

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991375 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.20

(51) Int. Cl. C07D 207/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.12.08

(54) БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ДОМЕН С ДВУМЯ ЛЕЙЦИНОВЫМИ "ЗАСТЕЖКАМИ-МОЛНИЯМИ" (DLK), ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/431,504

(32) 2016.12.08

(33) US

(86) PCT/US2017/065385

(87) WO 2018/107072 2018.06.14

(71) Заявитель:

БОАРД ОФ РЕГЕНТС, ЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ТЕКСАС
СИСТЕМ (US)

(72) Изобретатель:

Сот Майкл Дж., Лю Ган, Лэ Кан,
Кросс Джейсон, Джонс Филип (US)

(74) Представитель:

Рыбина Н.А., Рыбин В.Н. (RU)

(57) В данном документе раскрыты соединения, которые подавляют киназную активность киназы, содержащей домен с двумя лейциновыми "застежками-молниями" (DLK) (МАРЗК12), фармацевтические композиции и способы лечения заболеваний, опосредованных DLK, таких как неврологические заболевания, которые возникают в результате травматического повреждения нейронов центральной нервной системы и периферической нервной системы (например, инсульт, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга) или которые возникают в результате хронического нейродегенеративного состояния (например, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, спинально-церебеллярной атаксии, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни с тельцами Леви, болезни Кеннеди и других связанных с ними состояний), которые возникают в результате невропатий, возникающих в результате неврологического повреждения (периферическая невропатия, индуцированная химиотерапией, диабетическая невропатия и связанные с ними состояния) и которые возникают в результате когнитивных расстройств, обусловленных фармакологическим воздействием (например, когнитивного расстройства, индуцированного химиотерапией, также известного как "химический мозг").

A1

201991375

201991375

A1

**БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ
ДОМЕН С ДВУМЯ ЛЕЙЦИНОВЫМИ "ЗАСТЕЖКАМИ-МОЛНИЯМИ" (DLK),
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной
5 заявки на патент США № 62/431504, поданной 8 декабря 2016 года, раскрытие которой
включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было написано в
данном документе во всей своей полноте.

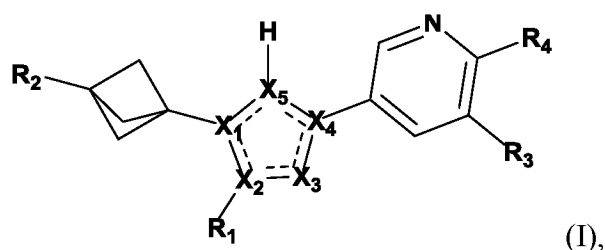
В данном документе раскрыты новые замещенные бицикло[1.1.1]пентановые
соединения и композиции и их применение в качестве фармацевтических препаратов
10 для лечения заболевания. Способы подавления киназной активности домена с двумя
лейциновыми "застежками-молниями" у субъекта-человека или субъекта-животного
также предусмотрены для лечения заболеваний, таких как неврологические
заболевания, которые возникают в результате травматического повреждения нейронов
центральной нервной системы и периферической нервной системы,
15 нейродегенеративные состояния, невропатии, возникающие в результате
неврологического повреждения, и лечения боли и когнитивных расстройств,
обусловленных фармакологическим воздействием.

Киназа, содержащая домен с двумя лейциновыми "застежками-молниями"
(DLK), является членом семейства киназ смешанной линии (MLK), которые являются
20 необходимыми для стрессиндуцированной нейрональной активации c-Jun N-концевых
киназ (JNK). В свою очередь JNK вовлечены в пути, важные для клеточной регуляции,
включая апоптоз и пролиферацию клеток. JNK вовлечен как в гибель встречающихся в
природе клеток, так и в патологическую гибель нейронов.

Были открыты новые соединения и фармацевтические композиции, некоторые
25 из которых, как было обнаружено, подавляют киназную активность DLK, вместе со
способами синтеза и с применением соединений, включая способы лечения
заболеваний, опосредованных DLK, у пациента посредством введения соединений.

Подробное описание

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения
30 характеризуются структурной формулой I:



или соответствующей ей солью, где

X_1 выбран из S и N ;

X_2 выбран из S и N ;

точно один из X_1 и X_2 представляет собой N ;

X_3 представляет собой N ;

X_4 и X_5 представляют собой C ;

X_1, X_2, X_3, X_4 и X_5 образуют пятичленный гетероарил;

R₁ выбран из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₅;

R₂ представляет собой Н или выбран из алкила, amino, арила, циклоалкила, галогеналкила, гетероалкила, гетероарила, гетероциклоалкила и сульфонилалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₆;

R_3 выбран из H, алкила, (алкокси)алкила, (арилалкокси)алкила, (гетероарилалкокси)алкила, циано, циклоалкила, галогена, галогеналкокси и галогеналкила;

R_4 представляет собой $N(R_{4a})_2$, где каждый R_{4a} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

или R₃ и R₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероарильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное одной – тремя группами R₇;

каждый из R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄галогеналкилтио, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, (арил)C₁₋₄алкокси, (гетероарил)C₁₋₄алкокси, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкокси, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкокси, (арил)C₁₋₄алкилтио, (гетероарил)C₁₋

алкилтио, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкилтио, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкилтио, амина, галогена, гидроксид, циано и оксо; и

каждый R₇ независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкила, галогена, гидроксид, циано и оксо.

Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, обладают пригодной активностью ингибирования DLK и могут применяться в лечении или профилактике заболевания, в котором DLK играет активную роль. Таким образом, в широком аспекте определенные варианты осуществления также предусматривают фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, а также способы получения и применения соединений и композиций. Определенные варианты осуществления предусматривают способы ингибирования DLK. Другие варианты осуществления предусматривают способы лечения нарушения, опосредованного DLK, у пациента, нуждающегося в таком лечении, предусматривающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе. Также предусмотрено применение определенных соединений, раскрытых в данном документе, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, поддающегося облегчению посредством ингибирования DLK.

В определенных вариантах осуществления X₁ представляет собой C, и X₂ представляет собой N.

В определенных вариантах осуществления X₁ представляет собой N, и X₂ представляет собой C.

В определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метил и необязательно замещен одной или двумя группами R₅.

В определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой гидроксиметил и необязательно замещен одной группой R₅.

В определенных вариантах осуществления R₂ представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления R_2 выбран из алкила, циклоалкила, гетероалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной или двумя группами R_6 .

В определенных вариантах осуществления R_2 выбран из морфолин-1-ила, пиперидин-1-ила и пиперазин-1-ила, любой из которых необязательно замещен одной или двумя группами R_6 .

В определенных вариантах осуществления R_2 представляет собой морфолин-1-ил.

В определенных вариантах осуществления R_2 выбран из пиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила.

В определенных вариантах осуществления R_2 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления R_3 выбран из галогеналкокси и галогеналкила.

В определенных вариантах осуществления R_3 выбран из галогенметокси и галогенметила.

В определенных вариантах осуществления R_3 выбран из пергалогенметокси и пергалогенметила.

В определенных вариантах осуществления R_3 выбран из дифторметокси, трифторметокси, дифторметила и трифторметила.

В определенных вариантах осуществления R_3 выбран из CF_3 и OCF_3 .

В определенных вариантах осуществления R_4 представляет собой NH_2 .

В определенных вариантах осуществления R_4 выбран из $NHCH_3$ и $N(CH_3)_2$.

В определенных вариантах осуществления R_4 выбран из $NH(C_{1-4}\text{алкила})$ и $N(C_{1-4}\text{алкил})_2$.

В определенных вариантах осуществления R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероарильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное одной – тремя группами R_7 .

В определенных вариантах осуществления R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероарильное или гетероалкильное кольцо.

В определенных вариантах осуществления R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами R_7 .

В определенных вариантах осуществления R_5 выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила и C_{3-7} гетероциклоалкила.

В определенных вариантах осуществления R_5 выбран из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, C_{3-7} гетероциклоалкокси и C_{3-7} циклоалкила.

В определенных вариантах осуществления R_5 выбран из метила, этила, трифторметила, 2-пропила и циклопропила.

В определенных вариантах осуществления R_6 выбран из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, C_{3-7} гетероциклоалкокси и C_{3-7} циклоалкила.

В определенных вариантах осуществления R_6 представляет собой C_{1-4} алкил.

В определенных вариантах осуществления R_6 представляет собой C_{1-4} галогеналкил.

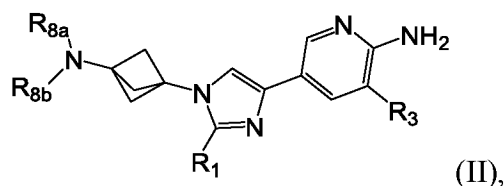
В определенных вариантах осуществления R_6 представляет собой C_{1-4} фторалкил.

В определенных вариантах осуществления R_6 представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления R_6 выбран из (этинил) C_{1-4} алкила и (этинил) C_{1-4} алкила.

В определенных вариантах осуществления R_6 выбран из (этинил)метила и (этинил)метила.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются структурной формулой II:



или соответствующей ей солью, где:

R_1 выбран из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R_5 ;

R_3 выбран из H, алкила, циано, циклоалкила, галогена, галогеналкокси и галогеналкила;

R_{8a} и R_{8b} независимо выбраны из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $(C_{1-4}$ алкокси) C_{1-4} алкила, $(C_{1-4}$ галогеналкокси) C_{1-4} алкила, $(C_{1-4}$ алкокси) C_{1-4} галогеналкила и $(C_{1-4}$ галогеналкокси) C_{1-4} галогеналкила,

или R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено одной – тремя группами R_6 ; и

каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкилтио, арила, гетероарила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} гетероциклоалкила, (арил) C_{1-4} алкила, (гетероарил) C_{1-4} алкила, (этинил) C_{1-4} алкила, (этинил) C_{1-4} алкила, (арил) C_{1-4} алкокси, (гетероарил) C_{1-4} алкокси, (арил) C_{1-4} алкилтио, (гетероарил) C_{1-4} алкилтио, amino, галогена, гидроксид, циано и оксо.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются структурной формулой II, изображенной выше, или соответствующей ей солью, где

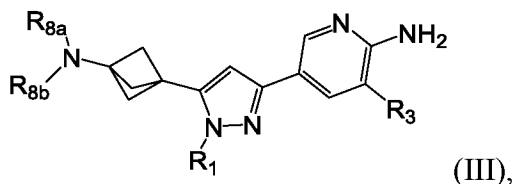
R_1 выбран из циклопропила, циклопропилметила и изопропила;

R_3 выбран из дифторметокси, трифторметокси и трифторметила;

R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют морфолиновое или пиперазиновое кольцо, любое из которых необязательно замещено одной – тремя группами R_6 ; и

R_6 выбран из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, amino, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, гидроксид и гидроксидалкила.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются структурной формулой III:



или соответствующей ей солью, где:

R_1 выбран из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R_5 ;

R_3 выбран из H, алкила, циано, циклоалкила, галогена, галогеналкокси и галогеналкила;

R_{8a} и R_{8b} независимо выбраны из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $(C_{1-4}$ алкокси) C_{1-4} алкила, $(C_{1-4}$ галогеналкокси) C_{1-4} алкила, $(C_{1-4}$ алкокси) C_{1-4} галогеналкила и $(C_{1-4}$ галогеналкокси) C_{1-4} галогеналкила,

или R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено одной – тремя группами R_6 ; и

каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкилтио, арила, гетероарила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} гетероциклоалкила, (арил) C_{1-4} алкила, (гетероарил) C_{1-4} алкила, (этинил) C_{1-4} алкила, (этинил) C_{1-4} алкила, (арил) C_{1-4} алкокси, (гетероарил) C_{1-4} алкокси, (арил) C_{1-4} алкилтио, (гетероарил) C_{1-4} алкилтио, amino, галогена, гидроксид, циано и оксо.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются структурной формулой III, изображенной выше, или соответствующей ей солью, где

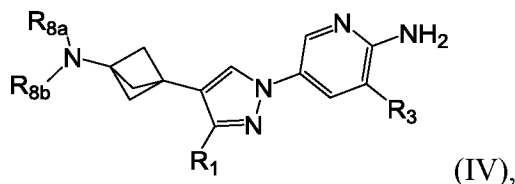
R_1 выбран из циклопропила, циклопропилметила и изопропила;

R_3 выбран из дифторметокси, трифторметокси и трифторметила;

R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют морфолиновое или пиперазиновое кольцо, любое из которых необязательно замещено одной – тремя группами R_6 ; и

R_6 выбран из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, amino, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, гидроксид и гидроксидалкила.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются структурной формулой IV:



или соответствующей ей солью, где:

R_1 выбран из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R_5 ;

R_3 выбран из H, алкила, циано, циклоалкила, галогена, галогеналкокси и галогеналкила;

R_{8a} и R_{8b} независимо выбраны из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $(C_{1-4}$ алкокси) C_{1-4} алкила, $(C_{1-4}$ галогеналкокси) C_{1-4} алкила, $(C_{1-4}$ алкокси) C_{1-4} галогеналкила и $(C_{1-4}$ галогеналкокси) C_{1-4} галогеналкила,

или R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено одной – тремя группами R_6 ; и

каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкилтио, арила, гетероарила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} гетероциклоалкила, (арил) C_{1-4} алкила, (гетероарил) C_{1-4} алкила, (этинил) C_{1-4} алкила, (этинил) C_{1-4} алкила, (арил) C_{1-4} алкокси, (гетероарил) C_{1-4} алкокси, (арил) C_{1-4} алкилтио, (гетероарил) C_{1-4} алкилтио, amino, галогена, гидрокси, циано и оксо.

В определенных вариантах осуществления любой из формул I – IV R_1 выбран из циклопропила, циклопропилметила и изопропила.

В определенных вариантах осуществления любой из формул I – IV R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют морфолинил или пиперидинил, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R_6 .

В определенных вариантах осуществления любой из формул I – IV R_3 выбран из дифторметокси, трифторметокси и трифторметила.

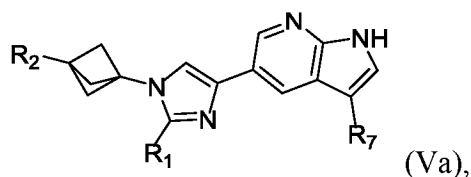
В определенных вариантах осуществления любой из формул I – IV R_5 выбран из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, amino, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, гидрокси и гидроксиалкила.

В определенных вариантах осуществления любой из формул I – IV R_6 выбран из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, amino, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, гидрокси и гидроксиалкила.

В определенных вариантах осуществления любой из формул I – IV R_6 представляет собой C_{1-4} алкил.

В определенных вариантах осуществления любой из формул I – IV R_6 представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются структурной формулой Va:



или соответствующей ей солью, где

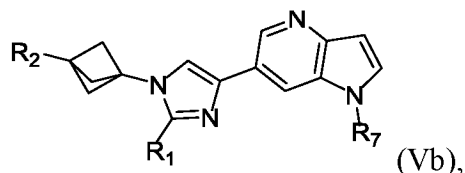
R₁ выбран из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₅;

5 R₂ представляет собой H или выбран из алкила, amino, арила, циклоалкила, галогеналкила, гетероалкила, гетероарила, гетероциклоалкила и сульфонилалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₆;

каждый из R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, (арил)C₁₋₄алкокси, (гетероарил)C₁₋₄алкокси, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкокси, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкокси, (арил)C₁₋₄алкилтио, (гетероарил)C₁₋₄алкилтио, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкилтио, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкилтио, amino, галогена, гидрокси, циано и оксо; и

R₇ выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкила, галогена, гидрокси, циано и оксо.

20 В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются структурной формулой Vb:



или соответствующей ей солью, где

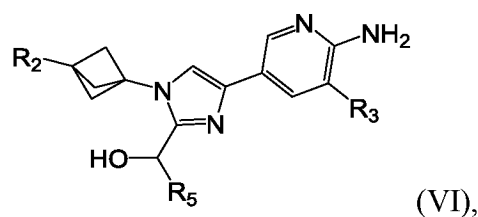
25 R₁ выбран из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₅;

R₂ представляет собой H или выбран из алкила, amino, арила, циклоалкила, галогеналкила, гетероалкила, гетероарила, гетероциклоалкила и сульфониалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₆;

каждый из R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкила, (этенил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, (арил)C₁₋₄алкокси, (гетероарил)C₁₋₄алкокси, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкокси, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкокси, (арил)C₁₋₄алкилтио, (гетероарил)C₁₋₄алкилтио, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкилтио, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкилтио, amino, галогена, гидроксид, циано и оксо; и

R₇ выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкила, галогена, гидроксид, циано и оксо.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются структурной формулой VI:



или соответствующей ей солью, где:

R₂ представляет собой H или выбран из алкила, amino, арила, циклоалкила, галогеналкила, гетероалкила, гетероарила, гетероциклоалкила и сульфониалкила, любой из которых необязательно замещен одной – двумя группами R₆;

R₃ выбран из галогеналкокси и галогеналкила; и

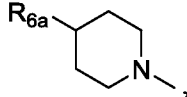
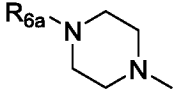
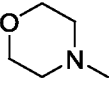
R₅ выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₃₋₇циклоалкила.

каждый R₆ независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, (этенил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, amino, галогена, гидроксид, циано и оксо.

В определенных вариантах осуществления формулы VI R₂ представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления формулы VI R₂ представляет собой гетероциклоалкил.

В определенных вариантах осуществления формулы VI R₂ выбран из морфолин-1-ила, пиперидин-1-ила и пиперазин-1-ила, любой из которых необязательно замещен одной или двумя группами R₆.

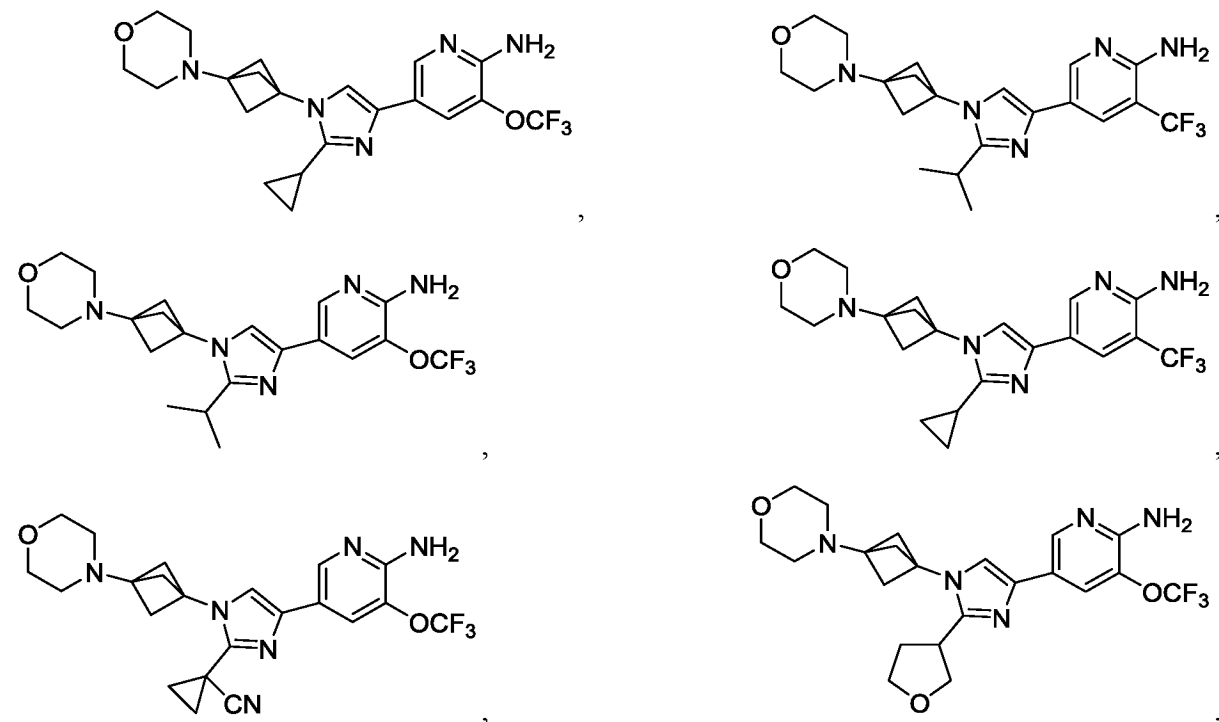
В определенных вариантах осуществления формулы VI R₂ выбран из ,  и , где R_{6a} выбран из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, (этинил)C₁₋₄алкила и (этинил)C₁₋₄алкила.

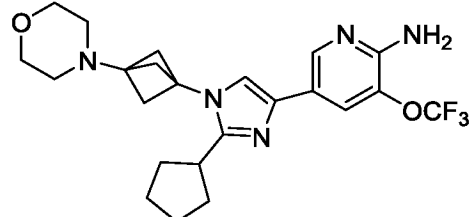
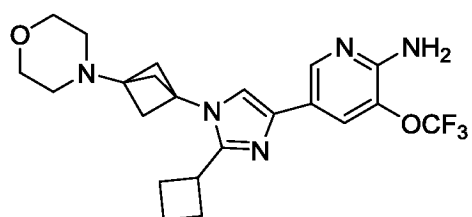
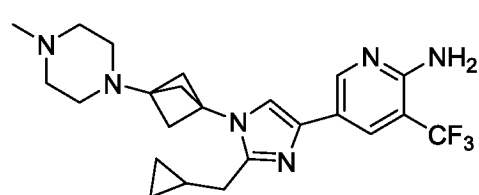
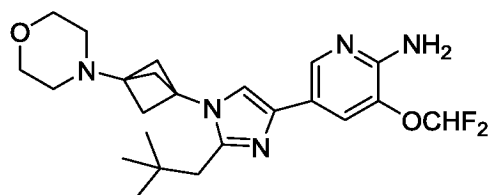
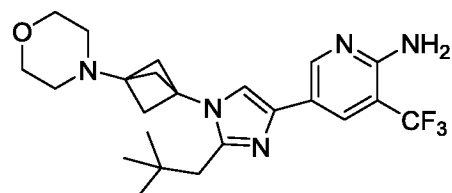
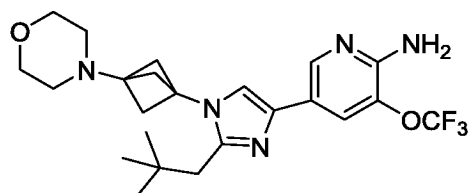
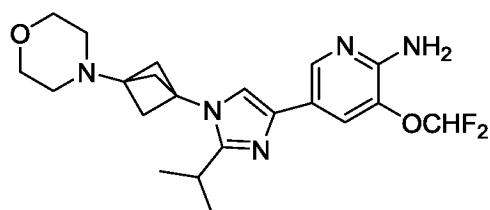
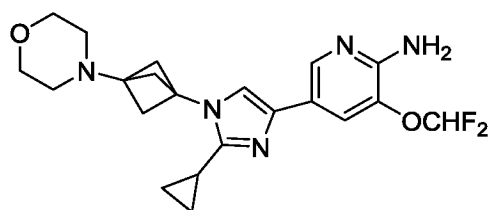
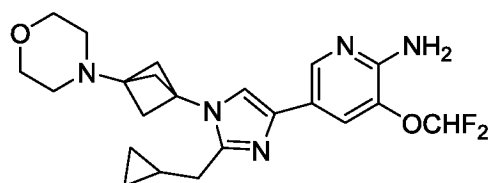
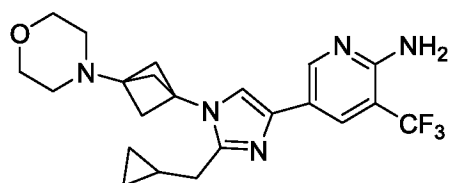
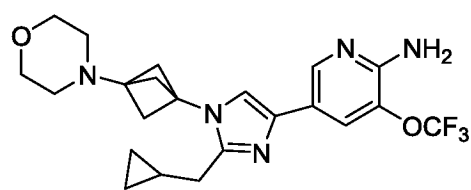
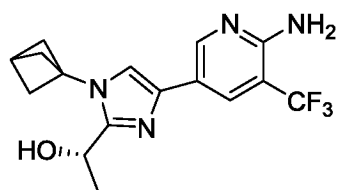
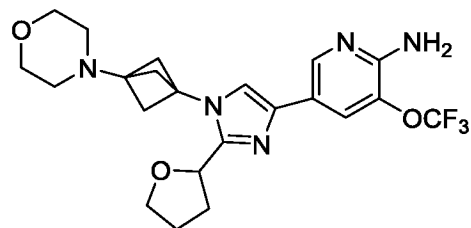
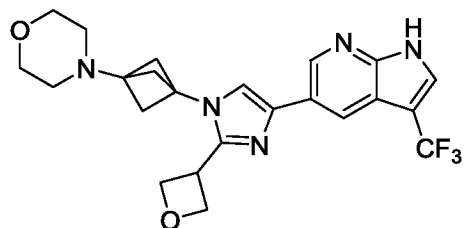
В определенных вариантах осуществления формулы VI R₃ выбран из дифторметокси, трифторметокси и трифторметила.

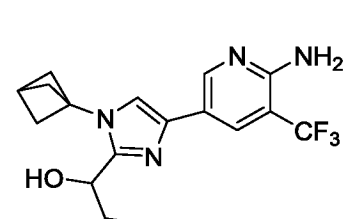
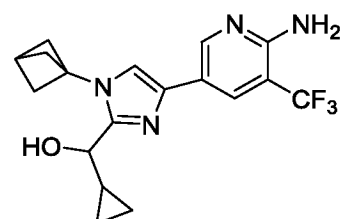
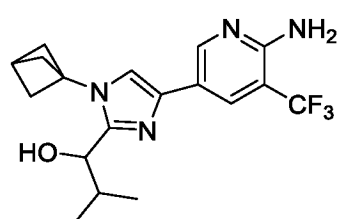
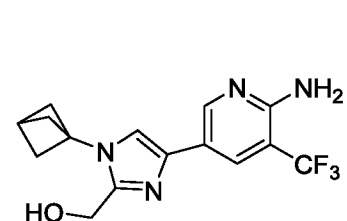
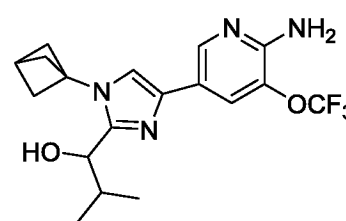
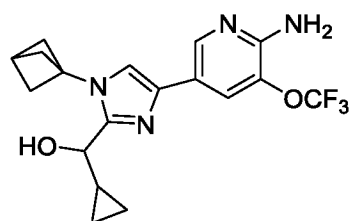
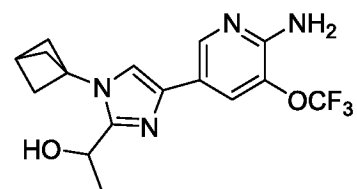
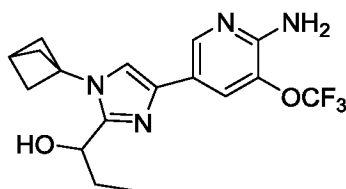
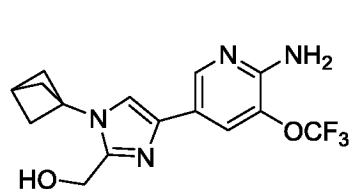
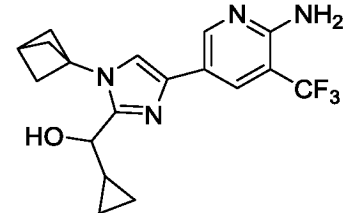
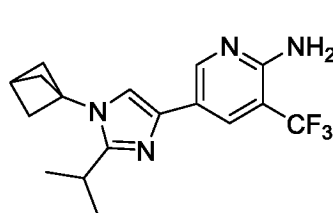
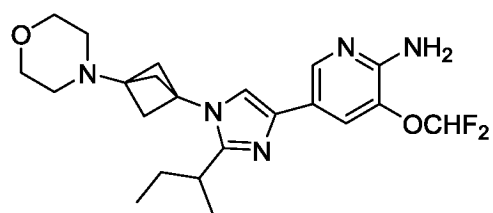
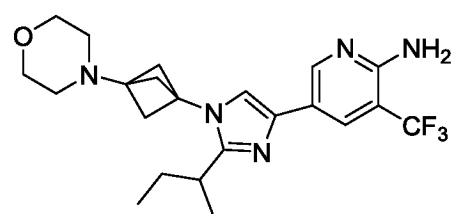
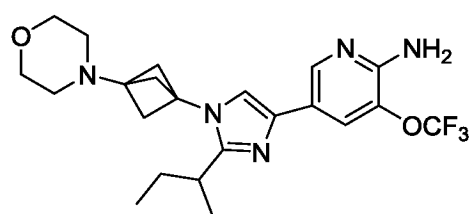
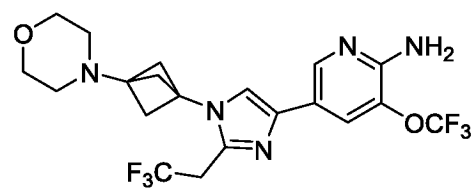
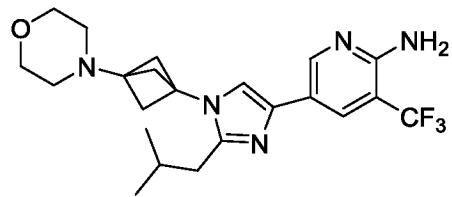
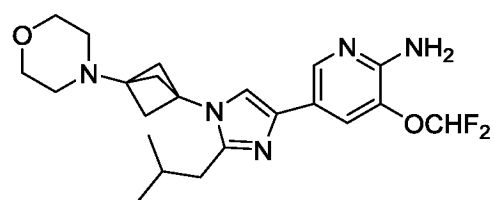
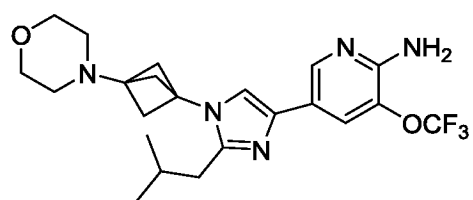
В определенных вариантах осуществления формулы VI R₅ выбран из C₁₋₄алкила и C₁₋₄галогеналкила.

