В порядке определения  $EC_{50}$  соединения были протестированы при различных концентрациях, изменяющихся от неэффективной (таким образом, при относительно низкой концентрации) к эффективной (относительно высокой) концентрации тестируемого соединения. Полученные данные также использовали для вычисления процента ингибирования (% I). Процент ингибирования вычисляли как ингибирование токсичности синуклеина соединением в обработанных паракватом клетках относительно токсичности синуклеина в необработанных паракватом клетках. Это соответствует следующему уравнению:

$$\text{(LDH высвобождение обработанных паракватом клеток при неэффективной концентрации тестируемого соединения) - (LDH высвобождение обработанных паракватом клеток при наиболее эффективной концентрации тестируемого соединения)} / \text{(LDH высвобождение необработанных паракватом клеток) - (LDH высвобождение контрольных клеток)} \times 100\%$$

Соединение 19 (N-(2,6-диметилфенил)-4-[3-(4-торбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид) и соединение 111 (2-фенил-N-{2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил}бутанамид) были протестированы, используя количественный анализ на цитотоксичность  $\alpha$ -синуклеина, как описано выше. На фиг. 2 показано, что соединения (соединение 19 = квадраты; соединение 111 = треугольники) способны в дозозависимой форме снижать активность LDH в среде, демонстрирующей, что соответствующие соединения ослабляют опосредованную  $\alpha$ -синуклеином цитотоксичность.

Пример 12. Ингибирование опосредованной  $\alpha$ -синуклеином токсичности.

Соединения 1,2,4-тиадиазола, полученные в соответствии со способами, описанными в данном описании, скринировали на активность, используя количественный анализ на цитотоксичность  $\alpha$ -синуклеина, как описано выше. Вызывание ответов на дозу осуществляли для всех активных соединений (10 точек в дубликаты). Несмотря на то, что фармакологические свойства соединений, раскрываемых в настоящем изобретении, изменяются вместе со структурными изменениями, как и следовало ожидать, активные соединения наиболее предпочтительно имеют значения  $EC_{50}$  в количественном анализе с клетками цитотоксичности  $\alpha$ -синуклеина в интервале приблизительно от 0,0001 до 10 мкМ. Данные, полученные для соединений табл. 1, представлены в табл. 2. Основываясь на полученных результатах, был идентифицирован новый класс ингибиторов цитотоксичности  $\alpha$ -синуклеина, как представлено настоящим изобретением.

Пример 13. *In vivo* ингибирование опосредованной  $\alpha$ -синуклеином спровоцированной гибели нейронов *substantia nigra*.

Чтобы смоделировать гибель нейронов в области *substantia nigra* мозга, мышей подвергали воздействию параквата (интерперитонеально) дозой не выше чем 8 мг/кг/день в течение периода 15-100 дней. Этим мышам также постоянно одновременно подвергали обработке в течение этого же периода соединением 60 (1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин), или соединением 32 (1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин), или соединением 53 (1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин), каждое, вводя в дозе не выше чем 20 мг/кг массы тела, или только наполнителем (неактивное соединение). Обработку мышам наполнителем или соединением изобретения начинали за 2 дня до введения параквата.

По завершении периода обработки мышам умерщвляли и соответствующий мозг использовали для иммуногистохимических анализов. Область *substantia nigra* мозга имела относительно высокий процент клеток с высоким уровнем тирозингидроксилазы. Используемые антитела, выращенные против тирозингидроксилазы (антитирозингидроксилаза), тирозингидроксилаза, содержащая нейроны в мозге, были подвергнуты детектированию.

Количественный и сравнительный анализы тирозингидроксилаза-положительных окрашенных областей *substantia nigra* дали возможность обнаружить значительно многочисленные ТН-положительные области у мышам, подвергнутых обработке соединением (группа 3) по сравнению с мышами, подвергнутыми обработке наполнителем (группа 2). ТН-положительная область в группе 3 подобна той, которая обнаружена у мышам группы 1 (не подвергнутая воздействию параквата), означающая сильное и возможное завершение ингибирования дегенерации. Полученные результаты показывают, что соответствующие соединения способны ингибировать паракват-инициированную дегенерацию клеток *substantia nigra in vivo*.

На фиг. 3 показано, что соединение 53 защищает дофаминэргические нейроны substantia nigra от паракват-иницированной дегенерации. Три группы мышей были подвергнуты обработке или паракватом и соединением 53 (группа 3; n=6), или паракватом и наполнителем соединения 53 (группа 2; n=4), или паракватом и наполнителем соединения 53 (группа 1; n=3). Спустя 8 недель после обработки мозг собирали и использовали для иммуногистохимии (6 секций на мозг на окрашивание). Мозг мыши фиксировали в течение ночи в 4% парафармальдегиде и хранили в PBS, содержащем 0,1% азида натрия. Свободноплавающие вибранные срезы по 40 мкм готовили и хранили в PBS, содержащем 0,1% азида натрия. 6 срезов среднего мозга каждого мозга отбирали для иммуногистохимии тирозингидроксилазы (TH). После гашения эндогенной пероксидазы при использовании 1,5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в 1/1 PBS/метанол, срезы блокировали в 10% фетальной телячьей сыворотке (30 мин) и затем инкубировали при 4°C в течение ночи с мышиными анти-TH (1:10000; MAB318; Chemicon International). После промывания и инкубации с HRP-конъюгированным козьем-антимышиным вторичным антителом (1:500; P0447; DakoCytomation) в течение 40 мин, иммунное окрашивание визуализировали с помощью 3,3'-диаминобензидина. Срезы контрастно окрашивали гематоксилином Майера. Определяли средний % TH-положительной области (области клеток substantia nigra) на мыш. Показанные результаты (фиг. 3) являются значением  $\pm$ SEM среднего % TH-положительной области мозга различных мышей в каждой группе.

Пример 14. *In vivo* ингибирование 6-гидрокситриптамина (6-OHDA) спровоцированной гибели нейронов substantia nigra.

Одностороннее поражение substantia nigra получали путем стереотаксических стриатальных инъекций 6-гидрокситриптамина в мозг живых крыс, как описано у Vercammen et al. в *Molecular Therapy*, 14(5) 716-723 (2006). Указанных крыс постоянно подвергали сообработке некоторыми типичными соединениями и при дозе, аналогично указанной в примере 13, или только наполнителем (неактивное соединение). Суточную обработку соединением или наполнителем начинали предпочтительно через 1 или 2 дня после введения 6-OHDA и продолжали от 7 до 30 дней после инъекции 6-OHDA.

По окончании периода обработки, крыс умерщвляли и соответствующий мозг использовали для иммуногистохимического анализа. Substantia nigra области мозга имели сравнительно высокий процент клеток с высоким уровнем тирозингидроксилазы. Используемые антитела, выращенные против тирозингидроксилазы (антитирозингидроксилаза), тирозингидроксилаза, содержащая нейроны в мозге, были подвергнуты детектированию. Зоны "нигральных" поражений и/или число тирозингидроксилазаположительных клеток определяли количественно, как описано у Vercammen et al. (см. выше). Этот анализ показал что

зоны "нигрального" поражения существенно уменьшены у крыс, подвергнутых обработке соединениями согласно данному изобретению, по сравнению с крысами, подвергнутыми обработке наполнителем, это означает, что данное соединение способно ингибировать 6-OHDA-иницированную дегенерацию клеток Substantia nigra; и

число тирозингидроксилазаположительных клеток выше у крыс, подвергнутых обработке соединениями изобретения, по сравнению с подвергнутыми обработке наполнителем крысами, это предоставляет доказательства того, что данное соединение способно ингибировать 6-OHDA-иницированную дегенерацию клеток Substantia nigra *in vivo*.

Пример 15. *In vitro* ингибирование агрегации  $\alpha$ -синуклеина.

$\alpha$ -Синуклеинопатии характеризуются агрегацией  $\alpha$ -синуклеина в нейронах. Агрегацию очищенного  $\alpha$ -синуклеина осуществляли главным образом, как описано Geiger et al. *FASEB*. 20(3):524-6 (2006). 20-100 мкг очищенного  $\alpha$ -синуклеина (Sigma; S7820) при концентрации приблизительно 2,5 мкг/мл инкубировали в присутствии спермина (250 мкМ) или параквата (32 мкМ), или 6-гидрокситриптамина (400 мкМ), или наполнителя в 384-луночном планшете. Спермин, паракват и 6-гидрокситриптамин промотируют процесс агрегации  $\alpha$ -синуклеина. Кинетику агрегации определяли путем измерения помутнения при 340 нм каждые 1-15 мин по меньшей мере в течение 1 ч. Некоторые примеры соединений, как описано в примере 13, или только наполнитель добавляли к различным смесям  $\alpha$ -синуклеина, описанным выше. Данный анализ показывает, что когда присутствует соединение, вычисленное помутнение ниже по сравнению с реакцией, содержащей только наполнитель. Полученные данные показывают, что данное соединение способно ингибировать агрегацию  $\alpha$ -синуклеина.

## Химия примеров синтезированных соединений

№	Название соединения	Структура соединения
1	4-фенилацетил-1-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
2	4-(4-фторфенилацетил)-1-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
3	1-(4-фторфенилацетил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
4	1-(4-метоксифенилацетил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
5	1-фенилацетил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
6	1-(4-фторфенилацетил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
7	1-[хлор(фенил)ацетил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
8	1-(2-фенилбутаноил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
9	N-(3-фторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	
10	N-(2-метилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	
11	N-(4-этилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	
12	N-(2-этилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	
13	N-фенил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	
14	N-(4-этоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	
15	N-(2-метилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	
16	N-(2-фторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	
17	N-(2-трифторметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	
18	N-(2-трифторметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	