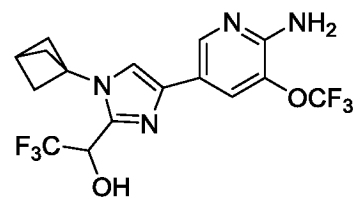
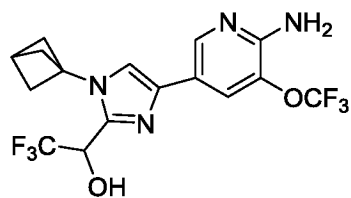
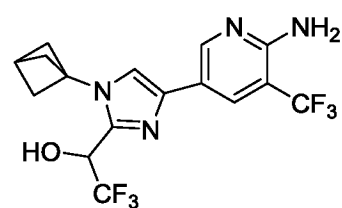
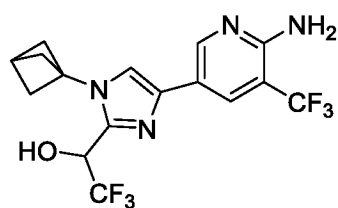
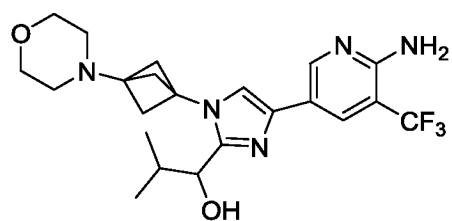
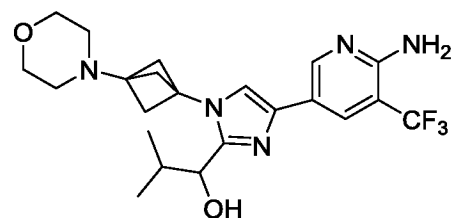
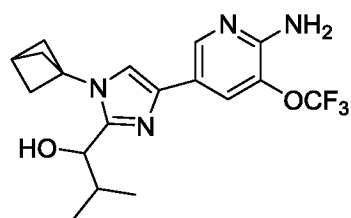
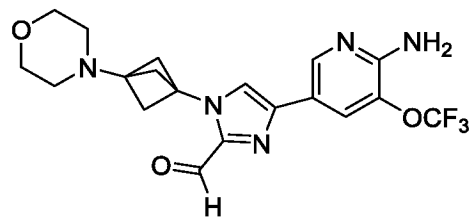
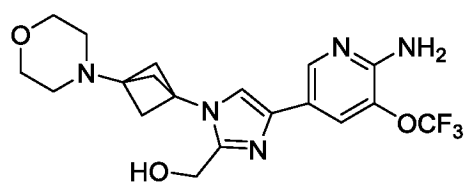
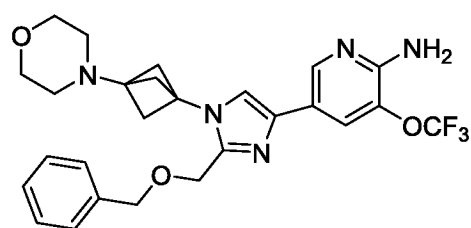
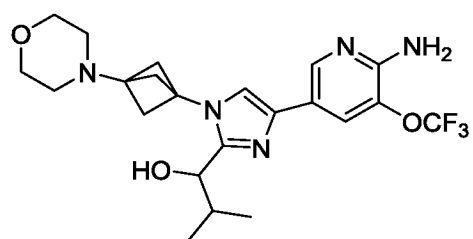
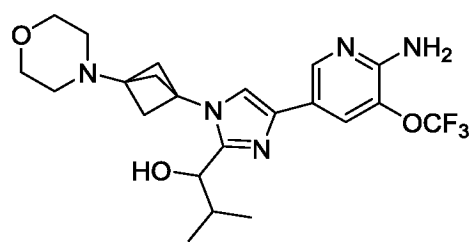
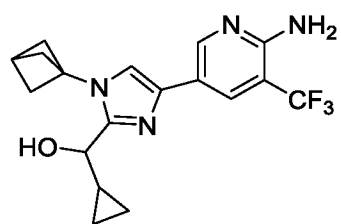
В определенных вариантах осуществления формулы VI R₅ выбран из метила и трифторметила.

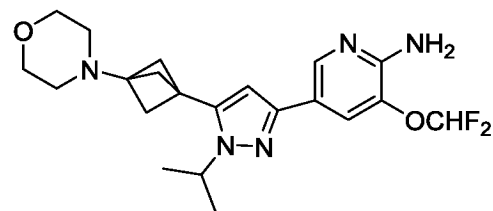
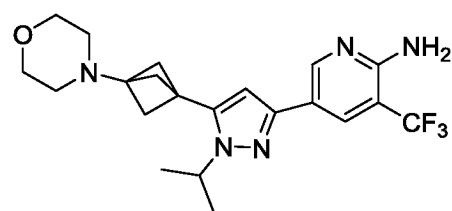
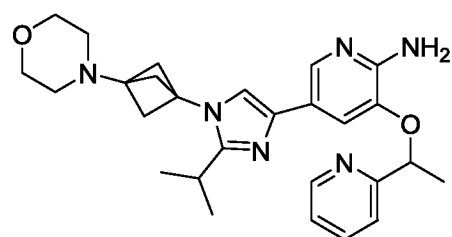
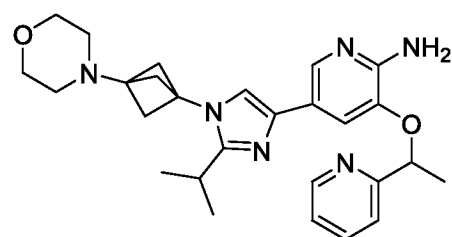
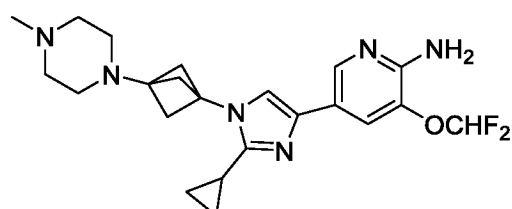
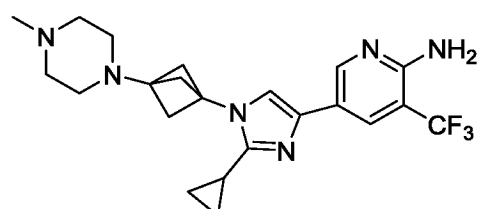
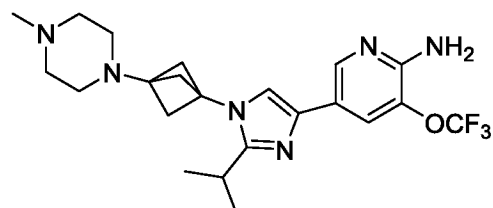
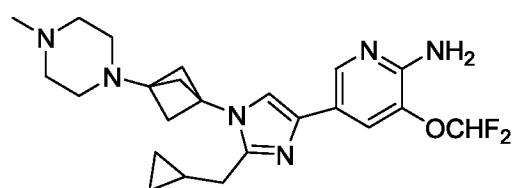
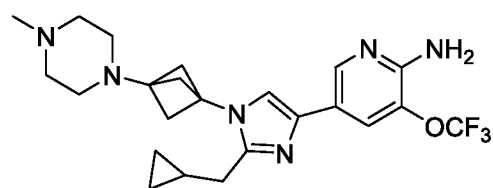
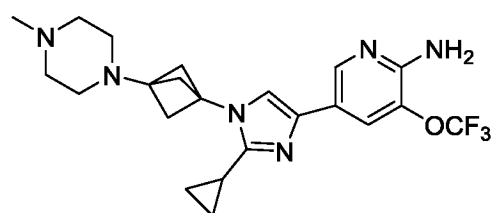
В определенных вариантах осуществления соединения выбраны из



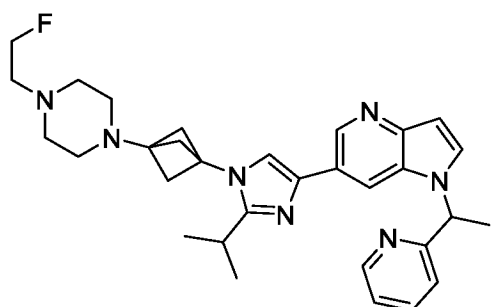
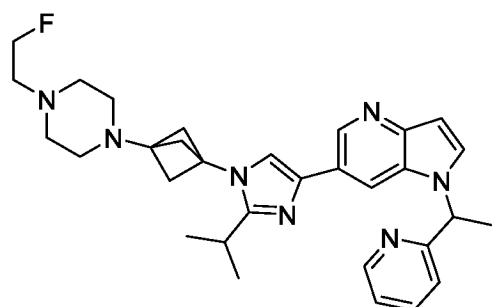


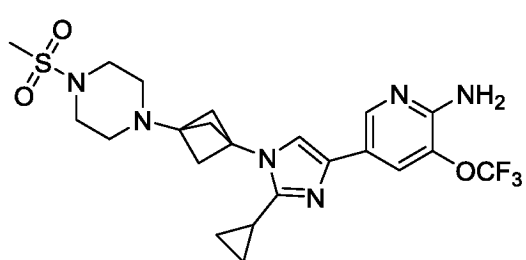
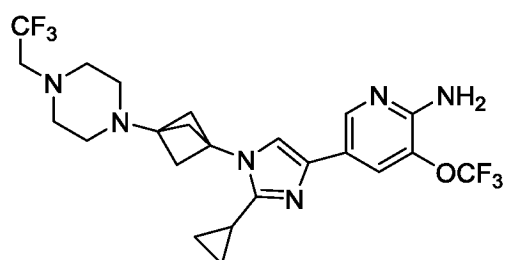
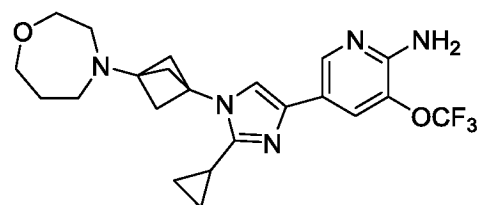
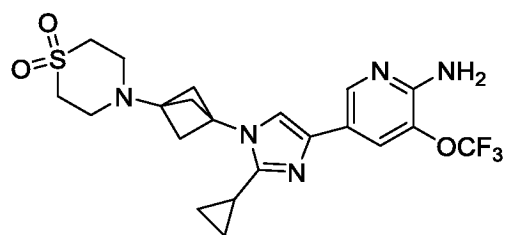
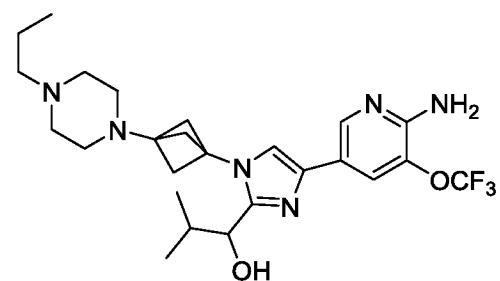
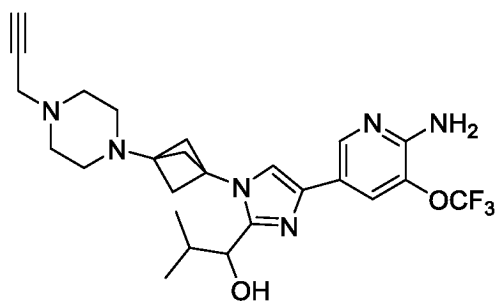
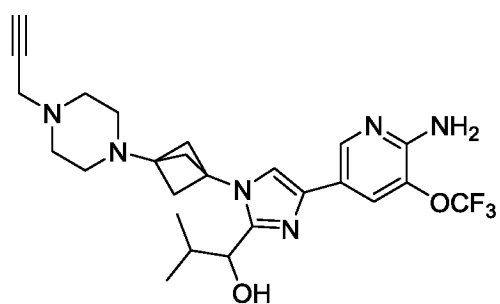
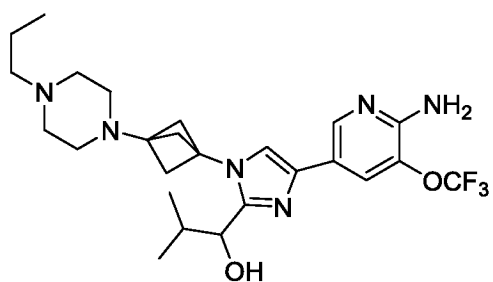
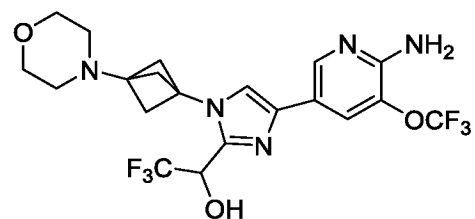
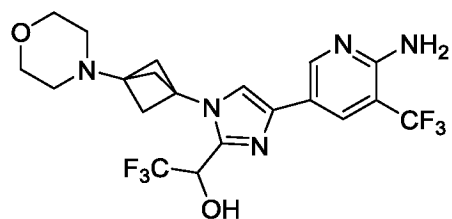
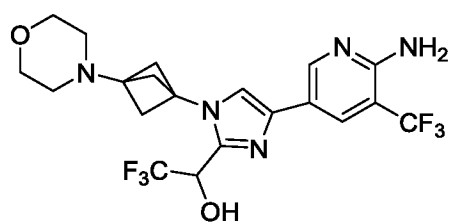
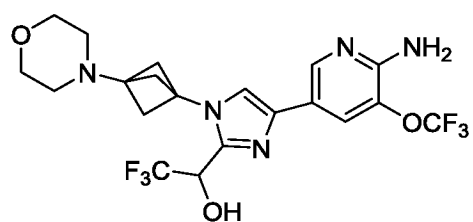


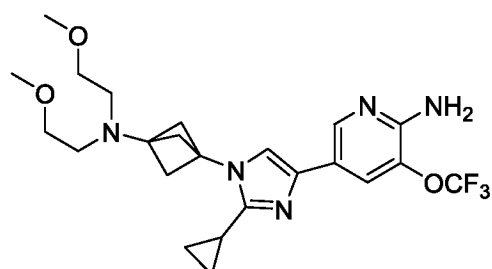
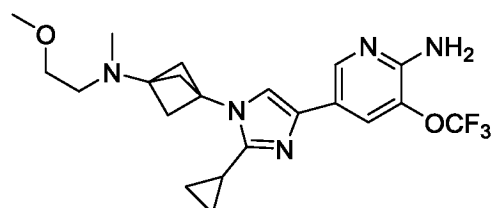
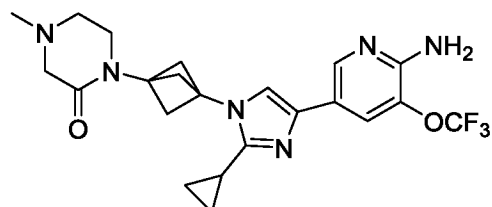
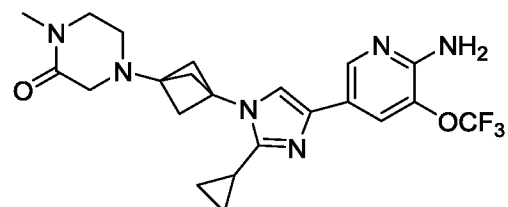
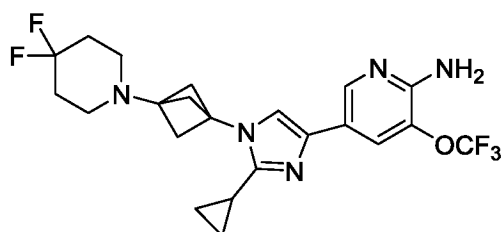
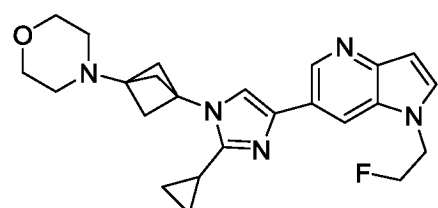
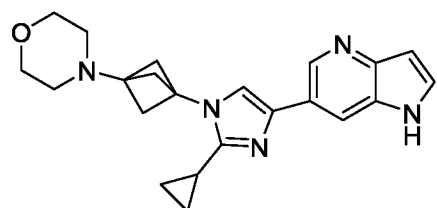
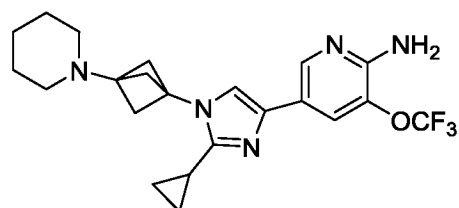
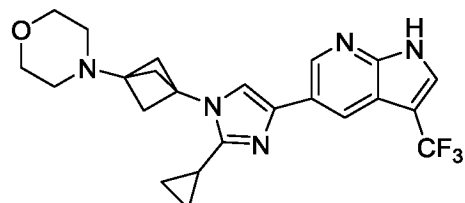
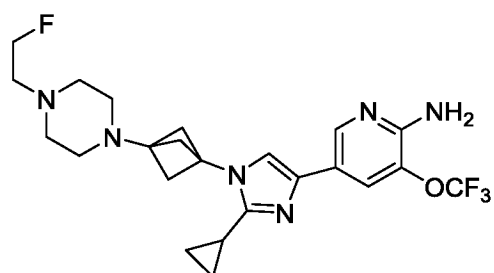


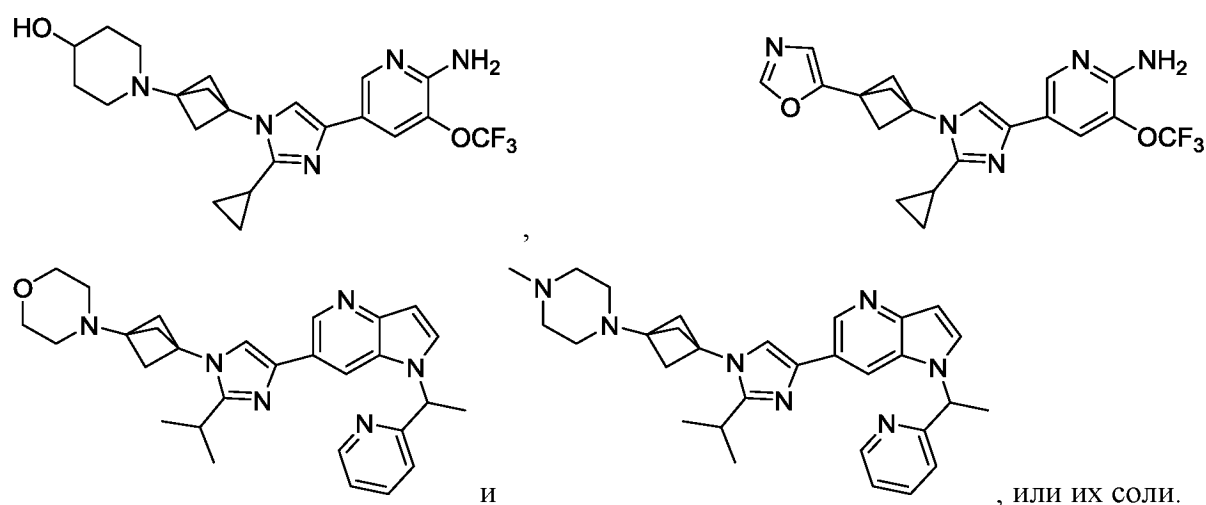


5









Также предусмотрены варианты осуществления, где любой вариант осуществления, представленный выше, может быть объединен с любым одним или несколькими из таких вариантов осуществления, при условии, что комбинация не является взаимоисключающей.

Как применяется в данном документе, два варианта осуществления являются "взаимоисключающими", когда один определен как являющийся отличным от другого. Например, вариант осуществления, где две группы объединяют с образованием циклоалкила, является взаимоисключающим с вариантом осуществления, в котором одна группа представляет собой этил, а другая группа представляет собой водород. Аналогично, вариант осуществления, где одна группа представляет собой CH_2 , является взаимоисключающим с вариантом осуществления, где та же группа представляет собой NH .

Также предусмотрено соединение, выбранное из примеров, раскрытых в данном документе.

Также предусмотрены способы подавления по меньшей мере одной функции DLK, включающие стадию приведения DLK в контакт с соединением, описанным в данном документе. Можно контролировать фенотип клетки, пролиферацию клетки, активность DLK, изменение биохимического выхода, получаемого с помощью активной DLK, экспрессию DLK или связывание DLK с естественным партнером по связыванию. Такие способы могут представлять собой способы лечения заболевания, биологические анализы, клеточные анализы, биохимические анализы или т. п.

Также в данном документе предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного DLK, предусматривающие введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его соли, пациенту, нуждающемуся в этом.

5 В определенных вариантах осуществления заболевание выбрано из нейродегенеративного заболевания.

Также в данном документе предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

10 Также в данном документе предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного DLK.

Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, в качестве лекарственного препарата.

15 Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, в качестве лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного DLK.

Также предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного DLK.

20 Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения заболевания, опосредованного DLK.

Также в данном документе предусмотрен способ ингибирования DLK, предусматривающий приведение DLK в контакт с соединением, раскрытым в данном документе, или его солью.

25 Также в данном документе предусмотрен способ достижения эффекта у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его соли, пациенту, где эффект выбран из усиления когнитивных функций.

30 В определенных вариантах осуществления заболевание, опосредованное DLK, выбрано из заболевания, которое обусловлено травматическим повреждением нейронов центральной нервной системы и периферической нервной системы (например, инсультом, травматическим повреждением головного мозга, повреждением спинного

мозга), заболевания, которое обусловлено хроническим нейродегенеративным состоянием (например, болезнью Альцгеймера, лобно-височной деменцией, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, боковым амиотрофическим склерозом, спинально-церебеллярной атаксией, прогрессирующим надъядерным параличом, болезнью с тельцами Леви, болезнью Кеннеди и другими связанными с ними состояниями),

5 заболевания, которое обусловлено невропатиями, возникающими в результате неврологического повреждения (периферической невропатией, индуцированной химиотерапией, диабетической невропатией и связанными с ними состояниями), и

10 заболевания, которое обусловлено когнитивными расстройствами, обусловленными фармакологическим воздействием (например, когнитивным расстройством, индуцированным химиотерапией, также известным как "химический мозг").

Также предусмотрен способ модуляции функции, опосредованной DLK, у субъекта, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

15 Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для

20 перорального применения выбрана из таблетки и капсулы.

Определения

Используемые в данном документе термины, указанные ниже, имеют указанные значения.

При раскрытии диапазонов значений и применении обозначения " n_1 - n_2 " или "от n_1 ... до n_2 ", где n_1 и n_2 представляют собой числа, если не указано иное, то данное обозначение предназначено для включения самих чисел и диапазона между ними. Данный диапазон может состоять из целых чисел или непрерывного ряда значений и включать конечные значения. В качестве примера диапазон "от 2 до 6 атомов углерода" предназначен для включения двух, трех, четырех, пяти и шести атомов углерода,

25 поскольку атомы углерода существуют в виде целых единиц. При сравнении, в качестве примера, диапазон "от 1 до 3 мкМ (микромольный)", который предназначен

30

для включения 1 мкМ, 3 мкМ и всех значений между любыми числами значащих цифр (например, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ и т. д.).

Термин "приблизительно", используемый в данном документе, предназначен для количественного определения численных значений, которые он модифицирует, обозначая такое значение как переменную в пределах ошибки. Если не указаны конкретные пределы ошибки, такие как стандартное отклонение от среднего значения, приведенные на графике или в таблице данных, то следует понимать, что термин "приблизительно" обозначает диапазон, который бы охватывал указанное значение и диапазон, который был бы включен при округлении до данной цифры, учитывая значащие цифры.

Термин "ацил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает карбонил, присоединенный к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероциклу или любому другому фрагменту, в котором атом, присоединенный к карбонилу, представляет собой углерод. "Ацетильная" группа означает группу $-C(O)CH_3$. "Алкилкарбонильная" или "алканоильная" группы означают алкильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы. Примеры таких групп включают метилкарбонил и этилкарбонил. Примеры ацильных групп включают формил, алканоил и ароил.

Термин "алкенил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает прямоцепочечный или разветвленный углеводородный радикал, имеющий одну или несколько двойных связей и содержащий от 2 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкенил будет содержать от 2 до 6 атомов углерода. Термин "алкенилен" означает систему углерод-углеродной двойной связи, присоединенную в двух или более положениях, такую как этенилен $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Примеры подходящих алкенильных радикалов включают этенил, пропенил, 2-метилпропенил, 1,4-бутадиенил и т. п. Если не указано иное, термин "алкенил" может включать "алкениленовые" группы.

Термин "алкокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает алкилэфирный радикал, где термин "алкил" является таким, как определено ниже. Примеры подходящих алкилэфирных радикалов включают метокси,

этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т. п.

Термин "алкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает прямоцепочечный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкил будет содержать от 1 до 10 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления указанный алкил будет содержать от 1 до 8 атомов углерода. Алкильные группы могут быть необязательно замещенными, как определено в данном документе. Примеры алкильных радикалов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, октил, нонил и т. п. Термин "алкилен", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает насыщенную алифатическую группу, полученную из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, присоединенного в двух или более положениях, такого как метилен ($-\text{CH}_2-$). Если не указано иное, термин "алкил" может включать "алкиленовые" группы.

Термин "алкиламино", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает алкильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством аминогруппы. Подходящие алкиламиногруппы могут быть моно- или диалкилированными, образуя такие группы как, например, N-метиламино, N-этиламино, N,N-диметиламино, N,N-этилметиламино и т. п.

Термин "алкилиден", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает алкенильную группу, в которой один атом углерода углерод-углеродной двойной связи принадлежит фрагменту, к которому присоединена алкенильная группа.

Термин "алкилтио", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает алкилтиоэфирный ($\text{R}-\text{S}-$) радикал, где термин "алкил" является таким, как определено выше, и где сера может быть однократно или двукратно окислена. Примеры подходящих алкилтиоэфирных радикалов включают метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, метансульфонил, этансульфинил и т. п.

Термин "алкинил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий одну или несколько тройных связей и содержащий от 2 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкинил содержит от 2 до 6 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления указанный алкинил содержит от 2 до 4 атомов углерода. Термин "алкинилен" означает углерод-углеродную тройную связь, присоединенную в двух положениях, такую как этинилен ($-\text{C}:::\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$). Примеры алкинильных радикалов включают этинил, пропинил, гидроксипропинил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, пентин-1-ил, 3-метилбутин-1-ил, гексин-2-ил и т. п. Если не указано иное, термин "алкинил" может включать "алкиниленовые" группы.

Термины "амидо" и "карбамоил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, означают аминогруппу, описанную ниже, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы или наоборот. Термин "С-амидо", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает группу $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RR}')$, где R и R' определены в данном документе или определены посредством конкретно пронумерованных групп, обозначенных "R". Термин "N-амидо", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает группу $\text{RC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, где R и R' определены в данном документе или определены посредством конкретно пронумерованных групп, обозначенных "R". Термин "ациламино", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, охватывает ацильную группу, присоединенную к исходному фрагменту посредством аминогруппы. Пример "ациламино-" группы представляет собой ацетиламино ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

Термин "амино", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает $-\text{NRR}'$, где R и R' независимо выбраны из водорода, алкила, ацила, гетероалкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен. Кроме того, R и R' могут объединяться с образованием гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещенным.