19	N-(2,6-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксаид	
20	N-(2,4-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксаид	
21	N-(2,6-дихлорфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксаид	
22	N-(3-цианофенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксаид	
23	N-(2,4-дифторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксаид	
24	N-(2,6-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксаид	
25	N-1-нафтил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксаид	
26	N-(3,4-дифторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксаид	
27	N-(2,4-диметоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксаид	
28	N-(3,4-дифторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксаид	
29	N-(3,5-диметоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксаид	
30	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
31	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
32	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
33	1-[4-фторфенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
34	1-[4-хлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
35	1-[1-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	

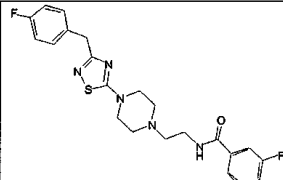
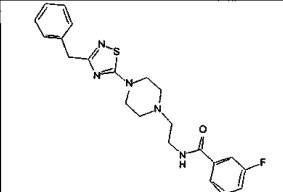
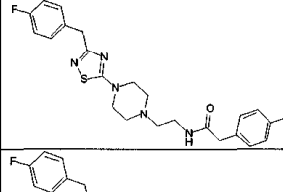
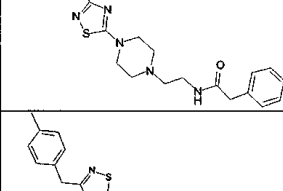
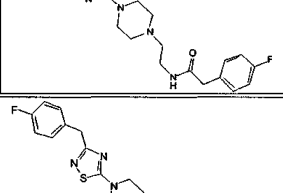
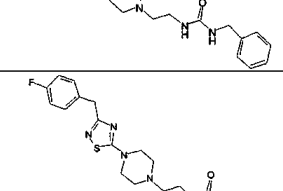
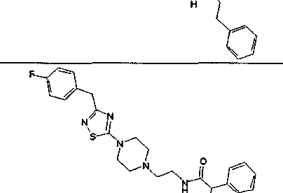
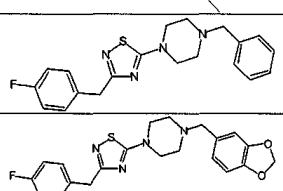
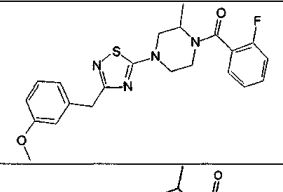
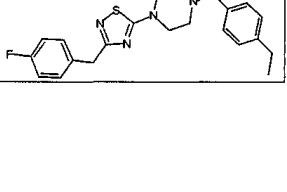

36	1-[2,5-дихлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
37	1-[2,4,6-триметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
38	1-[2-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
39	1-[2,5-дихлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
40	1-[4-бромфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-3-метилпиперазин	
41	1-[1-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-3-метилпиперазин	
42	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
43	1-[1-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
44	1-[3-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
45	1-[2,4,6-триметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
46	1-[3-трифторметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
47	1-фенилсульфонил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
48	1-[4-ацетидамофенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
49	1-[4-ацетидамофенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	

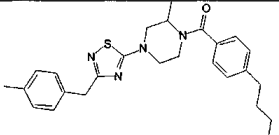
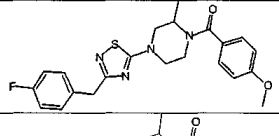
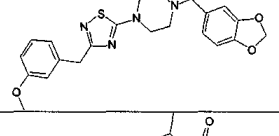
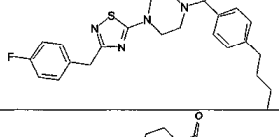
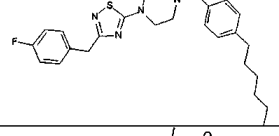
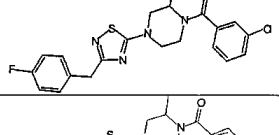
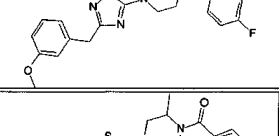
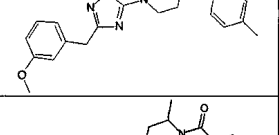
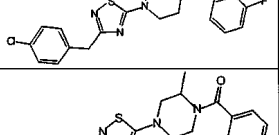
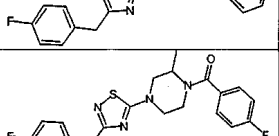
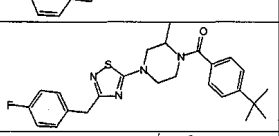
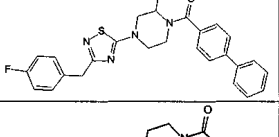
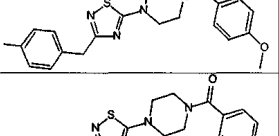
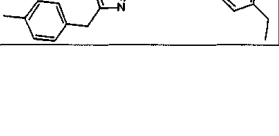
50	1-[4-метилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
51	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
52	1-[2-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил] пиперазин	
53	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил] пиперазин	
54	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
55	1-[4-ацетиламинофенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
56	1-[3-трифторметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
57	1-[4-фторфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил] пиперазин	
58	1-[4-фторфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
59	1-[4-фторфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
60	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
61	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил] пиперазин	
62	1-[3-трифторметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил] пиперазин	
63	1-[4-метилфенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил] пиперазин	
64	1-[4-бромфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил] пиперазин	

65	1-[2-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
66	1-[4-хлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
67	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
68	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
69	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
70	1-[хинолин-8-сульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
71	1-[4-нитрофенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
72	1-[3-нитро-4-хлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
73	1-[4-нитрофенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
75	1-[3-нитро-4-хлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
76	1-(бензилсульфонил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
77	1-(бензилсульфонил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
78	1-(фенилпроп-2-енсульфонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
79	1-(фенилпроп-2-енсульфонил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
80	1-(фенилпроп-2-енсульфонил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	

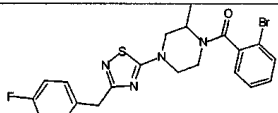
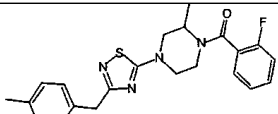
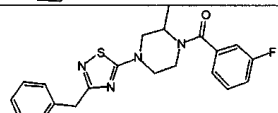
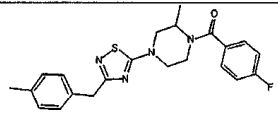
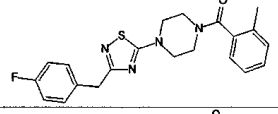
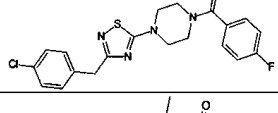
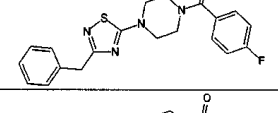
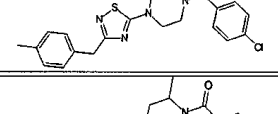
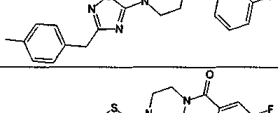
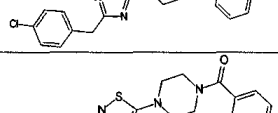
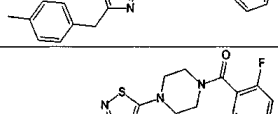
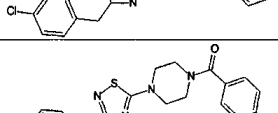
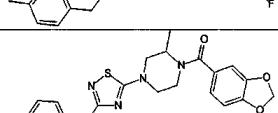
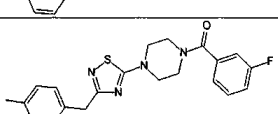
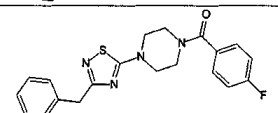

86	1-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
87	1-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]-4-B103-2-метилпиперазин	
88	1-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
89	1-(3-фенилпропаноил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
90	1-(3-фенилпропаноил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
91	1-[3-фенилпроп-2-енил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
92	1-[3-фенилпроп-2-енил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
93	1-[3-фенилпроп-2-енил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
94	4-пентил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	

95	4-бутил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
96	4-гексил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
97	4-хлор-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
98	3,5-дихлор-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
99	2-метил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
100	3-фтор-N-(2-[4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
101	4-метил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
102	4-фтор-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
103	4-этил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
104	N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	

105	3-фтор-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
106	3-фтор-N-(2-[4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	
107	2-(4-фторфенил)-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)ацетамид	
108	2-фенил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)ацетамид	
109	2-(4-фторфенил)-N-(2-[4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)ацетамид	
110	N-бензил-N'-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)мочевина	
111	2-фенил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бутанамид	
112	3-фенил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)пропанамид	
113	1-бензил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
114	1-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
115	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
116	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	

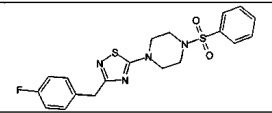
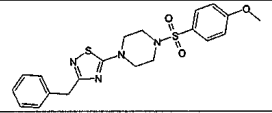
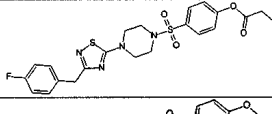
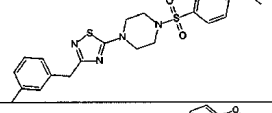
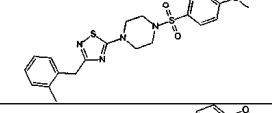
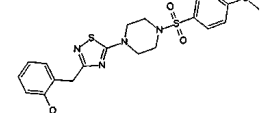
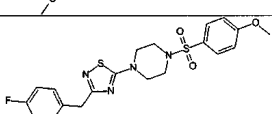
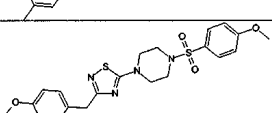
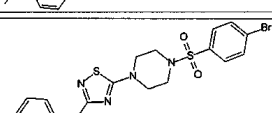
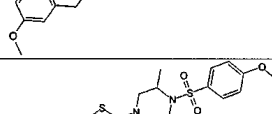
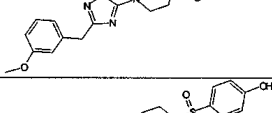
117	1-(4-бутилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
118	1-(4-метоксибензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
119	1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
120	1-(4-бутилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
121	1-(4-гексилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
122	1-(3-хлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
123	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
124	1-(4-метилбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
125	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
126	1-бензоил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
127	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
128	1-(4-трет-бутилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
129	1-(1,1'-бифенил-4-илкарбонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
130	1-(4-метоксибензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
131	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	