Термин "арил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно, два или три кольца, где такие полициклические кольцевые системы конденсированы вместе. Термин "арил" охватывает ароматические группы, такие как фенил, нафтил, антраценил и фенантринл.

Термины "арилалкенил" или "аралкенил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, означают арильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством алкенильной группы.

Термины "арилалкокси" или "аралкокси", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, означают арильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством алкоксигруппы.

Термины "арилалкил" или "аралкил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, означают арильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы.

Термины "арилалкинил" или "аралкинил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, означают арильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством алкинильной группы.

Термины "арилалканоил", или "аралканоил", или "ароил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, означают ацильный радикал, полученный из арилзамещенной алканкарбоновой кислоты, такой как бензоил, нафтоил, фенилацетил, 3-фенилпропионил (гидроциннамоил), 4-фенилбутирил, (2-нафтил)ацетил, 4-хлоргидроциннамоил и т. п.

Термин "арилокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает арильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством окси.

Термины "бензо" и "бенз", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к двухвалентному радикалу $C_6H_4=$, полученному из бензола. Примеры включают бензотиофен и бензимидазол.

Термин "карбамат", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает сложный эфир карбаминовой кислоты ($-NHCOO-$), который может быть присоединен к исходному молекулярному фрагменту либо с азотного

конца, либо с кислотного конца, и который необязательно может быть замещенным, как определено в данном документе.

Термин "О-карбамил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает группу $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$, где R и R' определены в данном документе.

5 Термин "N-карбамил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает группу $\text{ROC}(\text{O})\text{NR}'$, где R и R' определены в данном документе.

Термин "карбонил", используемый в данном документе, при использовании отдельно включает формил $[-\text{C}(\text{O})\text{H}]$, а в комбинации представляет собой группу $-\text{C}(\text{O})-$.

10 Термины "карбоксил" или "карбокси", используемые в данном документе, означают $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или соответствующий "карбоксилатный" анион, такой как анион в составе соли карбоновой кислоты. Группа "О-карбокси" означает группу $\text{RC}(\text{O})\text{O}-$, где R является таким, как определено в данном документе. Группа "С-карбокси" означает группу $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, где R является таким, как определено в данном документе.

15 Термин "циано", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает $-\text{CN}$.

Термины "циклоалкил" или, в качестве альтернативы, "карбоцикл", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, означают насыщенную или частично насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую алкильную группу, где каждый циклический фрагмент содержит от 3 до 12 атомов углерода в кольце, и которая может необязательно представлять собой бензо-конденсированную кольцевую систему, которая необязательно замещена, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления указанный циклоалкил будет содержать от 5 до 7 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный циклоалкил будет содержать спироциклическую кольцевую систему. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, инданил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1H-инденил, адамантил и т. п. Подразумевается, что "бициклический" и "трициклический", используемые в данном документе, включают 25 обе конденсированные кольцевые системы, такие как декагидронафталин, октагидронафталин, а также полициклический (многоцентровый) насыщенный или 30

частично ненасыщенный тип. В целом, примерами последнего типа изомера являются бицикло[1.1.1]пентан, камфора, адамантан и бицикло[3.2.1]октан.

Термин "сложный эфир", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает карбоксильную группу, соединяющую два фрагмента, связанных по атомам углерода.

Термин "простой эфир", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает оксигруппу, соединяющую два фрагмента, связанных по атомам углерода.

Термины "галогено" или "галоген", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, означают фтор, хлор, бром или йод.

Термин "галогеналкокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает галогеналкильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода.

Термин "галогеналкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает алкильный радикал, имеющий значение, определенное выше, где один или несколько атомов водорода заменены галогеном. Конкретно охватываются моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы. Моногалогеналкильный радикал, в качестве одного примера, может содержать атом йода, брома, хлора или фтора в радикале. Дигалогеновые и полигалогеналкильные радикалы могут содержать два или более таких же атомов галогена или комбинацию различных галогеновых радикалов. Примеры галогеналкильных радикалов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. "Галогеналкилен" означает галогеналкильную группу, присоединенную в двух или более положениях. Примеры включают фторметилен (-CFH-), дифторметилен (-CF₂-), хлорметилен (-CHCl-) и т. п.

Термин "гетероалкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает устойчивую прямую или разветвленную цепь или их комбинации, полностью насыщенную или содержащую от 1 до 3 степеней ненасыщенности, состоящую из указанного числа атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, и где атомы N и S могут быть необязательно

окислены, и гетероатом N может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(гетероатомы) может(могут) быть размещен(размещены) в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Не более двух гетероатомов могут быть последовательными, такие как, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

5 Термин "гетероарил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает 3-15-членное ненасыщенное гетеромоноциклическое кольцо или конденсированную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно из конденсированных колец является ароматическим, которая содержит по меньшей мере один атом, выбранный из N, O и S.

10 В определенных вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 5 до 7 атомов. Термин также охватывает

15 конденсированные полициклические группы, где гетероциклические кольца конденсированы с арильными кольцами, где гетероарильные кольца конденсированы с другими гетероарильными кольцами, где гетероарильные кольца конденсированы с гетероциклоалкильными кольцами или где гетероарильные кольца конденсированы с циклоалкильными кольцами. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил, пиранил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, хиназолинил, индазолил, бензотриазолил, бензодиоксолил, бензопиранил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил,

20 бензотиадиазолил, бензофурил, бензотиенил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, тетрагидрохинолинил, тетразолопиридазинил, тетрагидроизохинолинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил и т. п. Иллюстративные трициклические гетероциклические группы включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, дибензофуранил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т. п.

30 Каждый из терминов "гетероциклоалкил" и "гетероцикл", взаимозаменяемо используемых в данном документе отдельно или в комбинации, относится к

насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной (но неароматической) моноциклической, бициклической или трициклической гетероциклической группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, где каждый указанный гетероатом может быть независимо выбран из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать спироциклическую кольцевую систему. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 3 до 8 членов кольца в каждом кольце. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 3 до 7 членов кольца в каждом кольце. В еще дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 5 до 6 членов кольца в каждом кольце. "Гетероциклоалкил" и "гетероцикл" предназначены для включения сульфонов, сульфоксидов, N-оксидов с третичными атомами азота в кольце и карбоциклических конденсированных и бензо-конденсированных кольцевых систем; кроме того, оба термина также включают системы, где гетероциклическое кольцо конденсировано с арильной группой, определенной в данном документе, или с дополнительной гетероциклической группой. Примеры гетероциклических групп включают азиридирил, азетидинил, 1,3-бензодиоксолил, дигидроизоиндолил, дигидроизохинолинил, дигидроциннолинил, дигидробензодиоксинил, дигидро[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридирил, бензотиазолил, дигидроиндолил, дигидропиридирил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, изоиндолинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидропиридирил, пиперидинил, тиоморфолинил и т. п. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены, если это конкретно не запрещено.

Термин "гидразинил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает две аминогруппы, соединенные посредством одинарной связи, т. е. -N-N-.

Термин "гидрокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает -ОН.

Термин "гидроксиалкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает гидроксигруппу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы.

Термин "имино", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает =N-.

Термин "иминогидрокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает =N(OH) и =N-O-.

Выражение "в основной цепи" означает наиболее длинную непрерывную или смежную цепь атомов углерода, начинающуюся в точке присоединения группы к соединениям любой из формул, раскрытых в данном документе.

Термин "изоцианато" означает группу -NCO.

Термин "изотиоцианато" означает группу -NCS.

Выражение "линейная цепь атомов" означает наиболее длинную прямую цепь атомов, независимо выбранных из углерода, азота, кислорода и серы.

Термин "низший", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, где конкретно не определено иное, означает содержащий от 1 до и включительно 6 атомов углерода (т. е. C₁-C₆алкил).

Термин "низший арил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, любой из которых может быть необязательно замещенным, как предусмотрено.

Термин "низший гетероарил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает либо 1) моноциклический гетероарил, содержащий пять или шесть членов кольца, в котором от одного до четырех указанных членов могут являться гетероатомами, выбранными из N, O и S, или 2) бициклический гетероарил, где каждое из конденсированных колец содержит пять или шесть членов кольца, содержащих между ними от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

Термин "низший циклоалкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает моноциклический циклоалкил, содержащий от трех до шести членов кольца (т. е. C₃-C₆циклоалкил). Низшие циклоалкилы могут быть

ненасыщенными. Примеры низшего циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "низший гетероциклоалкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает моноциклический гетероциклоалкил, содержащий от трех до шести членов кольца, в котором от одного до четырех членов могут являться гетероатомами, выбранными из N, O и S (т. е. C₃-C₆гетероциклоалкил). Примеры низших гетероциклоалкилов включают пирролидинил, имидазолидинил, пиазолидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил. Низшие гетероциклоалкилы могут быть ненасыщенными.

Термин "низший amino", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает -NRR', где R и R' независимо выбраны из водорода и низшего алкила, любой из которых может быть необязательно замещен.

Термин "меркаптил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает группу RS-, где R является таким, как определено в данном документе.

Термин "нитро", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает -NO₂.

Термины "окси" или "окса", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к -O-.

Термин "оксо", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает =O.

Термин "пергалогеналкокси" означает алкоксигруппу, где все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин "пергалогеналкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает алкильную группу, где все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин "спироциклическая кольцевая система" означает полициклическую кольцевую систему, содержащую два кольца так, что один атом является общим для обоих колец.

Термины "сульфонат", "сульфоновая кислота" и "сульфовый", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к группе $-\text{SO}_3\text{H}$ и ее аниону, поскольку сульфоновую кислоту применяют в солеобразовании.

5 Термин "сульфанил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает $-\text{S}-$.

Термин "сульфинил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает $-\text{S}(\text{O})-$.

Термин "сульфонил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает $-\text{S}(\text{O})_2-$.

10 Термин "N-сульфонамидо" означает группу $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NR}'-$, где R и R' определены в данном документе.

Термин "S-сульфонамидо" означает группу $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}'$, где R и R' определены в данном документе.

15 Термины "тия" и "тио", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к группе $-\text{S}-$ или эфиру, где кислород заменен серой. Окисленные производные тиогруппы, а именно сульфинил и сульфонил, включены в определение тия и тио.

Термин "тиол", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает группу $-\text{SH}$.

20 Термин "тиокарбонил", используемый в данном документе, при использовании отдельно включает тиоформил $-\text{C}(\text{S})\text{H}$, а в комбинации представляет собой группу $-\text{C}(\text{S})-$.

Термин "N-тиокарбамил" означает группу $\text{ROC}(\text{S})\text{NR}'-$, где R и R' определены в данном документе.

25 Термин "O-тиокарбамил" означает группу $-\text{OC}(\text{S})\text{NRR}'$, где R и R' определены в данном документе.

Термин "тиоцианато" означает группу $-\text{CNS}$.

Термин "тригалогенметансульфонамидо" означает группу $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{NR}-$, где X представляет собой галоген, и R является таким, как определено в данном документе.

30 Термин "тригалогенметансульфонил" означает группу $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2-$, где X представляет собой галоген.

Термин "тригалогенметокси" означает группу X_3CO- , где X представляет собой галоген.

Термин "тризамещенный силил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает силиконовую группу, замещенную по ее трем свободным валентностям группами, перечисленными в данном документе, как определено для замещенного амина. Примеры включают триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трифенилсилил и т. п.

Любое определение в данном документе можно использовать в комбинации с любым другим определением для описания сложной структурной группы. По определению замыкающий элемент любого такого определения представляет собой элемент, который присоединяется к исходному фрагменту. Например, сложная группа алкиламидо будет представлять собой алкильную группу, присоединенную к исходной молекуле посредством амидогруппы, и термин алкоксиалкил будет представлять собой алкоксигруппу, присоединенную к исходной молекуле посредством алкильной группы.

Когда группа определена как "нулевая", это означает, что указанная группа отсутствует.

Термин "необязательно замещенный" означает, что предшествующая группа может быть замещенной или незамещенной. Будучи замещенными заместители "необязательно замещенной" группы могут включать без ограничения один или несколько заместителей, независимо выбранных из следующих групп или конкретно обозначенных наборов групп отдельно или в комбинации: низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший алканойл, низший гетероалкил, низший гетероциклоалкил, низший галогеналкил, низший галогеналкенил, низший галогеналкинил, низший пергалогеналкил, низший пергалогеналкокси, низший циклоалкил, фенил, арил, арилокси, низший алкокси, низший галогеналкокси, оксо, низший ацилокси, карбонил, карбоксил, низший алкилкарбонил, низший карбоксильный сложный эфир, низший карбоксамидо, циано, водород, галоген, гидроксильный, амина, низший алкиламина, ариламина, амидо, нитро, тиол, низший алкилтио, низший галогеналкилтио, низший пергалогеналкилтио, арилтио, сульфат, сульфоновая кислота, тризамещенный силил, N_3 , SH , SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , пиридинил, тиофен, фуранил, низший карбамат и низшая мочевины. Там, где это

является структурно возможным, два заместителя могут быть соединены вместе с образованием конденсированного пяти-, шести- или семичленного карбоциклического или гетероциклического кольца, состоящего из нуля - трех гетероатомов, например образуя метилендиокси или этилендиокси. Необязательно замещенная группа может
5 быть незамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), полностью замещенной (например, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) или замещенной на уровне где-либо между полностью замещенной и монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). В тех случаях, когда заместители указываются без уточнения в отношении замещения, охватываются как замещенные, так и незамещенные формы. В тех случаях, когда заместитель определен
10 как "замещенный", конкретно подразумевается замещенная форма. Кроме того, в случае необходимости могут быть определены различные наборы необязательных заместителей для конкретного фрагмента; в таких случаях необязательное замещение будет таким, как определено, часто непосредственно следующее за фразой "необязательно замещен".

15 Термин R или термин R', встречающиеся сами по себе и без числового обозначения, если не указано иное, означают фрагмент, выбранный из водорода, алкила, циклоалкила, гетероалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещенным. Такие группы R и R' следует понимать как необязательно замещенные, как определено в данном документе.
20 Независимо от того, имеет ли группа R числовое обозначение или нет, каждую группу R, включая R, R' и Rⁿ, где n=(1, 2, 3, ...n), каждый заместитель и каждый элемент следует понимать, как независимые от любых других в отношении выбора из группы. Если какая-либо переменная, заместитель или элемент (например, арил, гетероцикл, R и т. д.) встречаются в формуле или общей структуре более одного раза, их определение в
25 каждом случае является независимым от определения в каждом другом случае. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что некоторые группы могут быть присоединены к исходной молекуле или могут занимать положение в цепи элементов с любого конца, как написано. Например, асимметрическая группа, такая как $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, может быть присоединена к исходному фрагменту либо посредством
30 углерода, либо посредством азота.

В раскрытых в данном документе соединениях присутствуют центры асимметрии. Такие центры обозначены с помощью символов "R" или "S" в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, в том числе диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат хиральные центры, или посредством получения смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, с помощью хроматографической методики, прямого разделения энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любого другого подходящего способа, известного из уровня техники. Исходные соединения с конкретной стереохимией являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены и выделены с помощью методик, известных из уровня техники. Кроме того, раскрытые в данном документе соединения могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen- (E) и zusammen- (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. Кроме того, соединения могут существовать в виде таутомеров; все таутомерные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Кроме того, раскрытые в данном документе соединения могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. В целом, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Термин "связь" означает ковалентную связь между двумя атомами или двумя фрагментами, где атомы, соединенные посредством связи, считаются частью большей субструктуры. Связь может быть одинарной, двойной или тройной, если не указано иное. Пунктирная линия между двумя атомами на рисунке молекулы указывает на то, что дополнительная связь может присутствовать или отсутствовать в этом положении.

Подразумевается, что термин "заболевание", используемый в данном документе, является в целом синонимичным и используется взаимозаменяемо с терминами "нарушение", "синдром" и "состояние" (т. е. медицинское состояние) в том, что все они

отражают аномальное состояние организма человека или животного или одной из его частей, что ухудшает его нормальное функционирование, при этом оно обычно проявляется посредством отличительных признаков и симптомов и приводит к сокращению продолжительности или ухудшению качества жизни у человека или животного.

Термин "когнитивное расстройство", используемый в данном документе, означает нарушение психического здоровья, при котором потеря когнитивной функции представляет собой первичный симптом, и которое в основном влияет на обучение, память, восприятие и/или решение задач. Когнитивные расстройства включают амнезию, деменцию и делирий. Причины могут включать повреждение областей головного мозга, отвечающих за память, возникающих либо вследствие травмы, либо химиотерапии.

Термин "комбинированная терапия" означает введение двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанных в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение таких терапевтических средств фактически одновременно, как, например, в одной капсуле, содержащей фиксированное соотношение активных ингредиентов, или в нескольких отдельных капсулах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательным образом. В обоих случаях схема лечения обеспечит благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств в лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Термин "вещество, связывающее DLK", применяется в данном документе для обозначения соединения, которое проявляет K_d по отношению к DLK, составляющую не более приблизительно 100 мкМ и, более часто, не более приблизительно 50 мкМ, как измерено с помощью анализа связывания DLK, описанного в общих чертах в данном документе. Посредством анализа связывания DLK измеряют K_d (константу диссоциации) для связывания соединения с активным сайтом DLK. Было определено, что определенные соединения, раскрытые в данном документе, связываются с DLK. В определенных вариантах осуществления соединения будут характеризоваться K_d по отношению к DLK, составляющей не более приблизительно 10 мкМ; в дополнительных

вариантах осуществления соединения будут характеризоваться K_d по отношению к DLK, составляющей не более приблизительно 1 мкМ; в еще дополнительных вариантах осуществления соединения будут характеризоваться K_d по отношению к DLK, составляющей не более приблизительно 0,1 мкМ; в еще дополнительных вариантах осуществления соединения будут характеризоваться K_d по отношению к DLK, составляющей не более приблизительно 10 нМ, как измерено с помощью анализа связывания DLK, описанного в данном документе.

Выражение "терапевтически эффективный" предназначено для количественного определения количества активных ингредиентов, применяемых в лечении заболевания или при влиянии на клинический конечный результат.

Термин "терапевтически приемлемый" означает такие соединения (или соли, пролекарства, таутомеры, цвиттер-ионные формы и т. д.), которые являются подходящими для применения в контакте с тканями пациентов без нежелательных токсичности, раздражения и аллергического ответа, являются соизмеримыми с обоснованным соотношением благоприятный эффект/риск и являются эффективными в отношении их предполагаемого применения.

Как применяется в данном документе, ссылка на "лечение" пациента предназначена для включения профилактики. Лечение также может быть упреждающим по природе, т. е. оно может включать предупреждение заболевания. Предупреждение заболевания может включать полную защиту от заболевания, например, как в случае предупреждения инфекции патогеном, или может включать предупреждение прогрессирования заболевания. Например, предупреждение заболевания может не означать полное окончание действия какого-либо эффекта, относящегося к заболеваниям на любом уровне, но вместо этого может означать предупреждение симптомов заболевания до клинически значимого или выявляемого уровня. Предупреждение заболеваний также может означать предупреждение прогрессирования заболевания до следующей стадии заболевания.

Термин "пациент" в целом является синонимичным термину "субъект" и включает всех млекопитающих, в том числе людей. Примеры пациентов включают людей, домашний скот, такой как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, и домашних

животных, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно пациент представляет собой человека.

Термин "пролекарство" означает соединение, которое становится более активным *in vivo*. Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, также могут существовать в виде пролекарств, как описано в *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Пролекарства на основе соединений, описанных в данном документе, представляют собой структурно модифицированные формы соединения, которые быстро претерпевают химические изменения в физиологических условиях с обеспечением соединения. Кроме того, пролекарства можно превращать в соединение посредством химических или биохимических способов в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут быть медленно превращены в соединение при помещении в резервуар трансдермального пластыря с помощью подходящего фермента или химического реагента. Пролекарства часто являются пригодными, поскольку в некоторых ситуациях их можно вводить легче, чем соединение или исходное лекарственное средство. Они могут, например, являться биодоступными при пероральном введении, при этом исходное лекарственное средство - нет. Пролекарства также могут обладать улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Широкое разнообразие производных пролекарств известно из уровня техники, например, пролекарства, которые зависят от гидролитического расщепления или окислительной активации пролекарства. Примером пролекарства без ограничения будет соединение, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарство"), но затем оно метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения.

Соли и полиморфы

Соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение включает соединения, перечисленные выше, в форме солей, включая соли присоединения кислоты. Подходящие соли включают соли, образованные как с органическими, так и с неорганическими кислотами. Такие соли присоединения кислоты обычно будут

являться фармацевтически приемлемыми. Однако соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми солями, могут применяться при получении и очистке рассматриваемого соединения. Соли присоединения основания также могут образовываться, и они могут являться фармацевтически приемлемыми. Для более

5 полного обсуждения получения и выбора солей, см. *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002).

Термин "терапевтически приемлемая соль", используемый в данном документе, представляет собой соли или цвиттер-ионные формы соединений, раскрытых в данном документе, которые способны к растворению или диспергированию в воде или масле и

10 являются терапевтически приемлемыми, как определено в данном документе. Соли могут быть получены в ходе конечного выделения и очистки соединений или отдельно посредством осуществления реакции соответствующего соединения в форме свободного основания с подходящей кислотой. Иллюстративные соли присоединения кислоты включают ацетат, адипат, альгинат, L-аскорбат, аспартат, бензоат,

15 бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, формиат, фумарат, гентизат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафталинсульфонат, никотинат, 2-

20 нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфонат, пикрат, пивалат, пропионат, пироглутамат, сукцинат, сульфонат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, паратолуолсульфонат (п-тозилат) и ундеканоеат. Также основные группы в соединениях, раскрытых в данном документе могут быть кватернизированными с метил-, этил-,

25 пропил- и бутилхлоридами, бромидами и йодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стерилхлоридами, бромидами и йодидами; и бензил- и фенэтилбромидами. Примеры кислот, которые могут быть использованы для образования терапевтически приемлемых солей присоединения, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная,

30 бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Соли также могут образовываться

посредством образования координационной связи соединений с ионом щелочного металла или щелочноземельного металла. Следовательно, в настоящем изобретении рассматриваются соли натрия, калия, магния и кальция с соединениями, раскрытыми в данном документе, и т. п.

5 Соли присоединения основания могут быть получены во время конечного выделения и очистки соединений посредством осуществления реакции карбоксильной группы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы терапевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также нетоксичные катионы четвертичных аминов, такие как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, *N,N*-диметиланилин, *N*-метилпиперидин, *N*-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, *N,N*-дибензилфенэтиламин, 1-эфенамин и 10 *N,N'*-дибензилэтилендиамин. Другие иллюстративные органические амины, пригодные для образования солей присоединения основания, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

Хотя можно вводить соединения по настоящему изобретению в виде исходного химического вещества, также можно предоставить их в виде фармацевтического 20 состава. Соответственно, в данном документе предусмотрены фармацевтические составы, которые содержат одно или несколько определенных соединений, раскрытых в данном документе, или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, пролекарств, амидов или сольватов вместе с одним или несколькими их фармацевтически приемлемыми носителями и необязательно одним или 25 несколькими другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(носители) должен(должны) быть "приемлемым(приемлемыми)", в смысле должен(должны) являться совместимым(совместимыми) с другими ингредиентами состава и не являться вредным(вредными) для его получателя. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Можно применять любые хорошо известные методики, носители и 30 наполнители как подходящие и известные из уровня техники. Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут быть изготовленными любым

образом, известным из уровня техники, например, с помощью способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, заключения или прессования.

Составы

5 Составы включают составы, подходящие для перорального, парентерального (в том числе подкожного, внутрикожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного и внутримозгового), внутрибрюшинного, трансмукозального, трансдермального, ректального и местного (в том числе дермального, буккального, сублингвального и внутриглазного) введения, хотя наиболее подходящий путь может
10 зависеть, например, от состояния и нарушения получателя. Составы могут быть удобным образом представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены с помощью любого из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Как правило, такие способы включают стадию объединения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида,
15 пролекарства или сольвата ("активного ингредиента") с носителем, который состоит из одного или нескольких дополнительных ингредиентов. В целом, составы получают посредством равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или ими обоими, и затем, при необходимости, придания продукту формы необходимого состава.

20 Составы соединений, раскрытых в данном документе, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водном растворе или неводном растворе; или в виде жидкой
25 эмульсии типа масло в воде или в виде жидкой эмульсии типа вода в масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические препараты, который могут использоваться перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, запаянные капсулы, изготовленные из желатина, и пластификатор, такой как глицерин
30 или сорбит. Таблетки могут быть получены посредством прессования или формования, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами.

Прессованные таблетки могут быть получены посредством прессования в подходящей установке активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно посредством смешивания со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими веществами. Формованные таблетки могут быть получены посредством формования в подходящей установке смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты или иметь линию разлома и могут быть составлены так, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердая капсула из двух частей может содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие вещества, такие как виды крахмала, и/или смазочные средства, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже обеспечены подходящими покрытиями. Для этой цели могут применяться концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты можно добавлять к покрытиям таблеток или драже для идентификации или определения характеристик различных комбинаций доз активного соединения.

Соединения могут быть составлены для парентерального введения посредством инъекции, например, посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозных контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Составы могут быть представлены в однодозных или многодозных контейнерах,

например запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы активных соединений для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные компоненты, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого получателя; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений, что позволяет получать высококонцентрированные растворы.

В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде депо-препаратов. Данные долгодействующие составы можно вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Для буккального или сублингвального введения композиции могут находиться в форме таблеток, таблеток для рассасывания, пастилок или гелей, составленных традиционным образом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Соединения также могут быть составлены в композиции для ректального применения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные основы для суппозитория, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, можно вводить местно, то есть посредством несистемного введения. Это включает применение соединения, раскрытого в данном документе, внешне в отношении эпидермиса или полости рта, и инстилляцию такого соединения в ухо, глаз и нос, так, чтобы соединение не попадало в значительной степени в кровоток. Напротив, системное введение означает пероральное, внутривенное, внутривнутреннее и внутримышечное введение.

Составы, подходящие для местного введения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к очагу воспаления, такие как гели, жидкие мази, лосьоны, кремы, мази или пасты, и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Активный ингредиент для местного введения может составлять, например, от 0,001% до 10% вес/вес (по весу) состава. В определенных вариантах осуществления активный ингредиент может составлять не более 10% вес/вес. В других вариантах осуществления он может составлять менее 5% вес/вес. В определенных вариантах осуществления активный ингредиент может составлять от 2% вес/вес до 5% вес/вес. В других вариантах осуществления он может составлять от 0,1% до 1% вес/вес состава.

Для введения посредством ингаляции соединения можно удобно доставлять из инсuffлятора, аэрозольных баллонов, находящихся под давлением, или других удобных средств доставки аэрозоля. Аэрозольные баллоны могут содержать подходящий газ-вытеснитель, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае находящегося под давлением аэрозоля единицу дозирования можно определить посредством обеспечения клапана для доставки дозированного количества. В качестве альтернативы, для введения посредством ингаляции или инсuffляции соединения в соответствии с настоящим изобретением могут принимать форму сухой порошкообразной композиции, например, порошкообразной смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

Порошкообразная композиция может быть представлена в единичной лекарственной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Предпочтительные единичные дозированные составы представляют собой составы, содержащие эффективную дозу, указанную в данном документе ниже, или ее соответствующую часть активного ингредиента.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно указанным выше, составы, описанные выше, могут включать другие средства, общепринятые в данной области техники, с учетом типа рассматриваемого состава, например те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизирующие средства.

Введение и лечение

Соединения можно вводить перорально или с помощью инъекции в дозе от 0,1 до 500 мг/кг в день. Диапазон доз для взрослых людей в целом составляет от 5 мг до 2 г/день. Таблетки или другие формы выпуска, предусмотренные в дискретных единицах, для удобства могут содержать количество одного или нескольких соединений, которые являются эффективными в такой дозе или кратной ей, например, единицы, содержащие от 5 мг до 500 мг, обычно от около 10 мг до 200 мг.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалами-носителями для получения одной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от пациента, лечение которого осуществляют, и конкретного способа введения.

Соединения можно вводить с помощью различных способов, например перорально, местно или с помощью инъекции. Точное количество соединения, вводимого пациенту, будет находиться в пределах ответственности лечащего врача. Конкретный уровень дозы для какого-либо конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, времени введения, пути введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств, конкретного нарушения, подлежащего лечению, и тяжести показания или состояния, подлежащих

лечению. Кроме того, путь введения может изменяться в зависимости от состояния и его тяжести.