132	1-(2-нафтоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
133	1-(4-метоксибензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
134	1-(4-пентилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
135	1-(4-бромбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
136	1-(2,4-диметоксибензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
137	1-(3,5-дихлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
138	1-(3-хлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
139	1-(4-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
140	1-(2-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
141	1-(4-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
142	1-(3-бромбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
143	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
144	1-(3-метилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
145	1-(3-трифторметилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
146	1-(4-трет-бутилбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
147	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	

148	1-(2-бромбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
149	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
150	1-(3-фторбензоил)-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
151	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
152	1-(2-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
153	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
154	1-(4-фторбензоил)-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
155	1-(4-хлорбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
156	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
157	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
158	1-бензоил-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
159	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(4-флорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
160	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
161	1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метил+В176пиперазин	
162	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
163	1-(4-фторбензоил)-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	

164	1-(4-бромбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
165	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
166	1-(2-хлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
167	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
168	1-(4-трифторметилбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
169	1-бензоил-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
170	1-(4-бромбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
171	1-(4-трифторметилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
172	1-(3-нитро-4-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
173	1-бензоил-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
174	1-(4-хлорбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
175	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
176	1-(2-гексилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
177	1-(2-хлор-4-нитробензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
178	1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
179	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	

180	1-(4-трет-бутилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
181	1-бензоил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
182	1-(4-бутилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
183	1-(4-трет-бутилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
184	1-(4-нитробензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
185	1-(2-метилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
186	1-(2-этоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
187	1-(2-фторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
188	1-(3-трифторметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
189	1-(4-хлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-1,4-дизапан	
190	1-(4-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-1,4-дизапан	
191	1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-1,4-дизапан	
193	1-[4-метоксисульфонил]-4-[3-(3-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
194	1-[4-метоксисульфонил]-4-[3-(2-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
195	1-[2-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
196	1-[4-этоксисульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
197	1-[4-этилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	

198	1-фенилсульфонил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
199	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
200	1-(4-пропионилокси)бензолсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
201	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
202	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(2-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
203	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(2-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
204	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метил-4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
205	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метоксипензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
207	1-[4-бромфенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	
208	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	
217	1-[4-гидроксипензолсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	

## Биологическая активность примеров соединений

№.	Название	%1	ЕС50 (нг/мл)
60	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	93	0,0013
49	1-[4-ацетамидофенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	77	0,000106
31	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	59	0,000169
68	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	53	0,000255
51	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	94	0,001346
33	1-[4-фторфенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	53	0,002818
48	1-[4-ацетамидофенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	91	0,008439
57	1-[4-фторфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	88	0,010360
115	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	75	0,036080
65	1-[2-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	78	0,039270
35	1-[1-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	47	0,047235
116	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	71	0,052160
80	1-(фенилпроп-2-енсульфонил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	70	0,056880
58	1-[4-фторфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	58	0,061030
34	1-[4-хлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	66	0,065695
37	1-[2,4,6-триметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	48	0,073110
55	1-[4-ацетамидофенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	114	0,078150
63	1-[4-метилфенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	83	0,080740
117	1-(4-бутилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	82	0,084110
118	1-(4-метоксибензоилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	64	0,091145
119	1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	72	0,095050
120	1-(4-бутилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	120	0,098730
40	1-[4-бромфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-3-метилпиперазин	77	0,099855
36	1-[2,5-дихлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	52	0,10
52	1-[2-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	104	0,10

121	1-(4-гексилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	64	0,12
78	1-(фенилпроп-2-енсульфонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	75	0,13
38	1-[2-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	78	0,13
122	1-(3-хлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	92	0,14
123	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(3-метоксibenзил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	95	0,14
124	1-(4-метилбензоил)-4-[3-(3-метоксibenзил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	57	0,14
1	4-фенилацетил-1-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	75	0,15
39	1-[2,5-дихлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	25	0,16
125	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	68	0,16
189	1-(4-хлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-1,4-дiazепан	85	0,17
79	1-(фенилпроп-2-енсульфонил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	53	0,17
19	N-(2,6-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	95	0,20
126	1-бензоил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	63	0,21
127	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	108	0,23
128	1-(4-трет-бутилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	95	0,24
129	1-(1,1'-бифенил-4-илкарбонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	61	0,24
2	4-(4-фторфенилацетил)-1-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	54	0,25
130	1-(4-метоксibenзоилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	118	0,25
131	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	91	0,25
107	2-(4-фторфенил)-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)ацетамид	80	0,26
132	1-(2-нафтил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	74	0,26
133	1-(2-метоксibenзоилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	118	0,29
134	1-(4-пентилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	75	0,30
135	1-(4-бромбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	73	0,31
136	-(2,4-диметоксibenзоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	83	0,34
137	1-(3,5-дихлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	68	0,35
94	4-пентил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	90	0,35
138	1-(3-хлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	81	0,36
185	1-(2-метилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	114	0,38
95	4-butyl-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	78	0,38
139	-(4-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	87	0,40
140	1-(2-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	56	0,45
141	1-(4-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	75	0,49