В некоторых случаях может быть целесообразно вводить по меньшей мере одно из соединений, описанных в данном документе (или их фармацевтически приемлемую соль) в комбинации с другим терапевтическим средством. Только в качестве примера, если одним из побочных эффектов, испытываемых пациентом при получении одного из соединений, описанных в данном документе, является гипертензия, может быть целесообразно вводить антигипертензивное средство в комбинации с исходным терапевтическим средством. Или только в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в данном документе, может быть увеличена посредством введения вспомогательного средства (т. е. само по себе вспомогательное средство может иметь только минимальный терапевтический благоприятный эффект, но в комбинации с другим терапевтическим средством общий терапевтический благоприятный эффект в отношении пациента является увеличенным). Или только в качестве примера, благоприятный эффект, испытываемый пациентом, может быть увеличен посредством введения одного из соединений, описанных в данном документе, с другим терапевтическим средством (что также включает терапевтическую схему), которое также обладает терапевтическим благоприятным эффектом. Только в качестве примера, в лечении диабета, предусматривающем введение одного из соединений, описанных в данном документе, увеличение терапевтического благоприятного эффекта может также происходить в результате обеспечения пациента другим терапевтическим средством для лечения диабета. В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащих лечению, общий благоприятный эффект, испытываемый пациентом, может являться просто аддитивным для двух терапевтических средств или пациент может испытывать синергетический благоприятный эффект.

Конкретные неограничивающие примеры возможных видов комбинированной терапии включают применение некоторых соединений по настоящему изобретению с донепезилом, ривастигнином, галантамином и мемантином. Дополнительные примеры включают антитела к амилоиду и вакцины на их основе, антитела к Ab и вакцины на их основе, антитела к тау и вакцины на их основе, ингибиторы β -секретазы, агонисты 5-

НТ4, антагонисты 5-НТ6, антагонисты 5-НТ1, агонисты никотиновых рецепторов $\alpha 7$, антагонисты рецептора 5-НТ3, ингибиторы PDE4, ингибиторы О-гликаназы и другие медикаменты, одобренные для лечения болезни Альцгеймера. Дополнительные примеры включают метформин, миноциклин, тканевой активатор плазминогена и другие виды терапии, которые улучшают выживаемость нейронов.

В любом случае, несколько терапевтических средств (по меньшей мере одно из которых представляет собой соединение, раскрытое в данном документе) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. При одновременном введении несколько терапевтических средств могут быть представлены в одной единой форме, или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной пилюли, либо в виде двух отдельных пилюль). Одно из терапевтических средств может быть предоставлено в нескольких дозах, или оба средства могут быть предоставлены в нескольких дозах. При не одновременном введении период времени между введением нескольких доз может быть любой продолжительности, находящейся в диапазоне от нескольких минут до четырех недель.

Таким образом, в другом аспекте некоторые варианты осуществления предусматривают способы лечения нарушений, опосредованных DLK, у субъекта-человека или субъекта-животного, нуждающихся в таком лечении, предусматривающие введение указанному субъекту количества соединения, раскрытого в данном документе, эффективного для уменьшения тяжести или предупреждения указанного нарушения у субъекта, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным средством для лечения указанного нарушения, которое известно из уровня техники. В связанном аспекте определенные варианты осуществления предусматривают терапевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, раскрытое в данном документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения нарушений, опосредованных DLK.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения неврологических заболеваний, которые возникают в результате травматического повреждения нейронов центральной нервной системы и периферической нервной системы.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения инсульта.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения травматического повреждения головного мозга.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодными для лечения повреждения спинного мозга.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения неврологических заболеваний, которые возникают в результате хронического нейродегенеративного состояния.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой лобно-височную деменцию.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой болезнь Паркинсона.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой болезнь Хантингтона.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой боковой амиотрофический склероз.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой спинально-церебеллярную атаксию.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой болезнь с тельцами Леви.

В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное состояние представляет собой болезнь Кеннеди.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения невропатий, возникающих в результате нейронального повреждения.

В определенных вариантах осуществления невропатия представляет собой периферическую невропатию, индуцированную химиотерапией.

В определенных вариантах осуществления невропатия представляет собой диабетическую невропатию.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения когнитивных расстройств.

В определенных вариантах осуществления когнитивное расстройство обусловлено фармакологическим воздействием.

В определенных вариантах осуществления когнитивное расстройство представляет собой когнитивное расстройство, индуцированное химиотерапией.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, можно вводить совместно с другим терапевтическим средством.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, можно вводить совместно с другим терапевтическим средством для лечения когнитивных расстройств.

Кроме того, что они являются пригодными для лечения человека, некоторые соединения и составы, раскрытые в данном документе, также могут быть пригодны для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и т. п. Более предпочтительные животные включают лошадей, собак и кошек.

Список сокращений

Ac₂O = уксусный ангидрид; AcCl = ацетилхлорид; AcOH = уксусная кислота; AIBN = азобис-изобутиронитрил; водн. = водный; BAST = трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры; Bu = бутил; Bu₃SnH = гидрид трибутилолова; CD₃OD =

дейтерированный метанол; CDCl_3 = дейтерированный хлороформ; CDI = 1,1'-карбонилдиимидазол; DAST = трифторид (диэтиламино)серы; dba = дибензилиденацетон; DBU = 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; DCM = дихлорметан; DEAD = диэтилазодикарбоксилат; DIBAL-H = гидрид диизобутилалюминия; DIEA =
5 DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; DMF = N,N-диметилформамид; DMSO-d_6 = дейтерированный диметилсульфоксид; DMSO = диметилсульфоксид; DPPA = дифенилфосфорилазид; dppf = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ = $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид; Et = этил; Et_2O = диэтиловый эфир;
10 EtOAc = этилацетат; EtOH = этанол; ч. = час; HATU = 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат-метанаминий; HMDS = гексаметилдисилазан; HOBT = 1-гидроксибензотриазол; i-Pr = изопропил = 2-пропил; i-PrOH = изопропанол; ЛАН = алюмогидрид лития; LDA = диизопропиламид лития; LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития; MeCN = ацетонитрил; MeI = метилйодид;
15 MeOH = метанол; МР-карбонатная смола = макропористая карбонатная смола на основе триэтиламмония-метилполистирола; MsCl = мезилхлорид; MTBE = метил-трет-бутиловый эфир; n-BuLi = н-бутиллитий; NaHMDS = бис(триметилсилил)амид натрия; NaOEt = этоксид натрия; NaOMe = метоксид натрия; NaOtBu = трет-бутоксид натрия; NBS = N-бромсукцинимид; NCS = N-хлорсукцинимид; NIS = N-йодсукцинимид; NMP =
20 N-метил-2-пирролидон; $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ = тетракис(трифенилфосфин)палладий(0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ = дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II); PG = защитная группа; Ph = фенил; ргеп-HPLC = препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография; PMBCl = пара-метоксибензил; PMBCl = пара-метоксибензилхлорид; PMBOH = пара-метоксибензиловый спирт; PyBop = гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония; Pyg = пиридин; к. т. = комнатная температура; RuPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил; насыщ. = насыщенный; ss = насыщенный раствор; tBu = t-Bu = трет-бутил = 1,1-диметилэтил; TBAF = фторид тетрабутиламмония; TBDPS = трет-бутилдифенилсилил; t-BuOH =
25 трет-бутанол; ТЗР = пропилфосфоновый ангидрид; TEA = Et_3N = триэтиламин; TFA = трифторуксусная кислота; TFAA = трифторуксусный ангидрид; THF =

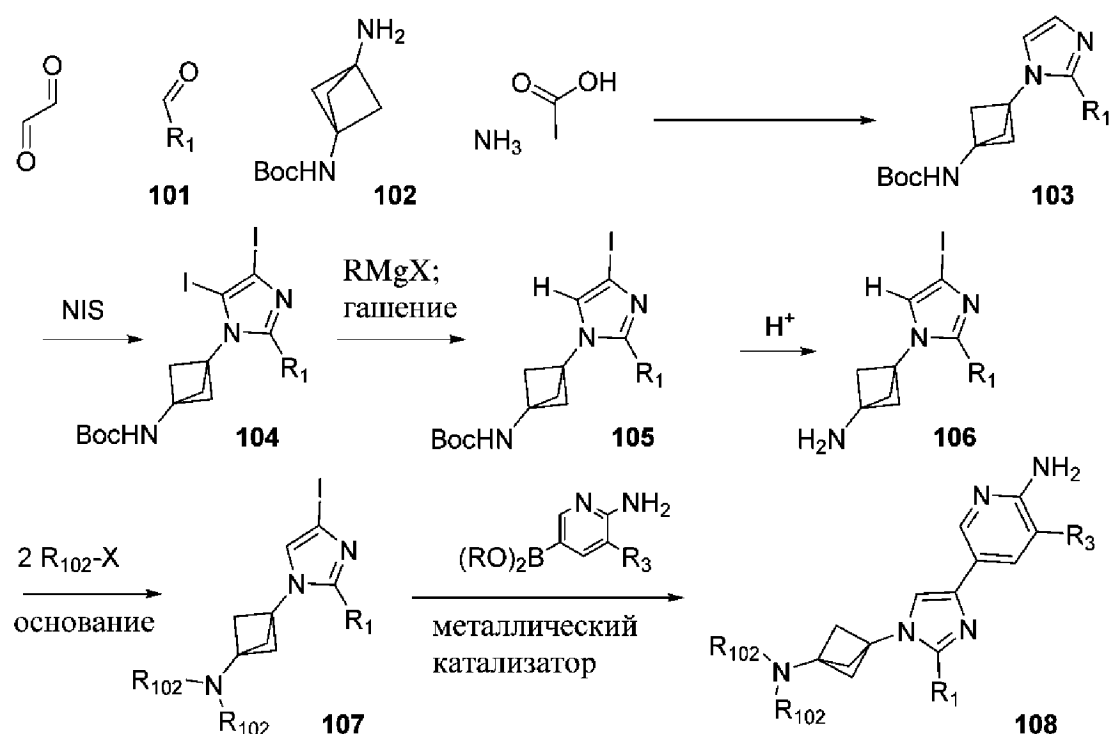
30

тетрагидрофуран; TIPS = триизопропилсилил; Tol = толуол; TsCl = тозилхлорид = *n*-толуолсульфонилхлорид; TosMIC = *n*-толуолсульфонилметил-изоцианид; Trt = тритил = (трифенил)метил; Xantphos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; XPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

5 Общие синтетические способы получения соединений

Следующие схемы можно применять для осуществления на практике настоящего изобретения.

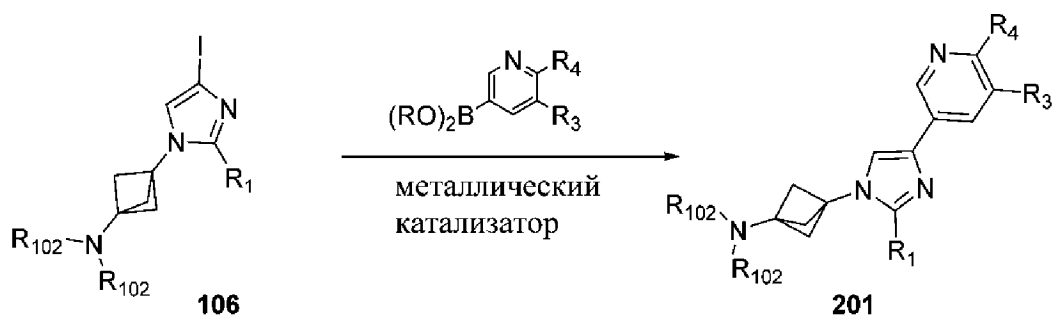
Схема I



Соединение из примера 1 и подобные соединения можно синтезировать путем применения общей процедуры синтеза, представленной на схеме I. Имидазол **103** получают из реакции альдегида **101**, глиоксаля и амина **102**. В результате реакции с двумя эквивалентами NIS получают 4,5-дийодированное соединение **104**. Трансметаллирование с реагентом Гриньяра происходит селективно в положении 5, и полученные металлоорганические соединения гасят с помощью H⁺ с получением 4-йодированного соединения **105**. В результате удаления защитной группы, представляющей собой трет-бутоксикарбонил (Boc), получают амин **106**, который затем вводят в реакцию с алкилирующим средством R₁₀₂-X с получением **107**. В

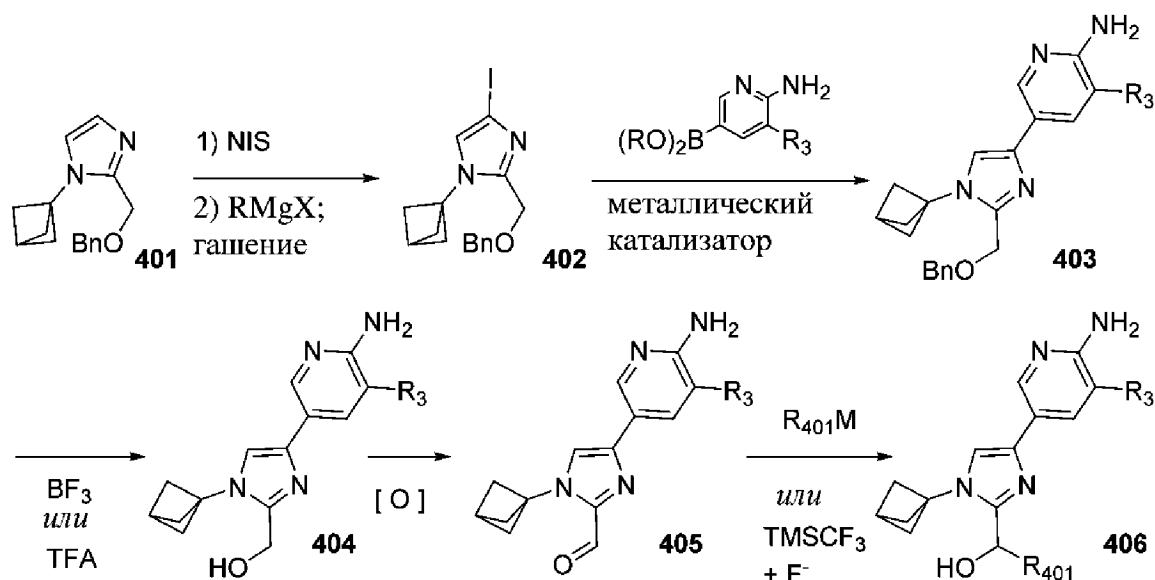
результате применения дифункционализованного реагента для алкилирования, такого как α,ω -дигалогеналкан, будут получать продукт, представляющий собой циклический амин. Например, в результате применения 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана будут получать продукт с морфолиновым фрагментом. Целевое соединение **108** получают путем проведения реакции сложного эфира арилбороновой кислоты с йодимидазолом с применением общепринятых методик сочетания. Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно предусмотреть множество очевидных модификаций вышеуказанного общего пути для модификации групп R_1 , R_3 и R_{102} .

Схема II



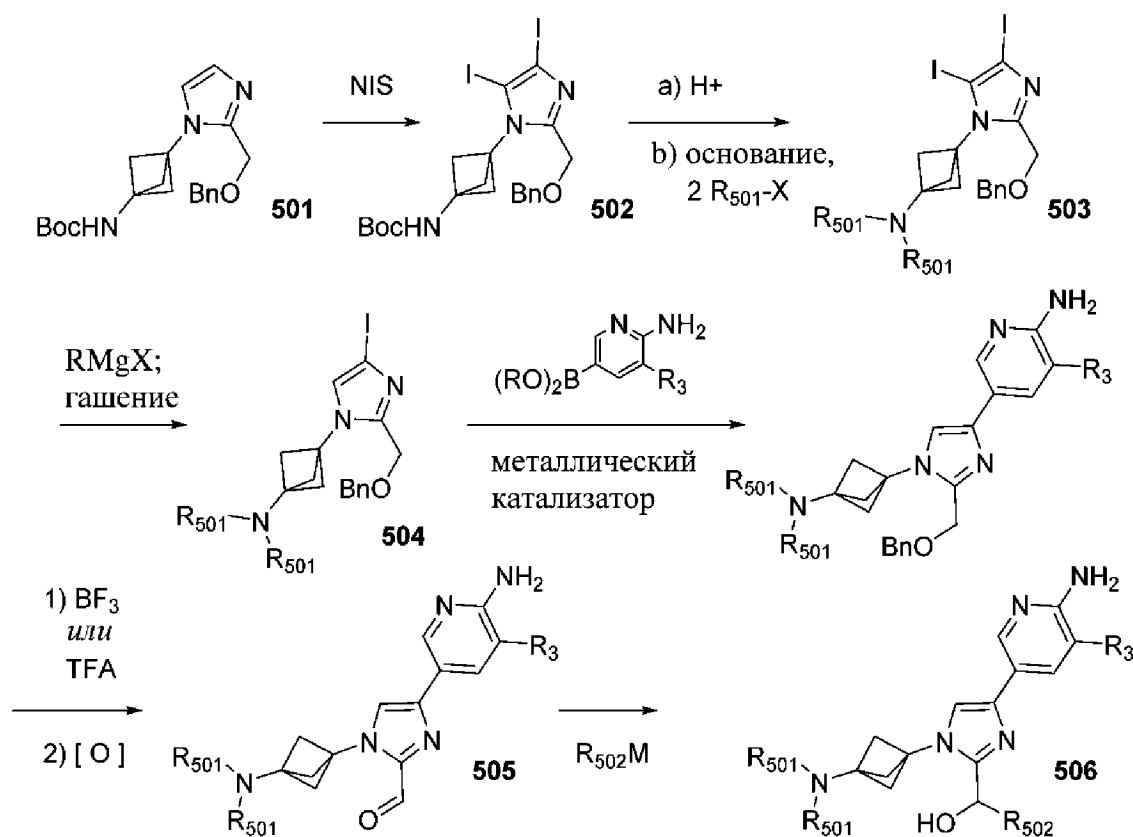
Можно применять общую процедуру синтеза, представленную на схеме II, для введения альтернативных групп R_4 в соединение. Промежуточное соединение **106**, полученное посредством схемы I или другого применимого способа, вводят в реакцию со сложным эфиром арилбороновой кислоты с применением общепринятых методик сочетания. Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно предусмотреть множество очевидных модификаций вышеуказанного общего пути для модификации групп R_1 , R_3 , R_4 и R_{102} .

Схема III



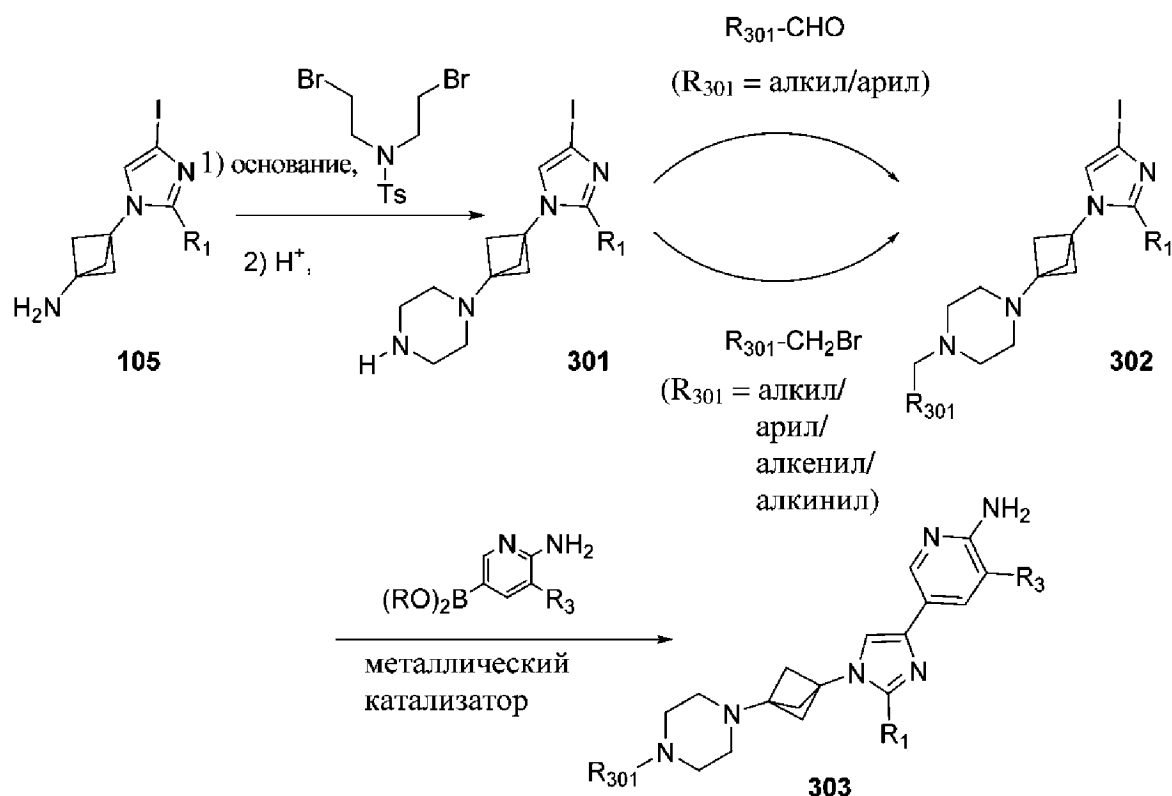
Пример **5a/b** и подобные соединения можно синтезировать путем применения общей процедуры синтеза, представленной на схеме III (Bn = бензил = PhCH₂-). Первую стадию на схеме I проводят с защищенным бензильной группой гликольальдегидом **401** (полученным в соответствии со схемой I с применением R₁ = BnOCH₂ и бицикло[1.1.1]пентан-1-амина вместо амина **102**) с получением (бензил)оксисоединения **402**. Процедуру в соответствии со схемой I продолжают до получения подвергнутого реакции сочетания промежуточного (бензил)оксисоединения **403**, которое подвергают процедуре удаления защитной группы в кислотных условиях с получением первичного спирта **404**. Спирт окисляют до соответствующего альдегида **405**, затем вводят в реакцию с подходящим металлоорганическим реагентом с получением вторичного спирта **406**. В качестве альтернативы, альдегид **405** вводят в реакцию с TMSCF₃ в присутствии F⁻ с получением **406** (R₄₀₁ = CF₃). Необязательно энантиомеры **406** можно разделять с помощью способов, известных в данной области техники (не показаны), таких как хроматография. Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно предусмотреть множество очевидных модификаций вышеуказанного общего пути для модификации групп R₃ и R₄₀₁.

Схема IV



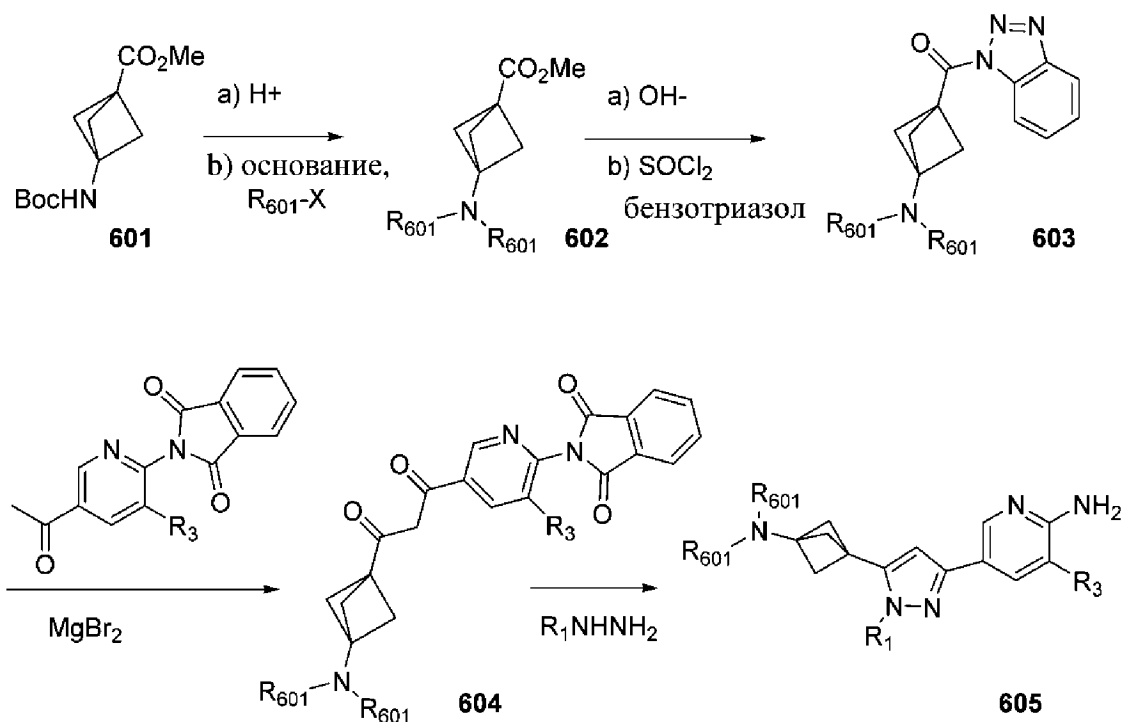
Соединение из примера **7a/b** и подобные соединения можно синтезировать путем применения общей процедуры синтеза, представленной на схеме IV. Первую стадию в соответствии со схемой I проводят с применением $R_1 = BnOCH_2$ с получением Вос/(бензил)оксисоединения **501**. После превращения в дийодированное соединение **502** следует удаление Вос-группы и алкилирование амина с получением третичного амина **503**. Моноидированное соединение получают путем проведения реакции с реагентом Гриньяра с последующим гашением кислотой с получением **504**. Процедуру в соответствии со схемой IV продолжают с получением альдегида **505**, который превращают во вторичный спирт **506**. Необязательно энантиомеры **506** можно разделять с помощью способов, известных в данной области техники (не показаны), таких как хроматография. Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно предусмотреть множество очевидных модификаций вышеуказанного общего пути для модификации групп R_3 , R_{501} и R_{502} .

Схема V



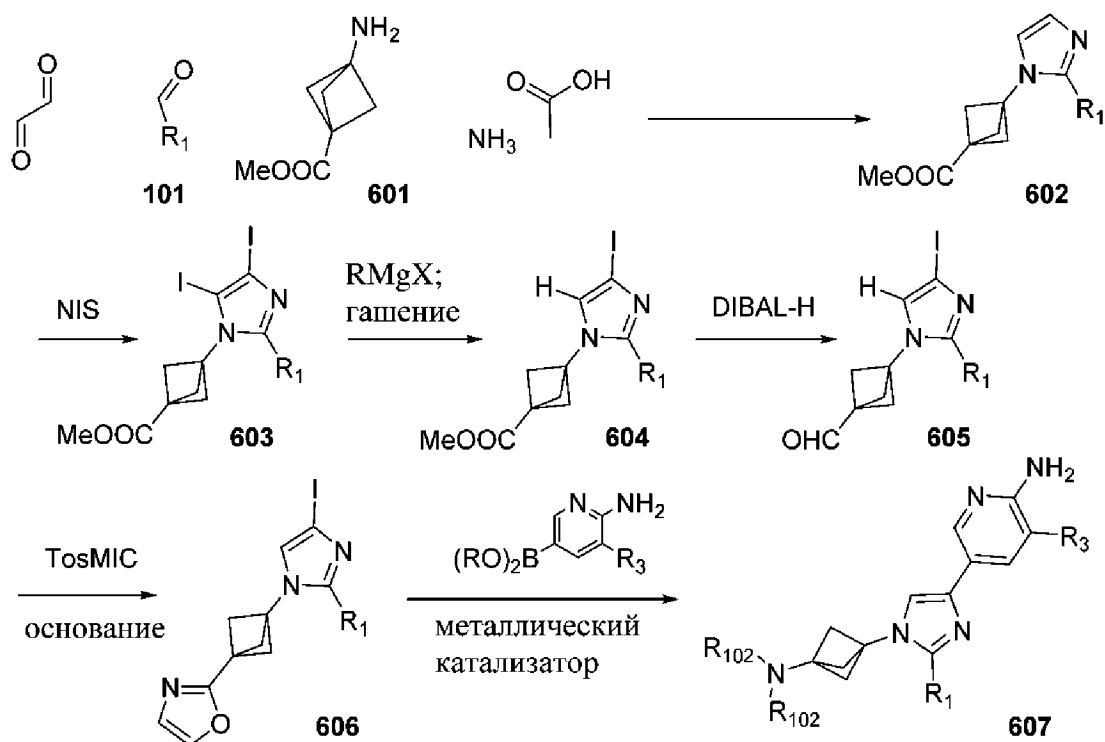
Соединение из примера 12 и подобные соединения можно синтезировать путем применения общей процедуры синтеза, представленной на схеме V. Промежуточное соединение 105, полученное в соответствии со схемой I или другим применимым способом, вводят в реакцию с соответствующим образом защищенным α,ω -дигбромированным соединением, таким как показанное N-тозилированное соединение, с получением циклического амина. Удаление тозильной группы осуществляют в кислоте с получением 301. Данное соединение можно переносить на следующую стадию или необязательно модифицировать в условиях алкилирования или восстановительного аминирования с подходящим алкилирующим средством или карбоксальдегидом с получением 302. Синтез осуществляют путем сочетания 302, как показано на схеме I или схеме II. Функциональная группа R_{301} может быть модифицирована на данном этапе при необходимости. Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно предусмотреть множество очевидных модификаций вышеуказанного общего пути для модификации групп R_1 , R_3 и R_{301} .

Схема VI



Соединение из примера **11** и подобные соединения можно синтезировать путем применения общей процедуры синтеза, представленной на схеме VI. Защитную группу защищенного Вос-группой сложного аминобикарбоната **601** удаляют с помощью кислоты, затем его вводят в реакцию с алкилирующим средством с получением третичного амина **602**. Сложный эфир гидролизуют и полученную карбоновую кислоту превращают в бензотриазоламид **603**. В результате реакции с защищенным фталимидом ацетилпиридином получают дикетон **604**, который вводят в реакцию с замещенным гидразином, что обеспечивает как образование пиразола, так и отщепление фталимида. Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно предусмотреть множество очевидных модификаций вышеуказанного общего пути для модификации групп R₁, R₃ и R₆₀₁.

Схема VII

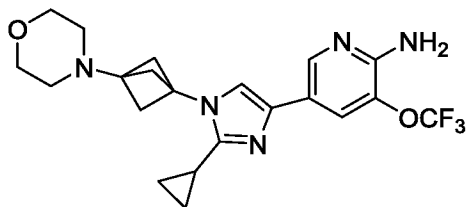


Соединение из примера **27** и подобные соединения можно синтезировать путем применения общей процедуры синтеза, представленной на схеме VII. Имидазол **602** получают в результате реакции альдегида **101**, глиоксаля и амина/сложного эфира **601**. В результате реакции с двумя эквивалентами NIS получают 4,5-дйодированное соединение **603**. Трансметаллирование с реагентом Гриньяра происходит селективно в положении 5, и полученные металлоорганические соединения гасят с помощью H^+ с получением 4-йодированного соединения **604**. Сложноэфирную группу восстанавливают до альдегида с помощью DIBAL-H с получением карбоксальдегида **605**. В результате реакции с *n*-толуолсульфонилметил-изоцианидом (TosMIC) образуют оксазольную группу **606**. Целевое соединение **607** получают с помощью раскрытых выше методик сочетания. Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно предусмотреть множество очевидных модификаций вышеуказанного общего пути для модификации групп R_1 , R_3 и R_{102} .

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров.

ПРИМЕР 1

5-(2-Циклопропил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



Стадия 1.

трет-Бутил-(3-(2-циклопропил-1H-имидазол-1-

ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

В раствор циклопропанкарбальдегида (0,70 г, 10 ммоль) в MeOH (10 мл) при 25°C добавляли по каплям трет-бутил-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (1,98 г, 10 ммоль) с последующим добавлением NH₄OAc (0,77 г, 10 ммоль). Затем добавляли по каплям глиоксаль (1,45 г, 10 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси при 25°C в течение 24 ч., затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 8% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества (1,75 г, выход 60%). MS (ES⁺) C₁₆H₂₃N₃O₂ должно составлять: 289, получено: 290 [M+H]⁺.

Стадия 2.

трет-Бутил-(3-(2-циклопропил-4,5-дидод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

В раствор продукта с предыдущей стадии (1,75 г, 6,05 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NIS (4,08 г, 18,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Затем добавляли насыщ. водн. Na₂S₂O₃ (10 мл) и воду (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 30 % EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (1,94 г, 59%). MS (ES⁺) C₁₆H₂₁I₂N₃O₂ должно составлять: 541, получено: 542 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

В раствор продукта с предыдущей стадии (1,94 г, 3,58 ммоль) в THF (30 мл) добавляли 2,0 М раствор $i\text{PrMgCl}$ в THF (2,69 мл, 5,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (1,27 г, 85%). MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_2$ должно составлять: **415**, получено: **416** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин бис(2,2,2-трифторацетат)

Перемешивали раствор продукта с предыдущей стадии (1,27 г, 3,06 ммоль) в TFA (10 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) при 20°C в течение 2 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (предполагается количественный выход), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{IN}_3$ должно составлять: **315**, получено: **316** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

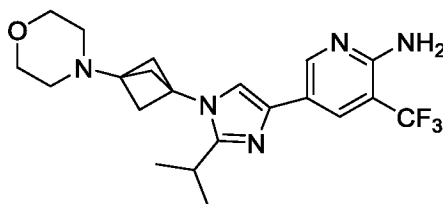
Стадия 5. 4-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин

В раствор продукта с предыдущей стадии (1,2 г, 2,2 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,527 г, 11,05 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,54 г, 6,63 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 4% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (630 мг, 74%). MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}$ должно составлять: **385**, получено: **386** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. 5-(2-Циклопропил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (630 мг, 1,64 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (597 мг, 1,96 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (66,8 мг, 0,082 ммоль) и K₂CO₃ (2,45 мл, 4,91 ммоль) в DMF (10 мл) при 90°C в течение 1 ч. Добавляли воду (50 мл) и 1 М водн. HCl (10 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Повышали основность водного слоя с помощью 10% водн. NaOH до pH 5 и затем с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ до pH 8. Затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 8% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (560 мг, 79%). MS (ES⁺) C₂₁H₂₄F₃N₅O₂ должно составлять: 435, получено: 436 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (MeOD) δ: 8,22 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,73 (t, 4H, J = 4,6 Гц), 2,56 (t, 4H, J = 4,4 Гц), 2,44 (s, 6H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,03 – 0,96 (m, 4H).

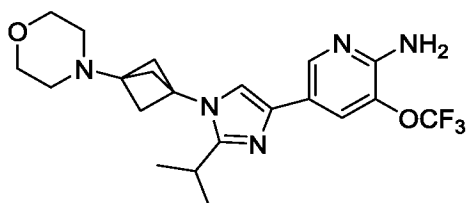
ПРИМЕР 2



Соединение из примера 2 получали подобно примеру 1 с применением изобутиральдегида на стадии 1 и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин на стадии 6. MS (ES⁺) C₂₁H₂₆F₃N₅O должно составлять: 421, получено: 422 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (MeOD) δ: 8,52 (d, 1H, J = 2,0 Гц), 8,17 (d, 1H, J = 1,9 Гц), 7,8 (s, 1H), 3,77 (t, 4H, J = 4,6 Гц), 3,65-3,59 (m, 1H), 2,68 (t, 4H, J = 4,6 Гц), 2,59 (s, 6H), 1,46 (d, 6H, J = 7,0 Гц).

ПРИМЕР 3

5-(2-Изопропил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

*Стадия 1.**трет-Бутил-(3-(2-изопропил-1H-имидазол-1-**ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат*

В раствор изобутиральдегида (14,55 г, 201,8 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли трет-бутил-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (40 г, 200 ммоль), NH₄OAc (15,55 г, 201,7 ммоль) и 40% водн. раствор глиоксаля (29,3 г, 202 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (52,5 г, 89%), которое применяли без дополнительной очистки. MS (ES⁺) C₁₆H₂₅N₃O₂ должно составлять: **291**, получено: **292 [M+H]⁺**.

*Стадия 2.**трет-Бутил-(3-(4,5-дийод-2-изопропил-1H-имидазол-1-**ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат*

В раствор продукта с предыдущей стадии (52,5 г, 180 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли NIS (122 г, 541 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. В смесь добавляли воду (1000 мл) и насыщ. водн. Na₂S₂O₃ (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0 до 40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (29,8 г, 30%). MS (ES⁺) C₁₆H₂₃I₂N₃O₂ должно составлять: **543**, получено: **544 [M+H]⁺**.

*Стадия 3.**трет-Бутил-(3-(4-йод-2-изопропил-1H-имидазол-1-**ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат*

В раствор продукта с предыдущей стадии (29,8 г, 54,9 ммоль) в THF (300 мл) добавляли 2,0 M раствор iPrMgCl в THF (35,7 мл, 71,3 ммоль) и полученную смесь

перемешивали при -78°C в течение 1 ч., затем обрабатывали с помощью насыщ. водн. NH_4Cl (500 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

5 Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (21,4 г, 93%). MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_2$ должно составлять: **417**, получено: **418** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 3-(4-Йод-2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин дигидрохлорид

Добавляли по каплям AcCl (72,9 мл, 1030 ммоль) в MeOH (300 мл). Обеспечивали охлаждение полученного раствора до к. т., затем его добавляли в колбу, содержащую продукт с предыдущей стадии (21,4 г, 51,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч., затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22,3 г, 111%), которое применяли без дополнительной очистки. MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{IN}_3$ должно составлять: **317**, получено: **318** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. 4-(3-(4-Йод-2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин

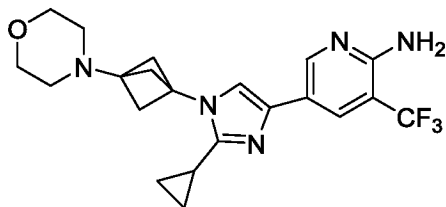
В раствор продукта с предыдущей стадии (20 г, 51 ммоль) в MeCN (300 мл) добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (35,7 г, 154 ммоль) и K_2CO_3 (28,4 г, 205 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., затем ее фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0 до 4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,1 г, 81%). MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}$ должно составлять: **387**, получено: **388** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. 5-(2-Изопропил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)тиридин-2-амин

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (16,1 г, 41,6 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-

(трифторметокси)пиридин-2-амин (12,6 г, 41,6 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,698 г, 2,079 ммоль) и 2,0 М водн. K_2CO_3 (41,6 мл, 83 ммоль) в DMF (100 мл) при 90°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., затем добавляли воду (1000 мл) и 1 М водн. HCl (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл).
5 Регулировали pH водного слоя до 8-9 с применением 10% водн. NaOH, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл). Вторую партию объединенных органических слоев промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением
10 указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (14,2 г, 78%). MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ должно составлять: 437, получено: 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,28 (d, 1H, $J = 2,0$ Гц), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 3,78 (t, 4H, $J = 4,7$ Гц), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,71 (t, 4H, $J = 4,7$ Гц), 2,60 (s, 6H), 1,46 (d, 6H, $J = 7,0$ Гц).

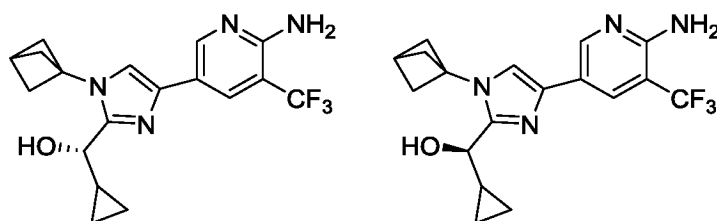
ПРИМЕР 4



Соединение из примера 4 получали подобно примеру 1 с применением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин на
стадии 6. MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ должно составлять: 419, получено: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H
15 ЯМР (MeOD) δ : 8,48 (d, 1H, $J = 2,0$ Гц), 8,14 (d, 1H, $J = 1,9$ Гц), 7,82 (s, 1H), 3,80 (t, 4H, $J = 4,6$ Гц), 2,79 (t, 4H, $J = 4,4$ Гц), 2,66 (s, 6H), 2,34 – 2,29 (m, 1H), 1,39 – 1,23 (m, 4H).

ПРИМЕР 5a/b

(S)-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)(циклопропил)метанол и (R)-(4-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)(циклопропил)метанол
25



Стадия 1.

(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-

(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)(циклопропил)метанол

Перемешивали

смесь

4-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-

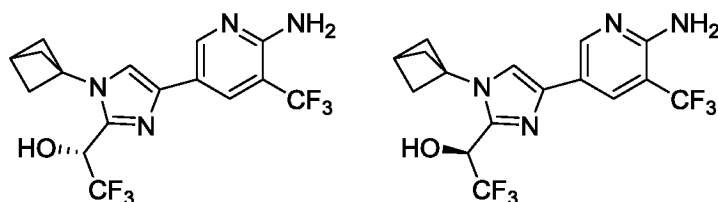
5 (бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-карбальдегида (180 мг, 0,559 ммоль) и хлорида циклопропилмагния (56,3 мг, 0,559 ммоль) в THF (2793 мкл) при 0°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. NH₄Cl. Органический слой фильтровали через вату и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 10
30% за 12 мин.; колонка: C18) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (90 мг, 44%). MS (ES⁺): C₁₈H₁₉F₃N₄O должно составлять: **364**, получено: **365** [M+H]⁺. Рацемическое указанное в заголовке соединение разделяли с помощью хиральной HPLC (колонка: Enantiopak AD (100 × 4,6 мм, 5 мкм); элюент: 0,2% раствор аммиака в MeOH) с получением двух энантиомеров. Энантиомеры определяли аналогично примерам **7a** и **7b**.

5a: (время удерживания = 1,62 мин.) выделяли в виде белого твердого вещества (12,7 мг, 14%). MS (ES⁺): C₁₈H₁₉F₃N₄O должно составлять: **364**, получено: **365** [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,35 (t, J = 7,3 Гц, 6H), 1,32 – 1,15 (m, 1H), 0,71 – 0,29 (m, 4H).

5b: (время удерживания = 2,24 мин.) выделяли в виде белого твердого вещества (15,7 мг, 17%). MS (ES⁺): C₁₈H₁₉F₃N₄O должно составлять: **364**, получено: **365** [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,35 (t, J = 7,3 Гц, 6H), 1,32 – 1,15 (m, 1H), 0,71 – 0,29 (m, 4H).

ПРИМЕР 6a/b

(S)-1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтанол и **(R)-1-(4-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтанол**



Стадия 1. 2-((Бензилокси)метил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4,5-дийод-1H-имидазол

В раствор 2-(бензилокси)ацетальдегида (600 мг, 4,00 ммоль) в MeOH (3,3 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (831 мг, 10,0 ммоль), NH₄OAc (771 мг, 10,0 ммоль) и 40% водн. раствор глиоксаля (1451 мг, 10,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(бензилоксиметил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазола (MS (ES⁺) C₁₆H₁₈N₂O должно составлять: **254**, получено: **255 [M+H]⁺**), который растворяли в DMF (3,3 мл), затем обрабатывали с помощью NIS (6750 мг, 30,0 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 30 мин., обеспечивали ее охлаждение до к. т., затем ее обрабатывали с помощью насыщ. водн. Na₂S₂O₃. Смесь быстро перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем разделяли между EtOAc и водой. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1200 мг, 24%). MS (ES⁺) C₁₆H₁₆I₂N₂O должно составлять: **506**, получено: **507 [M+H]⁺**.

Стадия 2. 2-(Бензилоксиметил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-йод-1H-имидазол

В раствор продукта с предыдущей стадии (0,5 г, 1 ммоль) в THF (10 мл) при -60°C добавляли 3,0 М раствор EtMgBr в Et₂O (1 мл, 3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин., затем обрабатывали с помощью насыщ. водн. NH₄Cl. Смесь

экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,35 г, 92%), которое применяли без дополнительной очистки. MS (ES⁺): C₁₆H₁₇IN₂O должно составлять: **380**, получено: **381** [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(2-(Бензилоксиметил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин

Дегазировали смесь продукта с предыдущей стадии (230 мг, 0,60 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (208 мг, 0,722 ммоль), 2 М водн. K₂CO₃ (2 мл, 4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (54 мг, 0,065 ммоль) в DMF (6 мл) и продували с помощью N₂, затем перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., ее фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (1:1 EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 72%). MS (ES⁺): C₂₂H₂₁F₃N₄O должно составлять: **414**, получено: **415** [M+H]⁺.

Стадия 4. (4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)метанол

В смесь продукта с предыдущей стадии (180 мг, 0,43 ммоль) в DCM (40 мл) при 0°C добавляли комплекс BF₃-SMe₂ (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи с обеспечением ее нагревания до к. т., затем ее обрабатывали с помощью 1 М водн. NaOH до тех пор, пока водная фаза не характеризовалась pH=11. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (35 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (10:1 DCM/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 71%). MS (ES⁺): C₁₅H₁₅F₃N₄O должно составлять: **324**, получено: **325** [M+H]⁺.

Стадия 5. 4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-карбальдегид

В смесь продукта с предыдущей стадии (100 мг, 0,3 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли MnO_2 (254 мг, 2,92 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем
5 фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 100%). MS (ES^+): $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ должно составлять: **322**, получено: **323** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. 1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтанол

В раствор продукта с предыдущей стадии (50 мг, 0,15 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли TMSCF_3 (0,11 мл, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли по каплям 1 М раствор TBAF в THF (0,75 мл, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи с обеспечением ее нагревания до к. т., затем ее обрабатывали с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc
15 (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (35 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 10 mM бикарбонат аммония/вода, B = MeCN; градиент: B = от 5% до 95% за 18 мин.; колонка: C18) с получением рацемического
20 указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, 50%). MS (ES^+): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ должно составлять: **392**, получено: **393** $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рацемическое указанное в заголовке соединение разделяли с помощью хиральной HPLC (колонка: Enantiopak AD (100 x 4,6 мм, 5 мкм); элюент: 0,1% раствор DEA в IPA) с получением двух энантиомеров. Энантиомеры определяли аналогично примерам **7a** и **7b**.

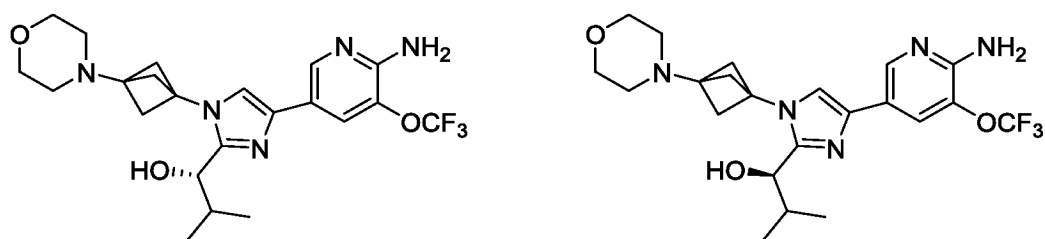
25 **6a:** (время удерживания = 1,38 мин.) выделяли в виде белого твердого вещества (9 мг, 30%). MS (ES^+): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ должно составлять: **392**, получено: **393** $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,19 – 5,09 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,35 – 4,15 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,40-2,35 (m, 6H).

30 **6b:** (время удерживания = 2,47 мин.) выделяли в виде белого твердого вещества (11 мг, 36%). MS (ES^+): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ должно составлять: **392**, получено: **393** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,19 – 5,09 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,35 – 4,15 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,40-2,35 (m, 6H).

ПРИМЕРЫ 7a/7b

(S)-1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-
 5 морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол и
 (R)-1-(4-(6-амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-
 морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол



Стадия 1.

трет-Бутил-*N*-[3-[2-(бензилоксиметил)имидазол-1-ил]-1-

10 бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат

В смесь бензилоксиацетальдегида (1,90 мл, 13,1 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли *трет*-бутил-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (2,0 г, 10 ммоль), NH_4OAc (3,14 г, 40,4 ммоль) и 40% водн. раствор глиоксаля (1,65 мл, 14,4 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,74 г; 47%), которое применяли непосредственно на следующей стадии. MS (ES^+): $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ должно составлять: 369, получено: 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

трет-Бутил-3-(2-(бензилоксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамат

В смесь продукта с предыдущей стадии (1,74 г, 4,71 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли NIS (5,30 г, 23,6 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч., затем выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (4 x 20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 40% EtOAc в петroleйном

эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,4 г, 82%). MS (ES⁺): C₂₁H₂₅I₂N₃O₃ должно составлять: **621**, получено: **622** [M+H]⁺.

Стадия 3. *трет-Бутил-3-(2-(бензилоксиметил)-4-йод-1H-имидазол-1-*

ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамат

В смесь продукта с предыдущей стадии (2,4 г, 3,9 ммоль) в THF (45 мл) при -78°C добавляли 3,0 М раствор EtMgBr в Et₂O (2,58 мл, 7,74 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч., затем обрабатывали с помощью насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (45 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 10% до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,2 г, 63%). MS (ES⁺): C₂₁H₂₆I₂N₃O₃ должно составлять: **495**, получено: **496** [M+H]⁺.

Стадия 4. *4-(3-(2-(Бензилоксиметил)-4-йод-1H-имидазол-1-*

ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин

В смесь продукта с предыдущей стадии (1,2 г, 2,4 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли TFA (5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(2-(бензилоксиметил)-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-аминатрифторацетата в виде коричневого масла (MS (ES⁺): C₁₆H₁₈I₂N₃O должно составлять: **395**, получено: **396** [M+H]⁺). Масло обрабатывали с помощью MeCN (25 мл) и в смесь добавляли K₂CO₃ (1,59 г, 11,5 ммоль) и бис(2-бромэтиловый) простой эфир (1,08 мл, 6,91 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч., затем фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 4% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (841 мг, 75%). MS (ES⁺): C₂₀H₂₄I₂N₃O₂ должно составлять: **465**, получено: **466** [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(2-(Бензилоксиметил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Дегазировали смесь продукта с предыдущей стадии (445 мг, 956 мкмоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (436 мг, 1,43 ммоль), 2 М водн. K_2CO_3 (2,39 мл, 4,78 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (119,54 мг, 143,45 мкмоль) в DMF (5 мл) и продували с помощью N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., ее фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 10% до 80% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (400 мг, 81%). MS (ES^+): $C_{26}H_{28}F_3N_5O_3$ должно составлять: **515**, получено: **516** $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,86-3,67 (m, 4H), 2,53-2,44 (m, 4H), 2,31 (s, 6H).

Стадия 6. 4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)метанол

Смесь продукта с предыдущей стадии (436 мг, 846 мкмоль) в TFA (15 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ и DCM и органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (324 мг, 90%). MS (ES^+): $C_{19}H_{22}F_3N_5O_3$ должно составлять: **425**, получено: **426** $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (кажущийся br s, 1H), 7,77 (кажущийся br s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,81 (кажущийся br s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,77 (кажущийся br s, 4H), 2,53 (кажущийся br s, 4H), 2,36 (s, 6H).

Стадия 7. 4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-карбальдегид

В смесь продукта с предыдущей стадии (297 мг, 698 мкмоль) в $CHCl_3$ (75 мл) добавляли MnO_2 (639 мг, 6,98 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 25% до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого

вещества (204 мг, 69%). MS (ES⁺): C₁₉H₂₀F₃N₅O₃ должно составлять: **423**, получено: **424** [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,81 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,80-3,68 (m, 4H), 2,62-2,50 (m, 4H), 2,45 (s, 6H).

5 Стадия 8. (S)-1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)тиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол и (R)-1-(4-(6-амино-5-(трифторметокси)тиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол

В смесь продукта с предыдущей стадии (186 мг, 439 мкмоль) в THF (5 мл) при
10 -78°C добавляли 1,3 М раствор iPrMgCl/LiCl в THF (5,07 мл, 6,59 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч., обеспечивали ее нагревание до к. т. в течение ночи, затем ее обрабатывали с помощью насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (45 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали
15 при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 5% МЕОН в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (50,5 мг, 25%). MS (ES⁺): C₂₂H₂₈F₃N₅O₃ должно составлять: **467**, получено: **468** [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,33 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,79 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3,95-3,73 (m, 4H), 2,98-2,89 (m, 4H), 2,70 (q, J =
20 9,3 Гц, 6H), 2,19 (dq, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
рацемическое указанное в заголовке соединение разделяли с помощью хиральной HPLC (колонка: OZ-H (100 x 4,6 мм, 5 мкм); элюент: 0,2% раствор аммиака в MeOH) с получением двух энантиомеров. Энантиомеры определяли на основе кристаллической структуры примера **7a**, связанного с конструкцией белка DLK.

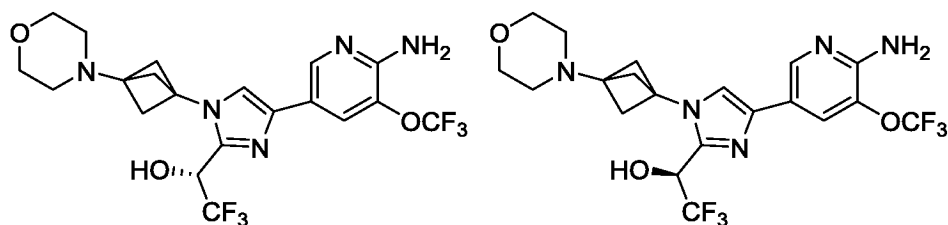
25 **7a**: (время удерживания=1,74 мин.) выделяли в виде белого твердого вещества (9,8 мг, 39%). MS (ES⁺): C₂₂H₂₈F₃N₅O₃ должно составлять: **467**, получено: **468** [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,49 (br s, 1H), 3,79-3,71 (m, 4H), 2,96 (br s, 1H), 2,59-2,44 (m, 4H), 2,40-2,29 (m, 6H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

30 **7b**: (время удерживания=2,37 мин.) выделяли в виде белого твердого вещества (9,6 мг, 38%). MS (ES⁺): C₂₂H₂₈F₃N₅O₃ должно составлять: **467**, получено: **468** [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,49 (br s, 1H), 3,80-3,68 (m, 4H), 3,02 (br s, 1H), 2,62-2,44 (m, 4H), 2,38-2,26 (m, 6H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРИМЕРЫ 8a/8b

(S)-1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтанол и (R)-1-(4-(6-амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтанол



Стадия 1. 1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтанол

В смесь 4-(6-амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-карбальдегида (340 мг, 0,802 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C добавляли TMSF₃ (1,6 мл, 12 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин., затем в нее добавляли по каплям 1 М раствор TBAF в THF (4 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи с обеспечением ее нагревания до к. т., затем ее обрабатывали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (45 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: А = 10 mM бикарбонат аммония/вода, В = MeCN; градиент: В = от 5% до 95% за 18 мин.; колонка: C18) с получением рацемического указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺): C₂₀H₂₁F₆N₅O₃ должно составлять: 477, получено: 478 [M+H]⁺. Рацемическое указанное в заголовке соединение разделяли с помощью хиральной HPLC (колонка: Enantiopak AD (100 x 4,6 мм, 5 мкм); элюент: 0,1% раствор

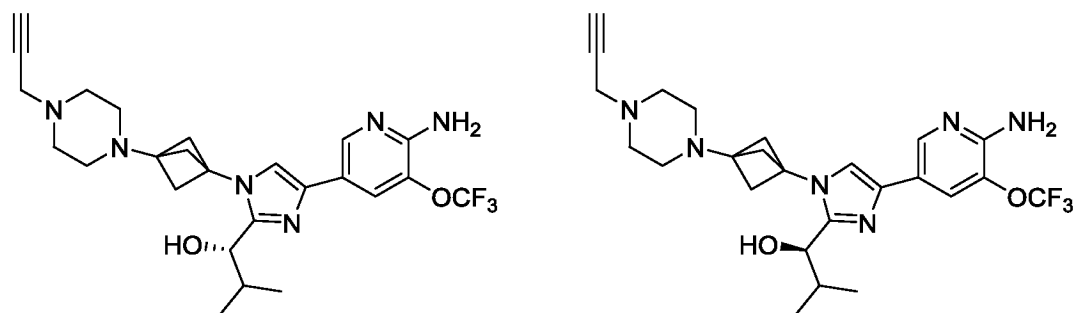
DEA в IPA) с получением двух энантиомеров. Энантиомеры определяли аналогично примерам 7a и 7b.

8a: (время удерживания = 1,34 мин.) выделяли в виде белого твердого вещества (25 мг, 17%). MS (ES⁺): C₂₀H₂₁F₆N₅O₃ должно составлять: **493**, получено: **494 [M+H]⁺**;
 5 ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,13 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,93 – 3,56 (m, 4H), 2,63 – 2,44 (m, 4H), 2,36 (q, J = 9,4 Гц, 6H).

8b: (время удерживания = 1,82 мин.) выделяли в виде белого твердого вещества (26 мг, 17%). MS (ES⁺): C₂₀H₂₁F₆N₅O₃ должно составлять: **493**, получено: **494 [M+H]⁺**;
 10 ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,13 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,93 – 3,56 (m, 4H), 2,63 – 2,44 (m, 4H), 2,36 (q, J = 9,4 Гц, 6H).