142	1-(3-бромбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	72	0,50
9	N-(3-фторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	53	0,52
41	1-[1-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-3-метилпиперазин	54	0,53
112	3-фенил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)пропанамид	91	0,55
143	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	89	0,56
144	1-(3-метилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	64	0,56
89	1-(3-фенилпропаноил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	86	0,60
10	N-(2-метилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	72	0,60
145	1-(3-трифторметилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	60	0,62
11	N-(4-этилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	73	0,69
91	1-[3-фенилпроп-2-енил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	90	0,71
146	1-(4-трет-бутилбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	94	0,72
92	1-[3-фенилпроп-2-енил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	69	0,75
20	N-(2,4-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	106	0,76
21	N-(2,6-дихлорфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	70	0,79
96	4-гексил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	72	0,80
4	1-(4-метоксифенилацетил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	56	0,82
147	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	88	0,84
148	1-(2-бромбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	56	0,86
42	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	33	0,87
22	N-(3-цианофенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	59	0,88
43	1-[1-нафтилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	35	0,89
12	N-(2-этилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	92	0,89
23	N-(2,4-дифторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	66	0,94
149	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	105	0,98
86	1-[2E]-3-фенилпроп-2-еноил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	81	1,13
150	1-(3-фторбензоил)-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	99	1,14
151	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	73	1,14
152	1-(2-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	66	1,15
45	1-[2,4,6-триметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	56	1,20
24	N-(2,6-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	124	1,20
13	N-фенил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	71	1,23

97	4-хлор-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	68	1,29
46	1-[3-трифторфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	64	1,34
90	1-(3-фенилпропаноил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	73	1,41
98	3,5-дихлор-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	102	1,42
153	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	53	1,44
8	1-(2-фенилбутаноил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	71	1,49
113	1-бензил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	65	1,54
99	2-метил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	97	1,58
154	1-(4-фторбензоил)-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	75	1,58
155	1-(4-хлорбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	76	1,64
156	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	86	1,67
25	N-1-нафтил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	97	1,69
157	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	70	1,70
14	N-(4-этоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	70	1,73
111	2-фенил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бутанамид	79	1,79
100	3-фтор-N-(2-[4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	75	1,79
101	4-метил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	68	1,94
102	4-фтор-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	80	1,99
93	1-[3-фенилпроп-2-енил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	91	1,99
186	1-(2-этоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	94	2,05
108	2-фенил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)ацетамид	63	2,06
158	1-бензоил-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	57	2,10
3	1-(4-фторфенилацетил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	76	2,20
103	4-этил-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	139	2,32
87	1-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]-4-B103-2-метилпиперазин	94	2,49
190	1-(4-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-1,4-дiazепан	87	2,77
187	1-(2-фторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	83	2,81
159	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	48	2,85
160	1-(4-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	88	2,87
161	1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метил-B176пиперазин	101	3,36
162	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	101	3,40
109	2-(4-фторфенил)-N-(2-[4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)ацетамид	93	3,52
163	1-(4-фторбензоил)-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	67	3,61
104	N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	65	3,82
164	1-(4-бромбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	60	3,86

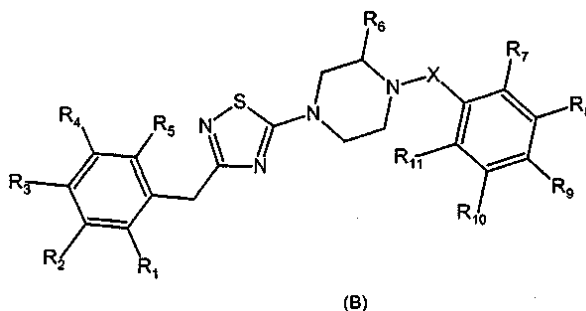
15	N-(2-метилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	65	5,01
16	N-(2-фторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	72	5,68
30	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	51	
77	1-(бензилсульфонил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	81	
5	1-фенилацетил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	83	
6	1-(4-фторфенилацетил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	75	
7	1-[хлор(фенил)ацетил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	69	
17	N-(2-трифторметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	46	
18	N-(2-трифторметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	41	
26	N-(3,4-дифторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	70	
27	N-(2,4-диметоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	67	
28	N-(3,4-дифторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид	64	
29	N-(3,5-диметоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид	51	
47	1-фенилсульфонил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	129	
50	1-[4-метилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	105	
54	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	60	
56	1-[3-трифторметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	87	
59	1-[4-фторфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	42	
61	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	47	
62	1-[3-трифторметилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	45	
64	1-[4-бромфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	58	
66	1-[4-хлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	81	
67	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	41	
69	1-[4-трет-бутилфенилсульфонил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	31	
70	1-[хинолин-8-сульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	44	
71	1-[4-нитрофенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	33	
72	1-[3-нитро-4-хлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин		
73	1-[4-нитрофенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	33	
75	1-[3-нитро-4-хлорфенилсульфонил]-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин		