ПРИМЕРЫ 9a/9b

(S)-1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-(4-(проп-2-инил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол и **(R)-1-(4-(6-амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-(4-(проп-2-инил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол**



Стадия 1. 1-(3-(2-(1-(Бензилокси)-2-метилпропил)-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-тозилпиперазин

В раствор *трет*-бутил-3-(2-(1-(бензилокси)-2-метилпропил)-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамата (1,00 г, 1,86 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(2-(1-(бензилокси)-2-метилпропил)-4-йод-1H-имидазол-1-ил) бицикло[1.1.1]пентан-1-амина

трифторацетата (MS (ES⁺) C₁₉H₂₄IN₃O должно составлять: **437**, получено: **438 [M+H]⁺**).
Данный остаток обрабатывали с помощью MeCN (15 мл) и в полученную смесь добавляли *N,N*-бис(2-бромэтил)-4-метилбензолсульфонамид (2,15 г, 5,58 ммоль) и K₂CO₃ (1,28 г, 9,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи,
5 затем фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 90% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (680 мг, 55%). MS (ES⁺): C₃₀H₃₇IN₄O₃S должно составлять: **660**, получено: **661 [M+H]⁺**.

10 *Стадия 2. 1-(4-Йод-1-(3-(типеразин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол*

В раствор продукта с предыдущей стадии (680 мг, 1,03 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли 40% раствор HBr в AcOH (5 мл) и 4-гидроксibenзойную кислоту (427 мг, 3,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем
15 разбавляли водой (10 мл) и промывали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Регулировали pH водного слоя до 11 с применением NaOH, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Вторую партию объединенных органических слоев высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (360 мг,
20 84%), которое применяли без дополнительной очистки. MS (ES⁺): C₁₆H₂₅IN₄O должно составлять: **416**, получено: **417 [M+H]⁺**.

Стадия 3. 1-(4-Йод-1-(3-(4-(проп-2-инил)типеразин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол

В раствор продукта с предыдущей стадии (360 мг, 0,86 ммоль) в CHCl₃ (8 мл)
25 при 0°C добавляли 3-бромпроп-1-ин (153 мг, 1,29 ммоль) и DIEA (333 мг, 2,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч., затем концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (340 мг, 64%), которое применяли без дополнительной очистки. MS (ES⁺) C₁₉H₂₇IN₄O должно составлять: **454**, получено: **455 [M+H]⁺**.

Стадия 4. 1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-(4-(проп-2-инил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол

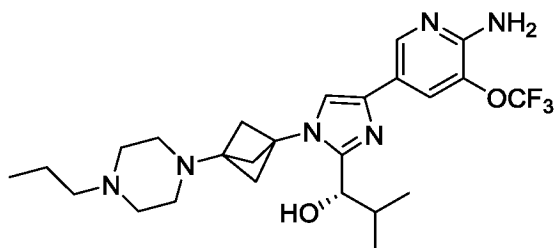
В раствор неочищенного продукта с предыдущей стадии (340 мг, 0,75 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (456 мг, 1,50 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (83 мг, 0,11 ммоль) и 2 М водн. K₂CO₃ (1,875 мл, 3,75 ммоль). Полученную смесь дегазировали и продували с помощью N₂, затем перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: А = 10 М NH₄HCO₃/вода, В = MeCN; градиент: В = от 30% до 60% за 9,5 мин.; колонка: C18) с получением рацемического указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (58 мг, 15%). MS (ES⁺) C₂₅H₃₁F₃N₆O₂ должно составлять: 504, получено: 505 [M+H]⁺. Рацемическое указанное в заголовке соединение разделяли с помощью хиральной HPLC, колонка: OZ-H (100 × 4,6 мм, 5 мкм); элюент: 0,1% NH₃ в MeOH) с получением двух энантиомеров. Энантиомеры определяли аналогично примерам 7a и 7b.

9a: (время удерживания = 1,29 мин.) (25 мг, 43%). MS (ES⁺) C₂₅H₃₁F₃N₆O₂ должно составлять: 504, получено: 505 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,34 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,64 (d, J = 27,8 Гц, 8H), 2,35 (q, J = 9,4 Гц, 6H), 2,27 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 2,14 (dd, J = 13,2, 6,6 Гц, 1H), 0,99 (dd, J = 28,1, 6,7 Гц, 6H).

9b: (время удерживания = 1,99 мин.) (19 мг, 32%). MS (ES⁺) C₂₅H₃₁F₃N₆O₂ должно составлять: 504, получено: 505 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,34 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,64 (d, J = 29,2 Гц, 8H), 2,35 (q, J = 9,4 Гц, 6H), 2,27 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,13 (dd, J = 13,1, 6,6 Гц, 1H), 0,99 (dd, J = 21,7, 6,7 Гц, 6H).

ПРИМЕР 10

(S)-1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-(4-(пропил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол

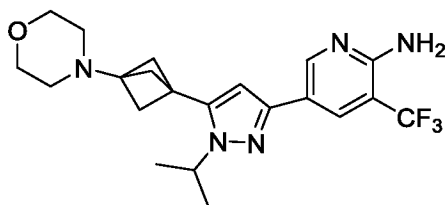


Стадия 1. (S)-1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-(4-(пропил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол

В раствор соединения **9a** (12 мг, 0,024 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 10% Pd/C (10 мг). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. в атмосфере H₂, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: А = 10 mM бикарбонат аммония/вода, В = MeCN; градиент: В = от 40% до 70% за 9,7 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,2 мг, 9%). MS (ES⁺) C₂₅H₃₅F₃N₆O₂ должно составлять: **508**, получено: **509** [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,41 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 2,52 (br s, 5H), 2,27 (q, J = 9,1 Гц, 8H), 2,06 (dd, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,50-1,42 (m, 6H), 0,95 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,89-0,82 (m, 6H).

ПРИМЕР 11

5-(1-Изопропил-5-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-пиразол-3-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин



Получение 2-(5-ацетил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-диона

Перемешивали смесь 5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (1500 мг, 6,22 ммоль), фталоилдихлорида (1516 мг, 7,467 ммоль), 4-диметиламинопиридина (152 мг, 1,24 ммоль) и TEA (2588 мкл, 18,67 ммоль) в DCM (24,9 мл) при к. т. в течение 1 ч., затем обрабатывали с помощью 1 М водн. HCl (30 мл) и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), промывали с помощью насыщ. водн.

NH_4Cl (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 100% EtOAc в гексанах) с получением 2-(5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (600 мг, 26%). MS (ES^+) $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ должно составлять: 370, получено: 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Перемешивали смесь продукта с предыдущей стадии (630 мг, 1,70 ммоль), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (179 мг, 0,255 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (644 мг, 1,78 ммоль) в 1,4-диоксане (6790 мкл) при 100°C в течение 7 ч., затем обеспечивали ее охлаждение до к. т. и ее обрабатывали с помощью 10 М водн. KF (3 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем фильтровали с удалением белого
10 твердого вещества, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали с помощью насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (50 мл), обрабатывали с помощью 1 М водн. HCl (50 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разделяли между EtOAc (100 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 (50 мл).
15 Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 20% до 100% EtOAc в гексанах) с получением 2-(5-ацетил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества (480 мг, 85%). MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ должно составлять: 334, получено: 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 *Стадия 1. Метил-3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат*

Смесь метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (200 мг, 0,829 ммоль) в DCM (2072 мкл) и TFA (2072 мкл) перемешивали в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью MeCN (4150 мкл) и в полученный раствор добавляли K_2CO_3
25 (574 мг, 4,15 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (577 мг, 2,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч., затем фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (110 мг, 63%). MS (ES^+)
30 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ должно составлять: 211, получено: 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*Стадия 2.**(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-(3-**морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол*

В раствор продукта с предыдущей стадии (1,00 г, 4,73 ммоль) в смеси 1:1:1 THF/MeOH/вода (12 мл) при к. т. добавляли LiOH•H₂O (570 мг, 13,6 ммоль) и смесь
5 перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (15 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 15 мл). Водный слой подкисляли с помощью 1 М водн. HCl до pH=5-6, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2 г остатка (предполагается, что он представляет собой неочищенную 3-
10 морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту). Остаток обрабатывали с помощью SOCl₂ (10 мл) и полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч., затем концентрировали при пониженном давлении до остатка, который растворяли в 20 мл DCM и добавляли по каплям в раствор 1H-бензо[d][1,2,3]триазола (720 мг, 6,05 ммоль) в DCM (10 мл) и Et₃N (2,48 мл, 17,8 ммоль)
15 при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., затем обрабатывали с помощью насыщ. водн. NH₄Cl (10 мл) при 0°C, затем экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Органический слой промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ (2 x 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества
20 (700 мг, 50%), которое применяли без дополнительной очистки. MS (ESI+) C₁₆H₁₈N₄O₂ должно составлять: **298**, получено: **299 [M+H]⁺**.

Стадия 3. 2-(5-(3-(3-Морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-оксопропаноил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-диона 2,2,2-трифторацетат

В суспензию MgBr₂•OEt₂ (87 мг, 0,34 ммоль), TEA (93 мкл, 0,670 ммоль) и
25 продукта с предыдущей стадии (50,0 мг, 0,168 ммоль) в DCM (419 мкл) добавляли по каплям раствор 2-(5-ацетил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (56,0 мг, 0,168 ммоль) в DCM (419 мкл). Смесь перемешивали в течение 1 ч., затем разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), фильтровали с удалением твердых веществ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
30 препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 30% до 70% за 12 мин.; колонка: C18) с получением

указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (67,0 мг, 64%). MS (ES⁺) C₂₆H₂₂F₃N₃O₅ должно составлять: **513**, получено: **514 [M+H]⁺**.

Стадия 4. 5-(1-Изопропил-5-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-пиразол-3-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин

5 Перемешивали раствор гидрохлорида изопропилгидразина (35,5 мг, 0,321 ммоль) и продукта с предыдущей стадии (67,0 мг, 0,107 ммоль) в EtOH (536 мкл) при 70°C в течение 2 ч., затем оставляли охлаждаться до к. т. В раствор добавляли NH₂NH₂•H₂O (107 мг, 2,14 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

10 препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 20% до 50% за 12 мин.; колонка: C18) с получением двух продуктов в виде смеси солей TFA, которую разделяли с помощью основной препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% NH₃/вода, B = 0,1% NH₃/MeCN; градиент: B = от 0% до 90% за 20 мин.; колонка: C18) с получением

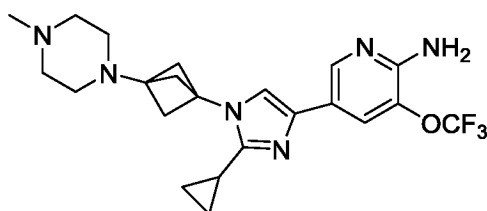
15 указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4 мг, 9%). MS (ES⁺) C₂₁H₂₆F₃N₅O должно составлять: **421**, получено: **422 [M+H]⁺**. ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 1,95 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 1,95 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,66 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,72 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 2,55 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 2,21 (s, 6H), 1,48 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Другой изомер, 5-(1-изопропил-3-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин, также выделяли в виде белого

20 твердого вещества (10 мг, 22%). MS (ES⁺) C₂₁H₂₆F₃N₅O должно составлять: **421**, найденное значение: **422 [M+H]⁺**. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 1,95 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 1,95 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,36 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,77 (s, 4H), 2,53 (s, 4H), 2,11 (s, 6H), 1,45 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

25

ПРИМЕР 12

5-(2-Циклопропил-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



Стадия 1. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-метилтиперазин

В раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина 2,2,2-трифторацетата (600 мг, 1,4 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли *N,N*-бис(2-бромэтил)-4-метилбензолсульфонамид (1,29 г, 3,36 ммоль) и K₂CO₃ (774 мг, 5,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, затем фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 90% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 26%). MS (ES⁺): C₂₂H₂₇IN₄O₂S должно составлять: **538**, получено: **539** [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)типеразин

В раствор продукта с предыдущей стадии (200 мг, 0,37 ммоль) в AcOH (0,5 мл) добавляли 40% раствор HBr в AcOH (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток суспендировали в 0,5 мл MeOH и твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 71%). MS (ES⁺): C₁₅H₂₁IN₄ должно составлять: **384**, получено: **385** [M+H]⁺.

Стадия 3. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-метилтиперазин

В смесь продукта с предыдущей стадии (100 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 38% водн. раствор формальдегида (2,0 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем обрабатывали с помощью NaBH₃CN (20 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 10 mM бикарбонат аммония/вода, B = MeCN; градиент: B = от 60% до 95% за 18 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения

в виде белого твердого вещества (40,0 мг; 40%). MS (ES⁺): C₁₆H₂₃IN₄ должно составлять: **398**, получено: **399** [M+H]⁺.

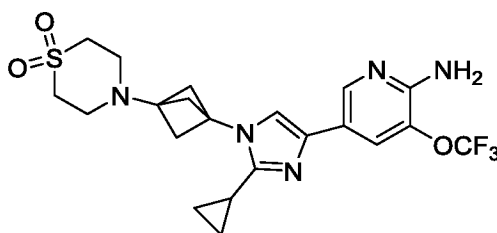
Стадия 4.

5-(2-Циклопропил-1-(3-(4-метилпиперазин-1-

ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Дегазировали смесь продукта с предыдущей стадии (40 мг, 0,1 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (36 мг, 0,12 ммоль), 2 М водн. K₂CO₃ (0,19 мл, 0,38 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (13,54 мг, 16,25 мкмоль) в DMF (1 мл) и продували с помощью N₂, затем перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т., ее фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 10 mM NH₄HCO₃/H₂O, B = MeCN; градиент: B = от 0% до 45% за 18 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,5 мг; 12%). MS (ES⁺): C₂₂H₂₇F₃N₆O должно составлять: **448**, получено: **449** [M+H]⁺; 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,48-2,40 (m, 17H), 1,89 (tt, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,13 – 0,83 (m, 4H).

ПРИМЕР 13



4-(3-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид

Стадия 1. 4-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид

В раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин бис(2,2,2-трифторацетата) (150 мг, 0,276 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли DIEA (0,241 мл, 1,38 ммоль) и (винилсульфонил)этен (65,3 мг, 0,552 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Образованный осадок собирали посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде

белого твердого вещества (95 мг, 79%). MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}_2\text{S}$ должно составлять: **433**, получено: **434** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

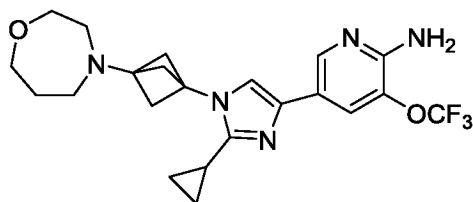
Стадия 2. 4-(3-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид

5 Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (94 мг, 0,22 ммоль),
5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (79 мг, 0,26 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (17,7 мг, 0,022 ммоль) и 2 М водн. K_2CO_3 (0,325 мл, 0,650 ммоль) в DMF (1 мл) при 90°C в течение 1 ч. В смесь добавляли 1 М водн. HCl (1 мл) и воду (10 мл) и смесь
10 экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл). регулировали pH водной фазы до 5 с помощью 10% водн. NaOH, затем до pH=8-9 с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 . Затем водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с
15 помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 5 % MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (62 мг, 59%). MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ должно составлять: **483**, получено: **484** $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,21 (d, 1H, $J = 2,0$ Гц), 7,77 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,17-3,07 (m, 8H), 2,48 (s, 6H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 4H).

20

ПРИМЕР 14

5-(1-(3-(1,4-Оксазепан-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



Стадия 1. 3-(2-(Тозилокси)этоксипропил-4-метилбензолсульфонат

25 В раствор 3-(2-гидроксиэтоксипропан-1-ола (240 мг, 2,00 ммоль) в пиридине (2 мл) при 0°C добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (800 мг, 4,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду и осадок выделяли посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения

в виде белого твердого вещества (658 мг, 77%). MS (ES^+) $C_{19}H_{24}O_7S_2$ должно составлять: **428**, получено: **429** $[M+H]^+$.

Стадия 2. 4-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,4-оксазепан

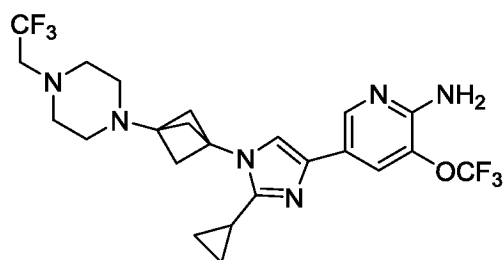
5 В раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина бис(2,2,2-трифторацетата) (50 мг, 0,092 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли K_2CO_3 (63,6 мг, 0,460 ммоль) и продукт из предыдущей стадии (79 мг, 0,18 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Смесь фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с
10 помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 8% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (15 мг, 41%). MS (ES^+) $C_{16}H_{22}IN_3O$ должно составлять: **399**, получено: **400** $[M+H]^+$.

Стадия 3. 5-(1-(3-(1,4-Оксазепан-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амина бис(2,2,2-трифторацетат)
15

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (15 мг, 0,038 ммоль),
5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амина (13,7 мг, 0,045 ммоль), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (3,07 мг, 3,76 мкмоль) и 2 М водн. K_2CO_3 (0,056 мл, 0,112 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 90°C в
20 течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 0% до 30% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (5 мг, 20%). MS (ES^+)
25 $C_{22}H_{26}F_3N_5O_2$ должно составлять: **449**, получено: **450** $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOD) δ 8,25 (d, 1H, $J = 2,0$ Гц), 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,95 (t, 2H, $J = 4,8$ Гц), 3,87 (t, 2H, 6,1 Гц), 3,52 (t, 2H, $J = 5,4$ Гц), 3,46 (t, 2H, $J = 4,8$ Гц), 2,92 (s, 6H), 2,29-2,18 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 4H).

ПРИМЕР 15

5-(2-Циклопропил-1-(3-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



5 *Стадия 1. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазина бис(2,2,2-трифторацетат)*

В раствор 1-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-тозилпиперазина (100 мг, 0,186 ммоль) в AcOH (1 мл) добавляли 30% раствор HBr в AcOH (0,336 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч.,
10 затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 0% до 30% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (66 мг, 58%). MS (ES⁺) C₁₅H₂₁IN₄ должно составлять: **384**, получено: **385 [M+H]⁺**.

15 *Стадия 2. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин*

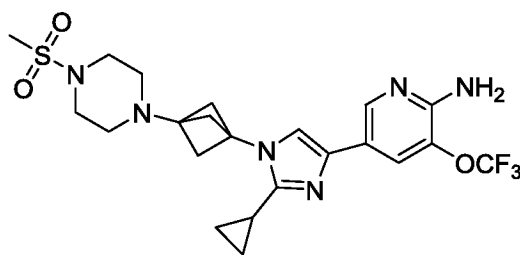
В раствор продукта с предыдущей стадии (15 мг, 0,024 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли DIEA (0,021 мл, 0,122 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (11,4 мг, 0,049 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч., затем
20 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7 мг, 41%). MS (ES⁺) C₁₇H₂₂F₃IN₄ должно составлять: **466**, получено: **467 [M+H]⁺**.

Стадия 3. 5-(2-Циклопропил-1-(3-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (7 мг, 10 мкмоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (3,68 мг, 0,012 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,823 мг, 1,01 мкмоль) и 3,0 М водн. K₂CO₃ (10 мкл, 0,030 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 90°C в течение 1 ч. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/вода, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4 мг, 46%). MS (ES⁺) C₂₃H₂₆F₆N₆O должно составлять: 516, получено: 517 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,25 (d, 1H, J = 1,9 Гц), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 4H), 3,07-2,98 (m, 4H), 2,81 (s, 6H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 4H).

ПРИМЕР 16

5-(2-Циклопропил-1-(3-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



Стадия 1. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(метилсульфонил)пиперазина бис(2,2,2-трифторацетат)

В раствор 1-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазина бис(2,2,2-трифторацетата) (15 мг, 0,024 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли DIEA (0,021 мл, 0,122 ммоль) и метансульфонилхлорид (3,82 мкл, 0,049 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/вода, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением

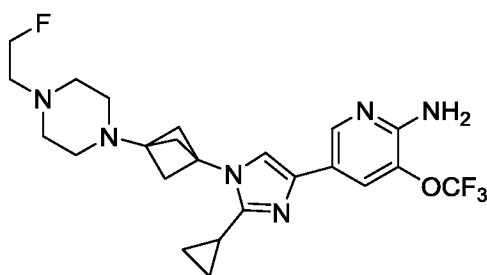
указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (9 мг, 53%). MS (ES^+) $C_{16}H_{23}IN_4O_2S$ должно составлять: **462**, получено: **463** $[M+H]^+$.

Стадия 2. 5-(2-Циклопропил-1-(3-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (9,0 мг, 0,013 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (4,76 мг, 0,016 ммоль), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (1,065 мг, 1,304 мкмоль) и 3 М водн. K_2CO_3 (0,013 мл, 0,039 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 90°C в течение 1 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 0% до 30% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (5 мг, 52%). MS (ES^+) $C_{22}H_{27}F_3N_6O_3S$ должно составлять: **512**, получено: **513** $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOD) δ 8,26 (d, 1H, $J = 1,8$ Гц), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,34-3,30 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,60 (s, 6H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,36-1,23 (m, 4H).

ПРИМЕР 17

5-(2-Циклопропил-1-(3-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



Стадия 1. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(2-фторэтил)пиперазин

В раствор 1-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазина бис(2,2,2-трифторацетата) (30 мг, 0,049 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли K_2CO_3 (33,9 мг, 0,245 ммоль) и 1-фтор-2-йодэтан (17,0 мг, 0,098 ммоль) и полученную

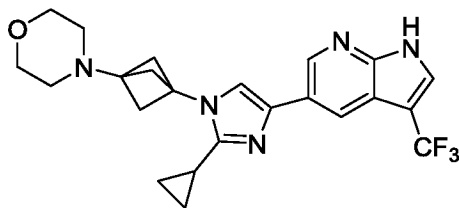
смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (9,0 мг, 42%). MS (ES⁺) C₁₇H₂₄F₁N₄ должно составлять: **430**, получено: **431 [M+H]⁺**.

Стадия 2. 5-(2-Циклопропил-1-(3-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-аминатрис(2,2,2-трифторацетат)

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии, 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-аминат (6,22 мг, 0,020 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,518 мг, 1,859 мкмоль) и K₂CO₃ (7,71 мг, 0,056 ммоль) в DMF (1 мл) при 90°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 65%). MS (ES⁺) C₂₃H₂₈F₄N₆O должно составлять: **480**, получено: **481 [M+H]⁺**. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,27 (d, 1H, J = 1,6 Гц), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,91 (t, 1H, J = 4,3 Гц), 4,83 (t, 1H, J = 4,3 Гц), 3,61 (t, 1H, J = 4,3 Гц), 3,57 (t, 1H, J = 4,3 Гц), 3,21-2,90 (m, 8H), 2,59 (s, 6H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,36-1,23 (m, 4H).

ПРИМЕР 18

4-(3-(2-Циклопропил-4-(3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин

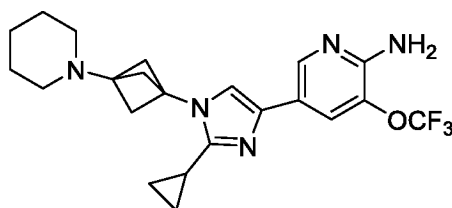


Стадия 1. *4-(3-(2-Циклопропил-4-(3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолина бис(2,2,2-трифторацетат)*

Перемешивали дегазированный раствор 4-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолина (пример 1, стадия 5, 30 мг, 0,078 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (41,3 мг, 0,093 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,36 мг, 7,79 мкмоль) и 2 М водн. K₂CO₃ (0,117 мл, 0,234 ммоль) в DMF (1 мл) при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 20% до 60% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (23 мг, 37%). MS (ES⁺) C₂₉H₃₈F₃N₅O₂Si должно составлять: **573**, получено: **574** [M+H]⁺.

Стадия 2. *4-(3-(2-Циклопропил-4-(3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолина бис(2,2,2-трифторацетат)*

Перемешивали раствор 4-(3-(2-циклопропил-4-(3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолина бис(2,2,2-трифторацетата) (22 мг, 0,027 ммоль) в TFA (0,5 мл) и DCM (0,5 мл) при к. т. в течение 6 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и затем добавляли этилендиамин (18,5 мкл, 0,274 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (13 мг, 71%). MS (ES⁺) C₂₃H₂₄F₃N₅O должно составлять: **443**, получено: **444** [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,27 (d, 1H, J = 1,6 Гц), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,91 (t, 1H, J = 4,3 Гц), 4,83 (t, 1H, J = 4,3 Гц), 3,61 (t, 1H, J = 4,3 Гц), 3,57 (t, 1H, J = 4,3 Гц), 3,21-2,90 (m, 8H), 2,59 (s, 6H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,36-1,23 (m, 4H).

ПРИМЕР 19**5-(2-Циклопропил-1-(3-(пиперидин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин**

Стадия 1. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперидин

В раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина бис(2,2,2-трифторацетата) (50 мг, 0,092 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли K₂CO₃ (63,6 мг, 0,460 ммоль) и 1,5-дибромпентан (63,5 мг, 0,276 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Смесь фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26 мг, 74%). MS (ES⁺) C₁₆H₂₂IN₃ должно составлять: 383, получено: 384 [M+H]⁺.

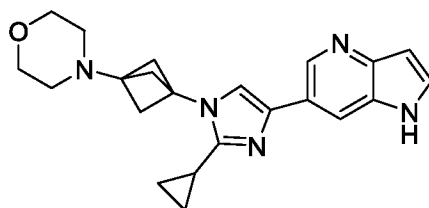
Стадия 2. 5-(2-Циклопропил-1-(3-(пиперидин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (20 мг, 0,052 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амина (26 мг, 0,086 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,82 мг, 7,13 мкмоль) и 2,0 М водн. K₂CO₃ (0,107 мл, 0,214 ммоль) в DMF (1 мл) при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде бис-трифторацетатной соли. Соль растворяли в воде (2 мл) и регулировали pH смеси до 9 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃. Осадок выделяли посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16 мг, 52%). MS (ES⁺) C₂₂H₂₆F₃N₅O должно

составлять: **433**, получено: **434** $[M+H]^+$. 1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,22 (d, 1H, $J = 2,0$ Гц), 7,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,10-2,69 (m, 4H), 2,65 (s, 6H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,90-1,48 (m, 6H), 1,16-1,03 (m, 4H).

ПРИМЕР 20

5 **4-(3-(2-Циклопропил-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин**



Стадия 1. 6-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин

10 В 60% суспензию NaH в минеральном масле (120 мг, 3,0 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли 6-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (394 мг, 2,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Смесь обрабатывали триметилсилилэтоксиметилхлоридом (0,532 мл, 3,00 ммоль), затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь обрабатывали с помощью насыщ. водн. NH_4Cl (10 мл) и
15 экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 10% до 60% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (455 мг, 70%). MS (ES^+)
20 $C_{13}H_{19}BrN_2OSi$ должно составлять: **326**, получено: **327** $[M+H]^+$.

Стадия 2. 6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин

Перемешивали дегазированную смесь продукта с предыдущей стадии (200 мг, 0,611 ммоль), бис(пинаколато)дибора (233 мг, 0,917 ммоль), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (49,9 мг, 0,061 ммоль) и KOAc (180 мг, 1,83 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 90°C в
25 течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (229 мг, 100%), которое применяли без дополнительной очистки. MS (ES⁺) C₁₉H₃₁BN₂O₃Si должно составлять: **374**, получено: **293 [M-82+H]⁺**.

Стадия 3. 4-(3-(2-Циклопропил-4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тирроло[3,2-b]тиридин-6-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин

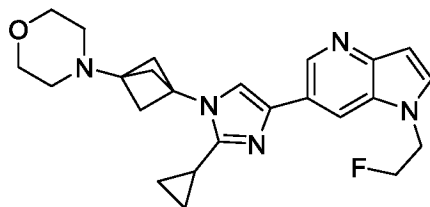
Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (58,3 мг, 0,156 ммоль), 4-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолина (пример 1, стадия 5, 60 мг, 0,16 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,7 мг, 0,016 ммоль) и 2,0 М водн. K₂CO₃ (0,234 мл, 0,467 ммоль) в DMF (1 мл) при 90°C в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 8% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого пенистого твердого вещества (45 мг, 57%). MS (ES⁺) C₂₈H₃₉N₅O₂Si должно составлять: **505**, получено: **506 [M+H]⁺**.