76	1-(бензилсульфонил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	40	
88	1-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	72	
105	3-фтор-N-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	115	
106	3-фтор-N-(2-[4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)бензамид	49	
110	N-бензил-N'-(2-[4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)мочевина	77	
114	1-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	86	
165	1-(4-этилбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	133	
166	1-(2-хлорбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	123	
167	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(4-хлорбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	117	
168	1-(4-трифторметилбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	91	
169	1-бензоил-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	91	
170	1-(4-бромбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	89	
171	1-(4-трифторметилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	86	
172	1-(3-нитро-4-метилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	86	
173	1-бензоил-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	85	
174	1-(4-хлорбензоил)-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	83	
175	1-(2-фторбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	78	
176	1-(4-гексилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	77	
177	1-(2-хлор-4-нитробензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	77	
178	1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	68	
179	1-(3-фторбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	68	
180	1-(4-трет-бутилбензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	62	
181	1-бензоил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	60	
182	1-(4-бутилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	57	
183	1-(4-трет-бутилбензоил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	52	
184	1-(4-нитробензоил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	52	
188	1-(3-трифторметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	96	
191	1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-1,4-дiazепан	63	
44	1-[3-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	99	0,0571
53	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	83	0,00066
32	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	78	0,0024
193	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	68	0,0048
194	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(2-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	102	0,0012
195	1-[2-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	99	0,025

196	1-[4-этоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	42	0,0081
197	1-[4-этилфенилсульфонил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	84	0,239
198	1-фенилсульфонил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	25	0,146
199	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	38	0,0016
200	1-(4-пропионилокси)бензолсульфонил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	80	0,051
201	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	97	0,0021
202	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(2-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	63	0,0075
203	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(2-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	61	0,0062
204	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метил-4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	90	0,0010
205	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	53	0,0011
207	1-[4-бромфенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	83	0,028
208	1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин	92	0,0034
217	1-(4-гидроксибензолсульфонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин	77	0,033

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество производного 1,2,4-тиадиазола, соответствующего структурной формуле (B)



$R_6$  представляет собой заместитель, независимо выбранный из группы, включающей оксо и  $C_{1-4}$ -алкил;

$R_1, R_2, R_3, R_4$  и  $R_5$ , каждый независимо, представляет собой водород, бром, хлор, фтор, метил, фенил, нитро, трифторметил или трифторметокси;

$R_7, R_8, R_9, R_{10}$  и  $R_{11}$ , каждый независимо, выбирают из группы, включающей водород,  $C_{1-10}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси, арил, гидроксиль, ацетил, нитро, трифторметил и галоген; или любые два смежных заместителя, выбранные из группы, содержащей  $R_7, R_8, R_9, R_{10}$  и  $R_{11}$ , вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенное или ненасыщенное кольцо, конденсированное с указанным фенильным кольцом и имеющее от 5 до 7 атомов кольца, причем указанное насыщенное или ненасыщенное кольцо необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот, и каждый из указанных  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -алкокси, арила или конденсированного кольца необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; и

$X$  представляет собой связующую группу, выбранную из группы, включающей простую связь;  $-C(=O)-$ ;  $-S(=O)_2-$ ; двухвалентные насыщенные нециклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 6 атомов в главной цепи, причем каждый из указанных атомов в главной цепи независимо выбирают из группы, состоящей из углерода, азота и серы, и каждый из указанных атомов углерода в главной цепи необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей оксо, тиоксо,  $C_{1-4}$ -алкил и галоген, при условии, что число гетероатомов в главной цепи ука-

занной двухвалентной насыщенной или ненасыщенной нециклической углеводородной группы составляет 0, 1 или 2; и двухвалентные насыщенные или ненасыщенные гетероциклические группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбирают из группы, содержащей кислород, серу и азот в указанной гетероциклической группе; или X вместе с одним из R<sub>7</sub> и R<sub>11</sub> образует насыщенное или ненасыщенное кольцо, имеющее от 5 до 7 атомов кольца и конденсированное с фенильным кольцом, несущим один из указанных R<sub>7</sub> или R<sub>11</sub>, причем указанное насыщенное или ненасыщенное кольцо необязательно содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, содержащей кислород, серу и азот, и указанное насыщенное или ненасыщенное кольцо необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, трифторметила, или выбраны из группы, состоящей из -CO-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH- и -SO<sub>2</sub>-CH=CH-;

или его стереоизомера или сольвата или их фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где X представляет собой двухвалентную насыщенную или ненасыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода, но не гетероатомов, в главной цепи, и где каждый из указанных атомов углерода в главной цепи необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, тиоксо, C<sub>1-4</sub> алкила и галогена.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где X выбирают из группы, включающей -CO-CH<sub>2</sub>-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CO-CHR<sub>14</sub>- и -CO-CHX'-, где R<sub>14</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, и где X' представляет собой галоген.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где X представляет собой двухвалентную насыщенную или ненасыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 5 атомов углерода и один атом азота, кислорода или серы в главной цепи, и где каждый из указанных атомов углерода в главной цепи необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, тиоксо и C<sub>1-4</sub>алкила.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где три из R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой водород и где два смежных заместителя, выбранных из группы, содержащей R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, образуют фенильное или метиленидиоксикольцо, конденсированное с указанным фенильным кольцом.

6. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где четыре из R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой водород и где один из R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> выбирают из группы, включающей бром, хлор, фтор, метил, фенил, нитро, трифторметил и трифторметокси.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где два смежных заместителя, выбранных из группы, содержащей R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub>, вместе с атомами углерода фенильного кольца, к которому они присоединены, образуют метиленидиоксигруппу, конденсированную с указанным фенильным кольцом.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанное производное 1,2,4-тиадиазола выбирают из группы, включающей

4-фенилацетил-1-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 4-(4-фторфенилацетил)-1-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-(4-фторфенилацетил)-4-[3-(4-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин;  
 1-(4-метоксифенилацетил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин;  
 1-фенилацетил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин;  
 1-(4-фторфенилацетил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин;  
 1-[хлор(фенил)ацетил]-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин;  
 1-(2-фенилбутаноил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин;  
 N-(3-фторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2-метилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(4-этилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2-этилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-фенил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(4-этоксифенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2-метилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2-фторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2-трифторметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2-трифторметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2,6-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2,4-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2,6-дихлорфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(3-цианфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2,4-дифторфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксамид;  
 N-(2,6-диметилфенил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид;





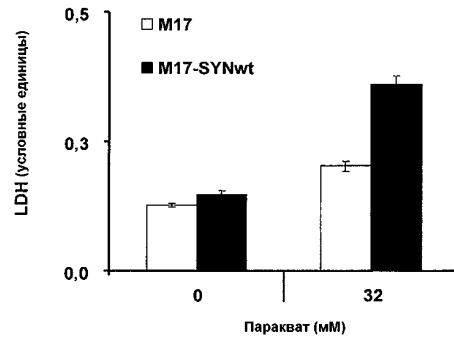


- 1-фенилсульфонил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-(4-пропионилокси)бензолсульфонил-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(2-метилбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(2-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метил-4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(4-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-[4-бромфенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин;  
 1-[4-метоксифенилсульфонил]-4-[3-(3-метоксибензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-метилпиперазин и  
 1-(4-гидроксифенилсульфонил)-4-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]пиперазин.

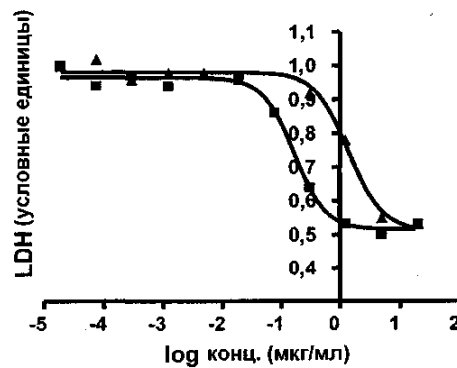
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, содержащая терапевтическое количество одного или нескольких лекарственных средств, выбранных их группы, включающей нейрозащитные агенты и ингибиторы депонирования  $\alpha$ -синуклеина.

11. Производное 1,2,4-тиадиазола, как определено в любом из пп.1-8, для применения при лечении  $\alpha$ -синуклеинопатий.

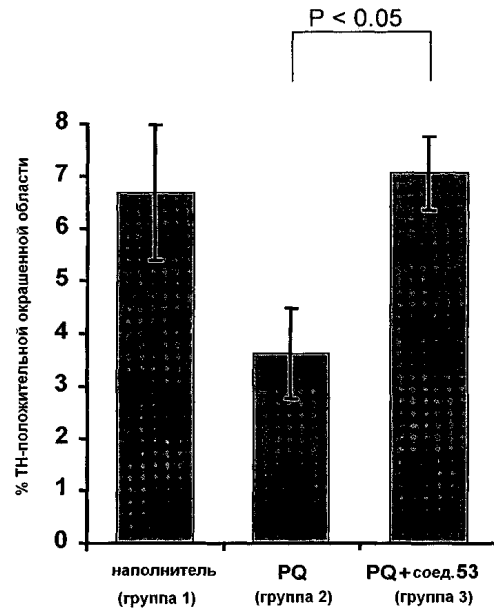
12. Производное 1,2,4-тиадиазола по п.11, где указанную  $\alpha$ -синуклеинопатию выбирают из группы, включающей болезнь Паркинсона, диффузионную болезнь телец Леви, травматическое поражение мозга, боковой амиотрофический склероз, болезнь Неймана-Пикка, синдром Галлервордена-Спатца, синдром Дауна, нейроаксональную дистрофию, множественную системную атрофию и болезнь Альцгеймера.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