Стадия 4. 4-(3-(2-Циклопропил-4-(1H-тирроло[3,2-b]тиридин-6-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолина бис(2,2,2-трифторацетат)

Перемешивали раствор продукта с предыдущей стадии (43 мг, 0,085 ммоль) в TFA (1 мл) и DCM (1 мл) при к. т. в течение 3 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (1 мл), добавляли этилендиамин (0,115 мл, 1,70 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 0% до 30% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (39 мг, 76%). MS (ES⁺) C₂₂H₂₅N₅O должно составлять: **375**, получено: **376 [M+H]⁺**. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,49 (s, br, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,73-3,64 (m, 4H), 2,66-2,55 (m, 4H), 2,46 (s, 6H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,09-0,97 (m, 4H).

ПРИМЕР 21

4-(3-(2-Циклопропил-4-(1-(2-фторэтил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин

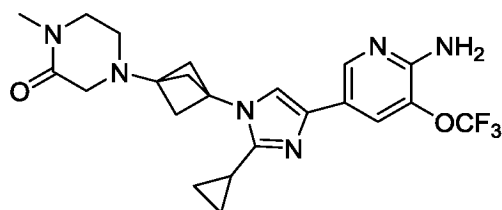


Стадия 1. 4-(3-(2-Циклопропил-4-(1-(2-фторэтил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолина бис(2,2,2-трифторацетат)

В раствор 4-(3-(2-циклопропил-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолина бис(2,2,2-трифторацетата) (15 мг, 0,025 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (10,3 мг, 0,075 ммоль) и 1-фтор-2-йодэтан (6,49 мг, 0,037 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/вода, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8 мг, 50%). MS (ES⁺) C₂₄H₂₈FN₅O должно составлять: **421**, получено: **422** [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,87 (d, 1H, J = 1,2 Гц), 8,83 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,85 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 2H), 4,73-4,70 (m, 1H), 3,81 (t, 4H, J = 4,6 Гц), 2,80 (t, 4H, J = 4,6 Гц), 2,63 (s, 6H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 4H).

ПРИМЕР 22

4-(3-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-метилпиперазин-2-он



Стадия 1.

Метил-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)глицинат

В раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина бис(2,2,2-трифторацетата) (200 мг, 0,368 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли K₂CO₃ (254 мг, 1,84 ммоль) и метил-2-бромацетат (84 мг, 0,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (126 мг, 88%). MS (ES⁺) C₁₄H₁₈IN₃O₂ должно составлять: **387**, получено: **388 [M+H]⁺**.

Стадия 2. (3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)глицин

В раствор продукта из предыдущей стадии (125 мг, 0,323 ммоль) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (23,2 мг, 0,968 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 0% до 30% за 12 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (152 мг, выход 78%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₆IN₃O₂ должно составлять: **373**, получено: **374 [M+H]⁺**.

Стадия 3. 4-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-метилтиперазин-2-он

В раствор продукта из предыдущей стадии (150 мг, 0,249 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли гидробромид 2-бром-N-метилэтанамина (65,5 мг, 0,299 ммоль), HATU (114 мг, 0,299 ммоль) и DIEA (0,218 мл, 1,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли воду (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением

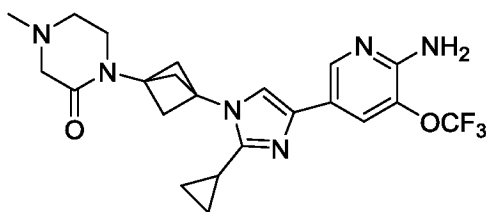
указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (52 мг, 51%). MS (ES⁺) C₁₆H₂₁IN₄O должно составлять: **412**, получено: **413 [M+H]⁺**.

Стадия 4. 4-(3-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-метилпиперазин-2-он

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (50 мг, 0,12 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (44,3 мг, 0,146 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,90 мг, 0,012 ммоль) и 2,0 М водн. K₂CO₃ (0,182 мл, 0,364 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением остатка. Остаток растворяли в воде и регулировали pH смеси до 8 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃. Осадок выделяли посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 45%). MS (ES⁺) C₂₂H₂₅F₃N₆O₂ должно составлять: **462**, получено: **463 [M+H]⁺**. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,28 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 7,69 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 3,33-3,30 (t, 2H, J = 5,5 Гц), 3,06 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,73-2,70 (t, 2H, J = 5,5 Гц), 2,35 (s, 6H), 2,04-1,98 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 4H).

ПРИМЕР 23

1-(3-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-метилпиперазин-2-он



Стадия 1.

2-Бром-N-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

В раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин бис(2,2,2-трифторацетата) (272 мг, 0,500 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли 2-бромуксусную кислоту (83 мг, 0,60 ммоль), HATU (228 мг, 0,600 ммоль) и DIEA

(0,437 мл, 2,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч., затем обрабатывали с помощью насыщ. водн. NH_4Cl (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (212 мг, 97%). MS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrIN}_3\text{O}$ должно составлять: **435 и 437**, получено: **436 и 438** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 2-((2-Бромэтил)(метил)амино)-N-(3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

В раствор продукта с предыдущей стадии (210 мг, 0,482 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли K_2CO_3 (333 мг, 2,41 ммоль) и 2-бром-N-метилэтанамин (199 мг, 1,44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (155 мг, 65%). MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrIN}_4\text{O}$ должно составлять: **492**, получено: **493** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-метилтиперазин-2-он

В раствор продукта с предыдущей стадии (150 мг, 0,304 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли K_2CO_3 (126 мг, 0,912 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25 мг, 20%). MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}$ должно составлять: **412**, получено: **413** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

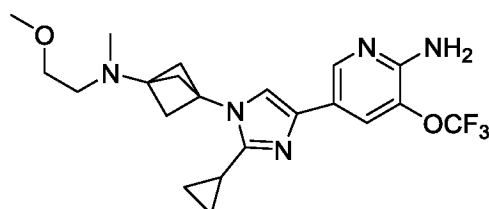
Стадия 4. 1-(3-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-метилтиперазин-2-он

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (23 мг, 0,056 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (13,1 мг, 0,043 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,93 мг,

3,59 мкмоль) и 2,0 М водн. K_2CO_3 (0,090 мл, 0,180 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением остатка. Остаток растворяли в воде и регулировали pH смеси до 8 с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$. Осадок выделяли посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9 мг, 54%). MS (ES^+) $C_{22}H_{25}F_3N_6O_2$ должно составлять: 462, получено: 463 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,22 (d, 1H, $J = 1,6$ Гц), 7,78 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,45 (t, 2H, $J = 5,6$ Гц), 3,09 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,73 (t, 2H, $J = 5,6$ Гц), 2,35 (s, 3H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 4H).

ПРИМЕР 24

5-(2-Циклопропил-1-(3-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



Стадия 1. 3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин

В раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин бис(2,2,2-трифторацетата) (200 мг, 0,368 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли K_2CO_3 (50,9 мг, 0,368 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (154 мг, 1,10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (30 мг, 22%). MS (ES^+) $C_{14}H_{20}IN_3O$ должно составлять: 373, получено: 374 $[M+H]^+$.

Также выделяли из данной реакционной смеси диалкилированный продукт, 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-

амин (56 мг, 35%). MS (ES^+) $C_{17}H_{26}IN_3O_2$ должно составлять: **431**, получено: **432** $[M+H]^+$. Данное соединение применяли в синтезе соединения из указанного ниже примера 25.

Стадия 2. 3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-амин

В раствор продукта с предыдущей стадии (20 мг, 0,054 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли формалин (0,015 мл, 0,201 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (114 мг, 0,536 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. $NaCl$, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16 мг, 77%). MS (ES^+) $C_{15}H_{22}IN_3O$ должно составлять: **387**, получено: **388** $[M+H]^+$.

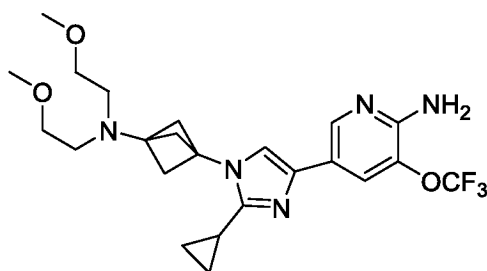
Стадия 3. 5-(2-Циклопропил-1-(3-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (15 мг, 0,039 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (14 мг, 0,046 ммоль), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (3,16 мг, 3,87 мкмоль) и 2,0 М водн. K_2CO_3 (0,058 мл, 0,116 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением остатка. Остаток растворяли в воде и регулировали pH смеси до 8 с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$. Осадок выделяли посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8 мг, 47%). MS (ES^+) $C_{21}H_{26}F_3N_5O_2$ должно составлять: **437**, получено: **438** $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ

8,28 (d, 1H, $J = 1,7$ Гц), 7,69 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,42 (t, 2H, 6,0 Гц), 3,25 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, $J = 6,0$ Гц), 2,31 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 1H), 0,93-0,84 (m, 4H).

ПРИМЕР 25

5 **5-(1-(3-(Бис(2-метоксиэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин**



Стадия 1. 3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин

10 Данное соединение получали на стадии 1 синтеза соединения из примера 24, описанного выше.

Стадия 2. 5-(1-(3-(Бис(2-метоксиэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

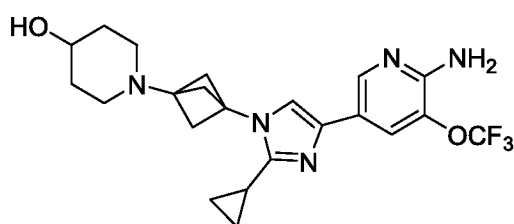
15 Перемешивали дегазированный раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (40 мг, 0,093 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амина (33,8 мг, 0,111 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7,57 мг, 9,27 мкмоль) и 2,0 М водн. K_2CO_3 (0,139 мл, 0,278 ммоль) в DMF (1 мл) при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с 20 обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением остатка. Остаток растворяли в воде и регулировали pH смеси до 8 с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 . Осадок выделяли посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22 мг, 49%). MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ должно составлять: **481**, получено: **482** $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (d, 1H, $J =$

25

1,6 Гц), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,37 (t, 4H, $J = 6,3$ Гц), 3,25 (s, 6H), 2,74 (t, 4H, $J = 6,3$ Гц), 2,34 (s, 6H), 2,05-2,00 (m, 1H), 0,93-0,84 (m, 4H).

ПРИМЕР 26

1-(3-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропил-1H-
5 имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперидин-4-ол



Стадия 1. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-
ил)пиперидин-4-ол

В раствор 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-
10 амина бис(2,2,2-трифторацетата) (200 мг, 0,368 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли K_2CO_3 (254 мг, 1,84 ммоль) и 1,5-дибромпентан-3-он (135 мг, 0,552 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через воронку Бюхнера и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением
15 указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (82 мг, 56%). MS (ES^+) $C_{16}H_{20}IN_3O$ должно составлять: 397, получено: 398 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 1-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-
ил)пиперидин-4-ол

В раствор продукта из предыдущей стадии (300 мг, 0,755 ммоль) в MeOH (5 мл)
20 добавляли $NaBH_4$ (86 мг, 2,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ (1 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном
25 давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого

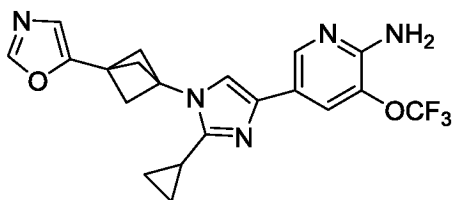
пенистого твердого вещества (212 мг, 70%). MS (ES⁺) C₁₆H₂₂IN₃O должно составлять: **399**, получено: **400 [M+H]⁺**.

Стадия 3. 1-(3-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперидин-4-ол

5 Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (40 мг, 0,10 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (36,6 мг, 0,120 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,18 мг, 10,0 мкмоль) и 2,0 М водн. K₂CO₃ (0,150 мл, 0,301 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и
10 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 0% до 30% за 12 мин.; колонка: C18) с получением остатка. Остаток растворяли в воде и регулировали pH смеси до 8 с помощью насыщ. водн. NaHCO₃. Осадок выделяли посредством фильтрования с получением указанного в
15 заголовке соединения в виде белого твердого вещества (31 мг, 69%). MS (ES⁺) C₂₂H₂₆F₃N₅O₂ должно составлять: **449**, получено: **450 [M+H]⁺**. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 0,94-0,83 (m, 4H).

ПРИМЕР 27

5-(2-Циклопропил-1-(3-(оксазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



Стадия 1. Метил-3-(2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

25 В раствор циклопропанкарбальдегида (70,0 мг, 0,999 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли метил-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (141 мг, 0,999 ммоль), NH₄OAc (77 мг, 0,10 ммоль) и 40% водн. раствор глиоксаля (145 мг, 0,999 ммоль) и

смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (93 мг, 40%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₆N₂O₂ должно составлять: 232, получено: 233 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-3-(2-циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

В раствор продукта с предыдущей стадии (92 мг, 0,40 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NIS (267 мг, 1,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. водн. Na₂S₂O₃ (1 мл) и воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 40% EtOAc в гексанах) с получением бледно-желтой жидкости, которую растворяли в THF (2 мл) и охлаждали до -78°C. В смесь добавляли 2,0 М раствор iPrMgCl в THF (200 мкл, 0,400 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. NH₄Cl (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (58 мг, 41%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₅IN₂O₂ должно составлять: **358**, получено: **359** [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(3-(2-Циклопропил-4-йод-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)оксазол

В раствор продукта с предыдущей стадии (58 мг, 0,16 ммоль) в DCM (2 мл) при -78°C добавляли DIBAL-H (46,1 мг, 0,324 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. NH₄Cl (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(2-циклопропил-4-йод-1H-

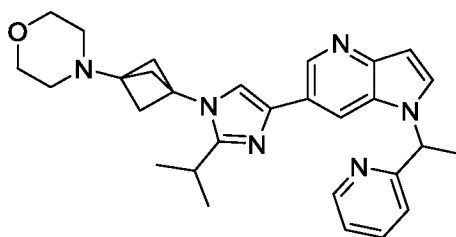
имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегида ($MS (ES^+) C_{12}H_{13}IN_2O$ должно составлять: **328**, получено: **329** $[M+H]^+$), который растворяли в MeOH (2 мл). В смесь добавляли K_2CO_3 (67,0 мг, 0,485 ммоль) и толуолсульфонилметил-изоцианид (37,8 мг, 0,194 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26 мг, 44%). $MS (ES^+) C_{14}H_{14}IN_3O$ должно составлять: **367**, получено: **368** $[M+H]^+$.

Стадия 4. 5-(2-Циклопропил-1-(3-(оксазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Перемешивали дегазированный раствор продукта с предыдущей стадии (25 мг, 0,068 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (24,8 мг, 0,082 ммоль), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (5,56 мг, 6,81 мкмоль) и 2,0 М водн. K_2CO_3 (0,102 мл, 0,204 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/вода, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = от 10% до 40% за 12 мин.; колонка: C18) с получением остатка. Остаток растворяли в воде и регулировали pH смеси до 8 с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$. Осадок выделяли посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (15 мг, 53%). $MS (ES^+) C_{20}H_{18}F_3N_5O_2$ должно составлять: **417**, получено: **418** $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $J = 1,9$ Гц), 7,70 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,10-2,04 (m, 1H), 0,95-0,87 (m, 4H).

ПРИМЕР 28

4-(3-(2-Изопропил-4-(1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин



Стадия 1. трет-Бутил-3-(2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамат

В раствор *трет*-бутил-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамата (2,0 г, 10 ммоль) и изобутиральдегида (727 мг, 10,1 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NH₄OAc (777 мг, 10,1 ммоль) и 40% водн. раствор глиоксаля (1,46 г, 10,1 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали и разбавляли с помощью DCM. Полученную смесь последовательно промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (2,1 г, 72%), которое применяли без дополнительной очистки. MS (ES⁺) C₁₆H₂₅N₃O₂ должно составлять: **291**, получено: **292 [M+H]⁺**.

Стадия 2. трет-Бутил-3-(4,5-диод-2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамат

В раствор продукта с предыдущей стадии (2,0 г, 6,6 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NIS (4,64 г, 20,6 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 45 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (4 x 25 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO₂ (от 0% до 25% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,81 г, 50%). MS (ES⁺) C₁₆H₂₃I₂N₃O₂ должно составлять: **543**, получено: **544 [M+H]⁺**.

Стадия 3. трет-Бутил-3-(4-йод-2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамат

В раствор продукта с предыдущей стадии (1,81 г, 3,33 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C добавляли 2,0 М раствор EtMgCl в Et₂O (3,33 мл, 6,66 ммоль) и смесь

перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. NH_4Cl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (900 мг, 65%). MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_2$ должно составлять: **417**, получено: **418** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 3-(4-Йод-2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин

В раствор продукта с предыдущей стадии (400 мг, 0,959 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, 65%). MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{IN}_3$ должно составлять: **317**, получено: **318** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. 4-(3-(4-Йод-2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин

В раствор продукта с предыдущей стадии (200 мг, 0,63 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (291 мг, 1,26 ммоль) и K_2CO_3 (434 мг, 3,15 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на геле SiO_2 (от 0% до 100% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 41%). MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}$ должно составлять: **387**, получено: **388** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

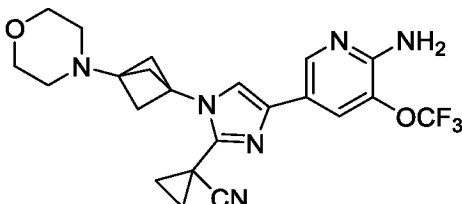
Стадия 6. 4-(3-(2-Изопропил-4-(1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин

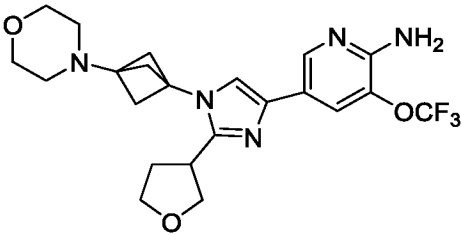
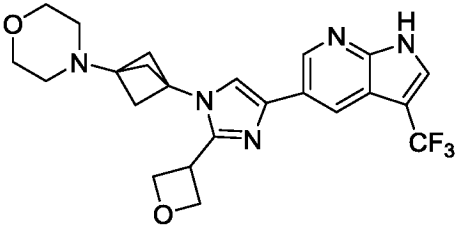
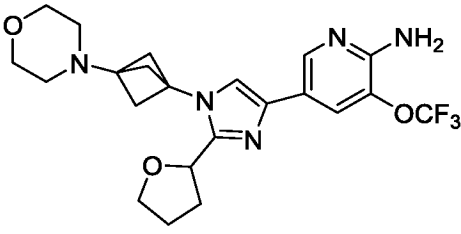
Дегазировали смесь продукта с предыдущей стадии, 1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (80 мг, 0,23 ммоль), 2,0 М водн. K_2CO_3 (1,0 мл, 2,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19 мг, 0,02 ммоль) в DMF (2 мл) и продували с помощью N_2 , перемешивали при 90°C в течение 30 мин.,

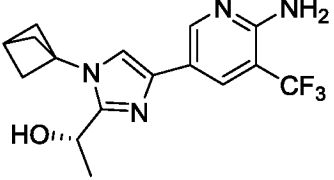
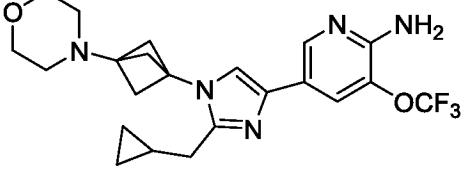
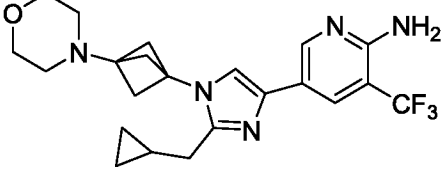
затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза: А = 10 мМ бикарбонат аммония/вода, В = MeCN; градиент: В = от 60% до 95% за 18 мин.; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 19%). MS (ES⁺) C₂₉H₃₄N₆O должно составлять: **482**, получено: **483** [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (ddd, J = 27,6, 19,1, 11,6 Гц, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,79-6,77 (m, 2H), 5,84 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,94 – 3,56 (m, 4H), 3,23 – 2,99 (m, 1H), 2,75 – 2,41 (m, 4H), 2,36 (s, 6H), 2,00 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

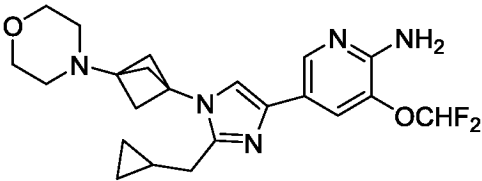
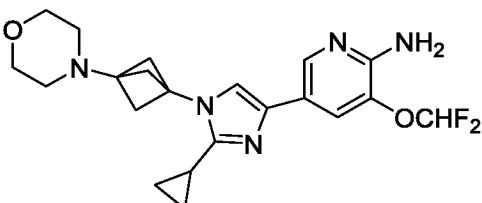
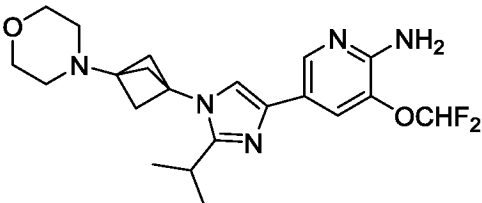
Следующие соединения получали с применением способов, в целом описанных выше. (№ проц. = следовали процедуре из примера № для получения)

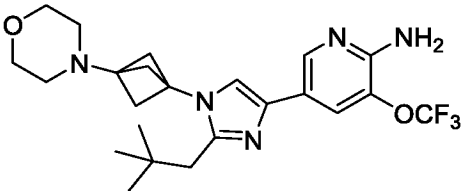
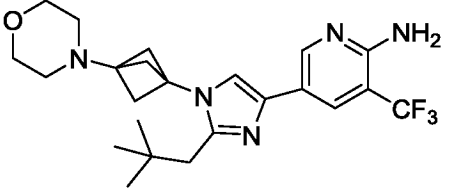
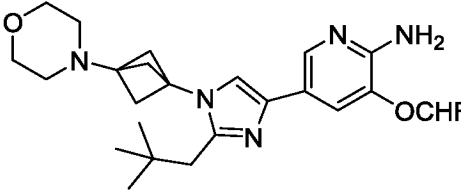
Таблица 1. Дополнительные примеры

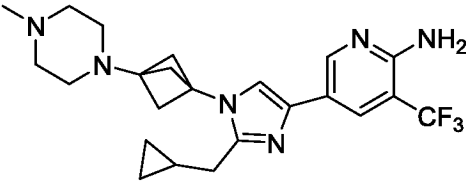
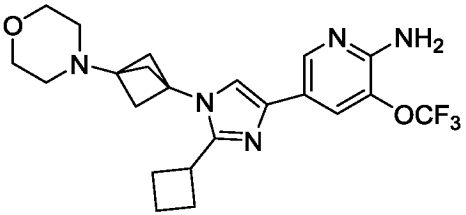
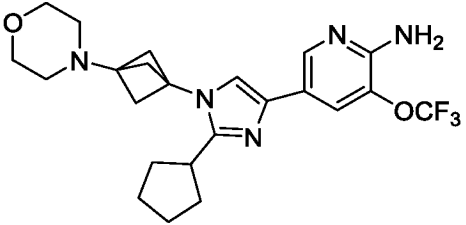
№ пр им .	Название	Структура	Формула; MS	№ проц.
29	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)циклопропан-1-карбонитрил		C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ Рассч.: 460, Набл.: 461	1

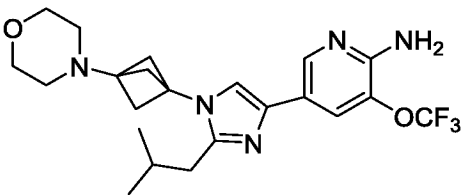
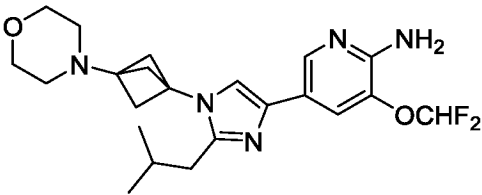
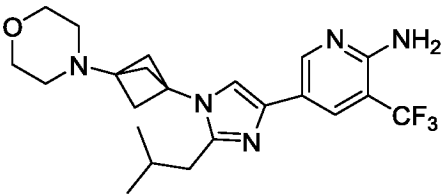
30	5-(1-(3-Морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₃ Рассч.: 465, Набл.: 466	1
31	5-(1-(3-Морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₃ Рассч.: 451 Набл.: 452	1
32	5-(1-(3-Морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₃ Рассч.: 465 Набл.: 466	1

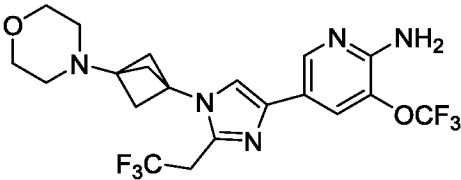
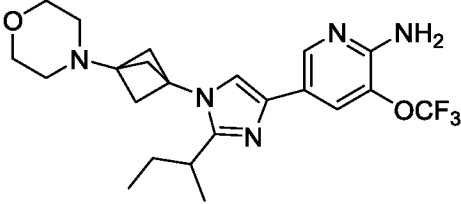
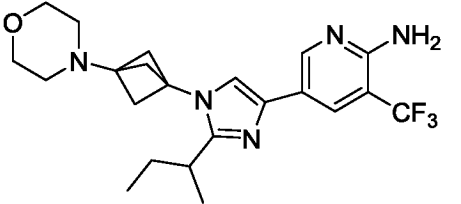
33	(S)-1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол		C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₄ О Рассч.: 338 Набл.: 339	1
34	5-(2-(Циклопропилметил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₂ Рассч.: 449 Набл.: 450	1
35	5-(2-(Циклопропилметил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₅ О Рассч.: 433 Набл.: 434	1

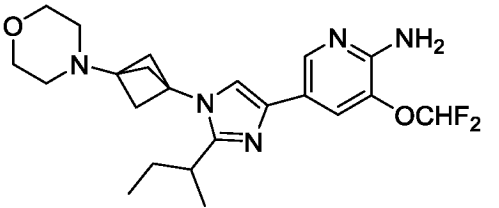
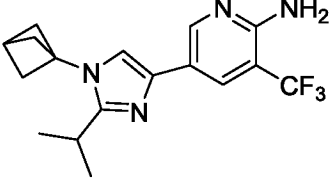
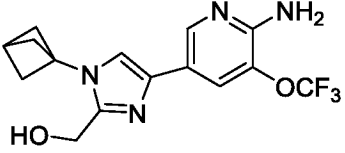
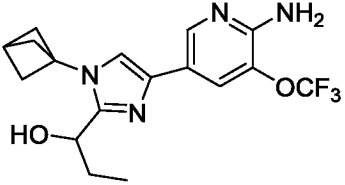
36	5-(2-(Циклопропилметил)-1-(3-морфолинобикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₂ Рассч.: 431 Набл.: 432	1
37	5-(2-Циклопропил-1-(3-морфолинобикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₅ O ₂ Рассч.: 417 Набл.: 418	1
38	3-(Дифторметокси)-5-(2-изопропил-1-(3-морфолинобикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-		C ₂₁ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₂ Рассч.: 419 Набл.: 420	1

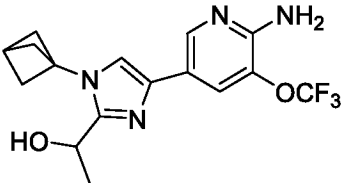
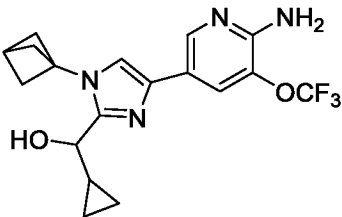
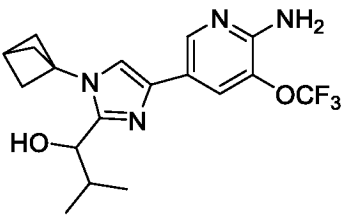
	амин			
39	5-(1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-неопентил-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₃ H ₃₀ F ₃ N ₅ O ₂ Рассч.: 465 Набл.: 466	1
40	5-(1-(3-Морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-неопентил-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин		C ₂₃ H ₃₀ F ₃ N ₅ O Рассч.: 449 Набл.: 450	1
41	3-(Дифторметокси)-5-(1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-неопентил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-амин		C ₂₃ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₂ Рассч.: 447 Набл.: 448	1

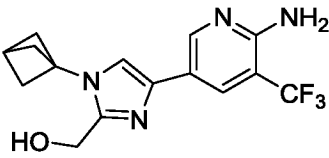
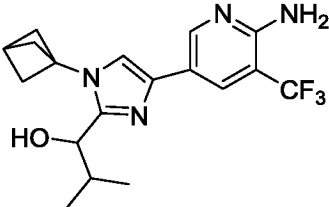
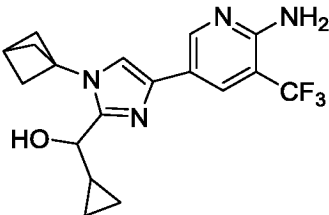
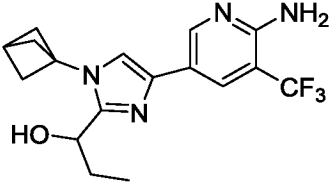
42	5-(2-(Циклопропилметил)-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин		C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₆ Рассч.: 446 Набл.: 447	1
43	5-(2-Циклобутил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₂ Рассч.: 449 Набл.: 450	1
44	5-(2-Циклопентил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₂ Рассч.: 463 Набл.: 464	1

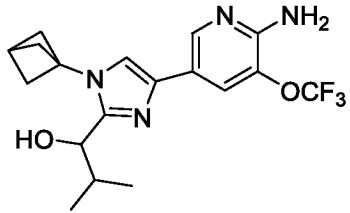
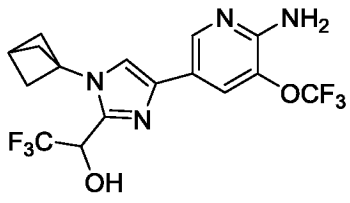
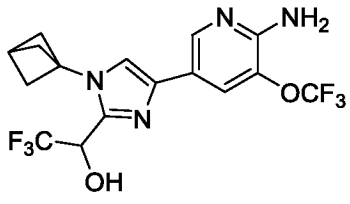
	(трифторметокси) пиридин-2-амин			
45	5-(2-Изобутил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		$C_{22}H_{28}F_3N_5$ O_2 Рассч.: 451 Набл.: 452	1
46	3-(Дифторметокси)-5-(2-изобутил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-амин		$C_{22}H_{29}F_2N_5$ O_2 Рассч.: 433 Набл.: 434	1
47	5-(2-Изобутил-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)п		$C_{22}H_{28}F_3N_5$ O Рассч.: 435 Набл.: 436	1

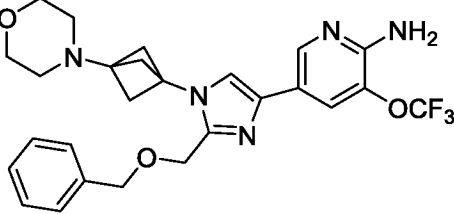
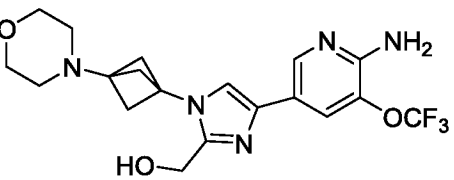
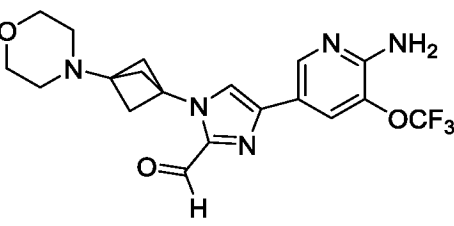
	иридин-2-амин			
48	5-(1-(3-Морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		$C_{20}H_{21}F_6N_5$ O_2 Рассч.: 477 Набл.: 478	1
49	5-(2-(втор-Бутил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		$C_{22}H_{28}F_3N_5$ O_2 Рассч.: 451 Набл.: 452	1
50	5-(2-(втор-Бутил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин		$C_{22}H_{28}F_3N_5$ O Рассч.: 435 Набл.: 436	1

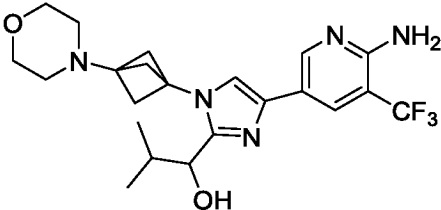
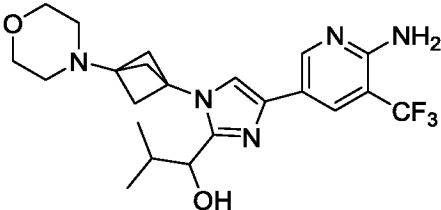
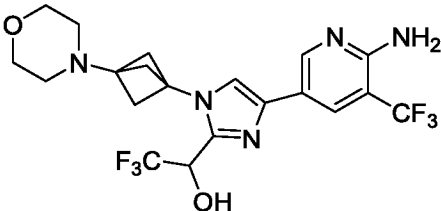
51	5-(2-(втор- Бутил)-1-(3- морфолинобици кло[1.1.1]пентан- 1-ил)-1Н- имидазол-4-ил)- 3- (дифторметокси) пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₉ F ₂ N ₅ O ₂ Рассч.: 433 Набл.: 434	1
52	5-(1- (Бицикло[1.1.1]п ентан-1-ил)-2- изопропил-1Н- имидазол-4-ил)- 3- (трифторметил)п иридин-2-амин		C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ Рассч.: 336 Набл.: 337	1
53	(4-(6-Амино-5- (трифторметокси)пиридин-3-ил)- 1- (бицикло[1.1.1]п ентан-1-ил)-1Н- имидазол-2- ил)метанол		C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ Рассч.: 340 Набл.: 341	5
54	1-(4-(6-Амино-5- (трифторметокси)пиридин-3-ил)- 1-		C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂ Рассч.: 368 Набл.: 369	5

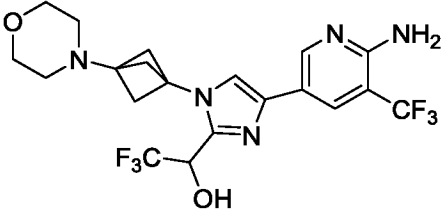
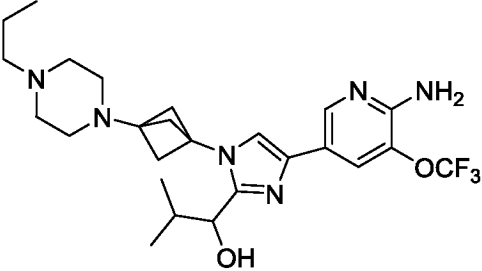
	(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-1-ол			
55	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол		$C_{16}H_{17}F_3N_4$ O_2 Рассч.: 354 Набл.: 355	5
56	(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)(циклопропил)метанол		$C_{18}H_{19}F_3N_4$ O_2 Рассч.: 380 Набл.: 381	5
57	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-		$C_{18}H_{21}F_3N_4$ O_2 Рассч.: 382 Набл.: 383	5

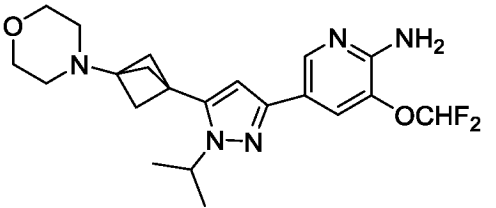
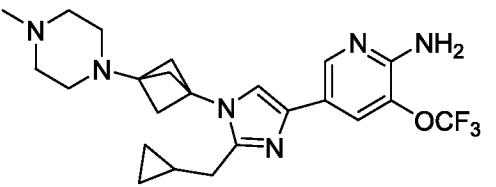
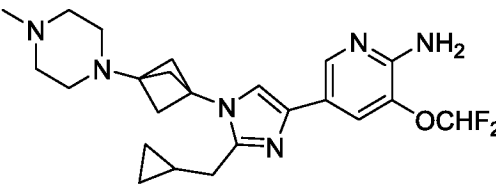
	1-ол			
58	(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-имидазол-2-ил)метанол		C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₄ О Рассч.: 324 Набл.: 325	5
59	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол		C ₁₈ H ₂₁ F ₃ N ₄ О Рассч.: 366 Набл.: 367	5
60	(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-имидазол-2-ил)(циклопропил)метанол		C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₄ О Рассч.: 364 Набл.: 365	5
61	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-имидазол-2-ил)этанол		C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ О Рассч.: 352 Набл.: 353	5

	ентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-1-ол			
62	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол		$C_{22}H_{28}F_3N_5$ O_3 Рассч.: 467 Набл.: 468	5
63 a	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол		$C_{16}H_{14}F_6N_4$ O_2 Рассч.: 408 Набл.: 409	6
63 b	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол		$C_{16}H_{14}F_6N_4$ O_2 Рассч.: 408 Набл.: 409	6

	имидазол-2-ил)- 2,2,2- трифторэтан-1- ол			
64	5-(2- (Бензилокси)ме тил)-1-(3- морфолинобици кло[1.1.1]пентан- 1-ил)-1H- имидазол-4-ил)- 3- (трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₆ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₃ Рассч.: 515 Набл.: 516	7
65	(4-(6-Амино-5- (трифторметокси)пиридин-3-ил)- 1-(3- морфолинобици кло[1.1.1]пентан- 1-ил)-1H- имидазол-2- ил)метанол		C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃ Рассч.: 425 Набл.: 426	7
66	4-(6-Амино-5- (трифторметокси)пиридин-3-ил)- 1-(3- морфолинобици кло[1.1.1]пентан-		C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃ Рассч.: 423 Набл.: 424	7

	1-ил)-1H- имидазол-2- карбальдегид			
67	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол		C ₂₂ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₂ Рассч.: 451 Набл.: 452	7
68	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол		C ₂₂ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₂ Рассч.: 451 Набл.: 452	7
69 a	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-		C ₂₀ H ₂₁ F ₆ N ₅ O ₂ Рассч.: 477 Набл.: 478	8

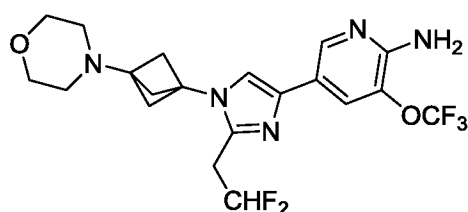
	1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол			
69 b	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол		$C_{20}H_{21}F_6N_5$ O_2 Рассч.: 477 Набл.: 478	8
70	1-(4-(6-Амино-5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол		$C_{25}H_{35}F_3N_6$ O_2 Рассч.: 508 Набл.: 509	9

71	3-(Дифторметокси)-5-(1-изопропил-5-(3-морфолинобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-амин		C ₂₁ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₂ Рассч.: 419 Набл.: 420	11
72	5-(2-(Циклопропилметил)-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₆ O Рассч.: 462 Набл.: 463	12
73	5-(2-(Циклопропилметил)-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин		C ₂₃ H ₃₀ F ₂ N ₆ O Рассч.: 444 Набл.: 445	12

	ил)-3- (дифторметокси) пиридин-2-амин			
74	5-(2-Изопропил- 1-(3-(4- метилпиперазин- 1- ил)бицикло[1.1.1]]пентан-1-ил)- 1H-имидазол-4- ил)-3- (трифторметокси))пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₉ F ₃ N ₆ O Рассч.: 450 Набл.: 451	12
75	5-(2- Циклопропил-1- (3-(4- метилпиперазин- 1- ил)бицикло[1.1.1]]пентан-1-ил)- 1H-имидазол-4- ил)-3- (трифторметил)п иридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₇ F ₃ N ₆ Рассч.: 432 Набл.: 433	12
76	5-(2- Циклопропил-1- (3-(4- метилпиперазин- 1- ил)бицикло[1.1.1]]пентан-1-ил)- 1H-имидазол-4- ил)-3- (дифторметокси))пиридин-2-амин		C ₂₂ H ₂₈ F ₂ N ₆ O Рассч.: 430 Набл.: 431	12

	ил)бицикло[1.1.1]]пентан-1-ил)- 1Н-имидазол-4- ил)-3- (дифторметокси) пиридин-2-амин			
--	--	--	--	--

Следующие соединения в целом можно получать с применением способов, описанных выше. Ожидается, что после получения данное соединение будет обладать активностью, подобной активности соединений, которые получали в примерах, раскрытых в данном документе.



Активность соединений в примерах 1-76 в качестве ингибиторов DLK проиллюстрирована в следующих анализах.

Анализы биологической активности

Было показано, что соединения, описанные в данном документе, связывают DLK *in vitro* и ингибируют фосфорилирование ниже лежащей молекулярной мишени в клеточном анализе.

Определения K_d DLK

Константы диссоциации DLK (K_d) определяли с помощью службы KINOMEscan KdELECT в DiscoverX.

Полноразмерный слитый белок DLK человека (аминокислоты 1 – 859) и ДНК-связывающего домена NFkB экспрессировали во временно трансфицированных клетках HEK293. Из таких клеток HEK 293 экстракты получали в буфере для экстракции M-PER (Pierce) в присутствии полной смеси ингибиторов протеаз (Roche) и набора II смеси ингибиторов фосфатаз (Merck) в соответствии с инструкциями производителя. Слитый белок DLK метили с использованием химерной двухнитевой ДНК-метки, содержащей сайт связывания NFkB (5'-GGGAATTCCC-3'), слитый с ампликоном для считывания в qPCR, который добавляли непосредственно в экстракт для экспрессии (конечная концентрация ДНК-метки в реакции связывания составляла 0,1 нМ).

Магнитные частицы, покрытые стрептавидином (DynaL M280), обрабатывали биотинилированным низкомолекулярным лигандом в течение 30 минут при комнатной температуре с образованием аффинных смол в анализах связывания. Частицы,

обработанные лигандом, блокировали избытком биотина и промывали блокирующим буфером (SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0,05% Tween 20, 1 mM DTT) для удаления несвязанного лиганда и уменьшения неспецифического связывания.

5 Реакционную смесь для связывания составляли путем объединения 16 мкл ДНК-меченного экстракта, содержащего киназы, 3,8 мкл аффинных частиц, обработанных лигандом, и 0,18 мкл тестового соединения (PBS/0,05% Tween 20/10 mM DTT/0,1% BSA/2 мкг/мл ДНК из молок лососевых, подвергнутой обработке ультразвуком)]. Экстракты использовали непосредственно в анализах связывания без каких-либо стадий очистки фермента при $\geq 10,000$ -кратном общем разбавлении исходного раствора (конечная концентрация ДНК-меченного фермента составляла $< 0,1$ нМ). Экстракты
10 нагружали ДНК-меткой и разбавляли в реакционной смеси для связывания в двухстадийном процессе. Сначала экстракты разбавляли в соотношении 1:100 в 1x буфере для связывания (PBS/0,05% Tween 20/10 mM DTT/0,1% BSA/2 мкг/мл ДНК из молок лососевых, подвергнутой обработке ультразвуком), содержащем 10 нМ ДНК-меток. Обеспечивали уравнивание данного разбавления при комнатной температуре в течение 15 минут, а затем последовательно разбавляли в соотношении 1:100 в 1x буфере для связывания. Тестовые соединения готовили в виде 111x исходных растворов в 100% DMSO. K_d определяли с использованием 11-точечной 3-кратной серии разведений соединения с тремя контрольными точками DMSO. Все
20 соединения для измерений K_d вносили посредством акустического переноса (бесконтактное распределение) в 100% DMSO. Затем соединения разбавляли непосредственно в смеси для анализа так, чтобы конечная концентрация DMSO составляла 0,9%. Все реакции осуществляли в полипропиленовых 384-луночных планшетах. Объем каждой составлял 0,02 мл. Смеси с образцами для анализа инкубировали со встряхиванием в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем частицы осаждали и промывали с помощью промывочного буфера (1x PBS, 0,05% Tween 20) для удаления вытесненной киназы и тестового соединения. Промытые частицы ресуспендировали в элюирующем буфере (1x PBS, 0,05% Tween 20, 0,5 мкМ небiotинилированного аффинного лиганда) и инкубировали при комнатной
25 температуре со встряхиванием в течение 30 минут. Концентрацию киназ в элюатах измеряли с помощью qPCR. Реакционные смеси для qPCR составляли путем

добавления 2,5 мкл элюата, содержащего киназы, в 7,5 мкл мастер-микса для qPCR, содержащего 0,15 мкМ ампликоновых праймеров и 0,15 мкМ ампликоновых зондов. Протокол для qPCR состоял из 10-минутного горячего старта при 95°C с последующими 35 циклами при 95°C в течение 15 секунд, 60°C в течение 1 минуты.

5 *Приготовление тестового соединения.* Тестовые соединения готовили в виде 111х исходных растворов в 100% DMSO. K_d определяли с использованием 11-точечной 3-кратной серии разведений соединения с тремя контрольными точками DMSO. Все соединения для измерений K_d вносили посредством акустического переноса (бесконтактное распределение) в 100% DMSO. Затем соединения разбавляли
10 непосредственно в смеси для анализа так, чтобы конечная концентрация DMSO составляла 0,9%. K_d определяли с использованием наибольшей концентрации соединения, составляющей 30000 нМ. Измерения K_d проводили в двух повторностях.

Расчет константы связывания(K_d). Константы связывания (K_d) рассчитывали с помощью стандартной кривой зависимости "доза-эффект" с использованием уравнения
15 Хилла:

$$\text{Ответ} = \text{Фон} + \frac{(\text{Сигнал} - \text{Фон})}{\left(1 + \left(\frac{Kd_{\text{Угловой коэффициент Хилла}}}{\text{Доза}^{\text{Угловой коэффициент Хилла}}}\right)\right)}$$

Угловой коэффициент Хилла задавали как -1. Кривые аппроксимировали с использованием нелинейного метода наименьших квадратов по алгоритму Левенберга-Марквардта (Levenberg, K., A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Q. Appl. Math.* **2**, 164-168 (1944)). См. также Fabian, M.A. et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat. Biotechnol.* **23**, 329-336 (2005); Wodicka, L.M. et al. Activation state-dependent binding of small molecule kinase inhibitors: structural insights from biochemistry. *Chem Biol.* **17**, 1241-9 (2010).
20

Соединения с более низкими константами диссоциации связываются с мишенью с большей аффинностью. Что касается соединений, раскрытых в данном документе, в частности (но не исключая) тех, которые характеризуются более низкими константами диссоциации, можно ожидать, что они будут ингибировать активность мишени и будут являться применимыми в лечении заболевания, опосредованного DLK. Результаты приведены ниже в таблицах 2a и 2b в нМ.
25

Клеточный анализ фосфо-cJun

Клетки HEK293, стабильно трансфицированные последовательностью, кодирующей Dox-индуцируемую DLK человека, высевали в 384-луночном планшете в 20 мкл (40000 клеток/лунка) среды DMEM (без фенолового красного), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 1,5 мкг/мл доксициклина и 1 мкг/мл пуромицина. В качестве отрицательного контроля выращивали клетки в отсутствие доксициклина. Планшет инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 20 ч перед добавлением DMSO (контроль) или соединений, разведенных в среде. Клетки инкубировали при 37°C в течение дополнительных 5 ч с последующим лизисом и добавлением детектирующих антител из набора для клеточного анализа p-cJun (Ser63) (Cisbio) в соответствии с протоколом изготовителя. Стандартные кривые зависимости "доза-эффект" составляли с помощью программного обеспечения Genedata Screener с использованием модели переменного углового коэффициента:

Сигнал = сигнал отрицательный контроль + (сигнал DMSO контроль - сигнал отрицательный контроль)/(1+(IC₅₀/доза)^{угловой коэффициент Хилла}).

Только сигнал и доза в уравнении рассматривались как известные значения. Результаты приведены ниже в таблицах 2a и 2b в нМ. Значения в таблице 2b отображают дополнительные прогоны анализа в отношении нескольких партий соединения и включают данные из таблицы 2a в усредненном виде.

Таблица 2a. Активность в отношении DLK

Прим.	Средн. K _d DLK, нМ	Средн. IC ₅₀ клеточного фосфо-cJun, нМ
<u>1</u>	13	259
<u>2</u>	13	459
<u>3</u>	11	402
<u>4</u>	13	366

Таблица 2b. Активность в отношении DLK (общая)

Прим.	Kd, нМ	Клеточная IC50
1	11,4	287,8
2	13	430,8
3	11	367,8
4	8,3	400
5a		1046,6
5b	2,3	99,4
6a		745,2
6b	0,74	38,7
7a		10,7
7b	45	860,0
8a	0,36	24,8
8b		283,6
9a		20,2
9b		684,1
10	0,31	13,9
11	15	602,5
12	20	252
13	32	316,5
14	47	880,5
15	18	540
16	24	456,5
17	6,9	281,5
18	1,9	155
19	14	600

Прим.	Kd, нМ	Клеточная IC50
20	7500	12000
21	330	5871
22	9,7	403,8
23	17	471
24	6,8	553
25	6,4	388,5
26	7	383
27	29	1024,5
28	2,9	147,8
29	20	531
30	390	5105,5
31	170	2567
32	6,7	518
33	9,7	206,6
34	29	453,5
35	7,2	494,3
36	22	500
37	19	351
38	19	709,3
39	210	4043
40	66	2458
41	82	3857
42	3,1	238,5
43	32	597,5

Прим.	Kd, нМ	Клеточная IC50
44	53	841,5
45	15	760,7
46	29	830
47	6	654,5
48	13	413,5
49	8,6	289,7
50	9,5	292,5
51	21	763,2
52	49	849,5
53	30	1328
54	11	318,7
55	14	443,2
56	5,1	275,2
57	0,62	38,6
58	18	845,9
59	0,29	20,9
60	2,4	214,0
61	2,1	167,0
62	1,1	43,0
63a		1958
63b	1,6	43,6
64	14	192,2
65	79	868,8
66	44	1400,7

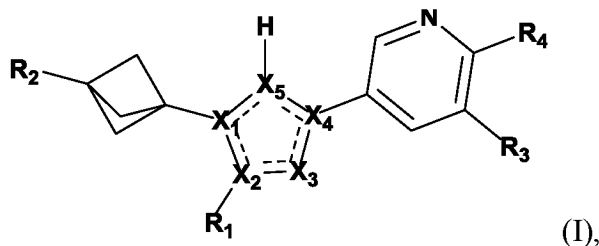
Прим.	Kd, нМ	Клеточная IC50
67	0,11	12,1
68	13	934,5
69a	0,36	36,7
69b		722,5
70		923,1
71	13	308,3
72	19	1160,5
73	18	624
74	4,5	195,8
75	7,5	255,8
76	7,4	300,8

5 Все ссылки, патенты или патентные заявки, США или иностранные, цитируемые в данной заявке, тем самым включены посредством ссылки, как если бы они были написаны в данном документе во всей их полноте. В случае любых несоответствий, материал, раскрытый в данном документе, имеет преимущество.

Из предшествующего описания специалист в данной области техники может легко установить главные характеристики данного изобретения и без отступления от его сущности и объема может внести различные изменения и модификации настоящего изобретения с целью его адаптации к различным применениям и условиям.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурной формулой I:



или его соль, где

X₁ выбран из C и N;

X₂ выбран из C и N;

точно один из X₁ и X₂ представляет собой N;

X₃ представляет собой N;

X₄ и X₅ представляют собой C;

X₁, X₂, X₃, X₄ и X₅ образуют пятичленный гетероарил;

R₁ выбран из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₅;

R₂ представляет собой H или выбран из алкила, amino, арила, циклоалкила, галогеналкила, гетероалкила, гетероарила, гетероциклоалкила и сульфонилалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₆;

R₃ выбран из H, алкила, (алкокси)алкила, (арилалкокси)алкила, (гетероарилалкокси)алкила, циано, циклоалкила, галогена, галогеналкокси и галогеналкила;

R₄ представляет собой N(R_{4a})₂, где каждый R_{4a} независимо выбран из водорода, C₁₋₄алкила и C₁₋₄галогеналкила;

или R₃ и R₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероарильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное одной – тремя группами R₇;

каждый из R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄галогеналкилтио, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (C₃₋

7-циклоалкил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкила, (этенил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, (арил)C₁₋₄алкокси, (гетероарил)C₁₋₄алкокси, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкокси, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкокси, (арил)C₁₋₄алкилтио, (гетероарил)C₁₋₄алкилтио, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкилтио, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкилтио, amino, галогена, гидроксид, циано и оксо; и

каждый R₇ независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₄алкила, (C₃₋₇гетероциклоалкил)C₁₋₄алкила, галогена, гидроксид, циано и оксо.

2. Соединение по п. 1, в котором R₁ представляет собой метил и необязательно замещен одной или двумя группами R₅.

3. Соединение по п. 2, в котором R₁ представляет собой гидроксиметил и необязательно замещен одной группой R₅.

4. Соединение по п. 3, в котором R₅ выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила и C₃₋₇гетероциклоалкила.

5. Соединение по п. 4, в котором R₅ выбран из метила, этила, трифторметила, 2-пропила и циклопропила.

6. Соединение по п. 5, в котором

R₃ выбран из CF₃ и OCF₃; и

R₄ представляет собой NH₂.

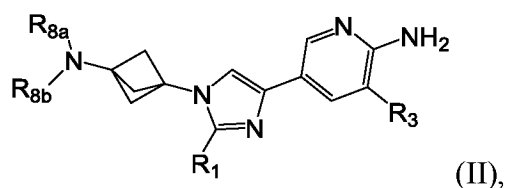
7. Соединение по п. 6, в котором R₂ представляет собой H или выбран из алкила, циклоалкила, гетероалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной или двумя группами R₆.

8. Соединение по п. 7, в котором R₆ выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, (этенил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, гидроксид и оксо.

9. Соединение по п. 8, в котором R₂ выбран из морфолин-1-ила, пиперидин-1-ила и пиперазин-1-ила, любой из которых необязательно замещен одной или двумя группами R₆.

10. Соединение по п. 8, в котором R₂ представляет собой H.

11. Соединение по п. 1, характеризующееся структурной формулой II:



или его соль, где

R₁ выбран из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одной – тремя группами R₅;

5 R₃ выбран из H, алкила, циано, циклоалкила, галогена, галогеналкокси и галогеналкила;

R_{8a} и R_{8b} независимо выбраны из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, (C₁₋₄алкокси)C₁₋₄алкила, (C₁₋₄галогеналкокси)C₁₋₄алкила, (C₁₋₄алкокси)C₁₋₄галогеналкила и (C₁₋₄галогеналкокси)C₁₋₄галогеналкила,

10 или R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено одной – тремя группами R₆; и

каждый из R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄галогеналкилтио, арила, гетероарила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₇гетероциклоалкила, (арил)C₁₋₄алкила, (гетероарил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, (этинил)C₁₋₄алкила, (арил)C₁₋₄алкокси, (гетероарил)C₁₋₄алкокси, (арил)C₁₋₄алкилтио, (гетероарил)C₁₋₄алкилтио, amino, галогена, гидроксид, циано и оксо.

12. Соединение по п. 11, в котором

20 R_{8a} и R_{8b} независимо выбраны из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, (C₁₋₄алкокси)C₁₋₄алкила и (C₁₋₄галогеналкокси)C₁₋₄алкила;

R₁ выбран из циклопропила, циклопропилметила и изопропила; и

R₃ выбран из дифторметокси, трифторметокси и трифторметила.

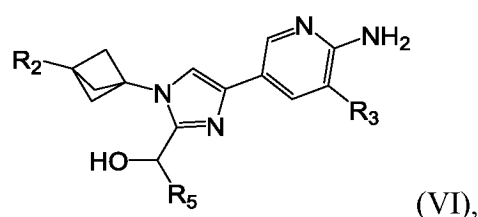
13. Соединение по п. 11, в котором R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено одной – тремя группами R₆.

14. Соединение по п. 13, в котором R_{8a} и R_{8b} в комбинации с промежуточными атомами образуют морфолиновое, пиперидиновое или пиперазиновое кольцо, любое из которых необязательно замещено одной – тремя группами R₆.

15. Соединение по п. 14, в котором R_1 выбран из циклопропила, циклопропилметила и изопропила.

16. Соединение по п. 15, в котором R_3 выбран из дифторметокси, трифторметокси и трифторметила.

5 17. Соединение по п. 1, характеризующееся структурной формулой VI:



или его соль, где

10 R_2 представляет собой H или выбран из алкила, amino, арила, циклоалкила, галогеналкила, гетероалкила, гетероарила, гетероциклоалкила и сульфониалкила, любой из которых необязательно замещен одной – двумя группами R_6 ;

R_3 выбран из галогеналкокси и галогеналкила; и

R_5 выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{3-7} циклоалкила;

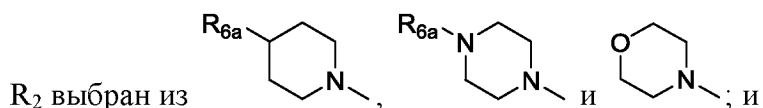
каждый R_6 независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, (этинил) C_{1-4} алкила, (этинил) C_{1-4} алкила, amino, галогена, гидроксид, циано и оксо.

15 18. Соединение по п. 17, в котором R_3 выбран из дифторметокси, трифторметокси и трифторметила.

19. Соединение по п. 18, в котором R_5 выбран из C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

20. Соединение по п. 19, в котором R_5 выбран из метила и трифторметила.

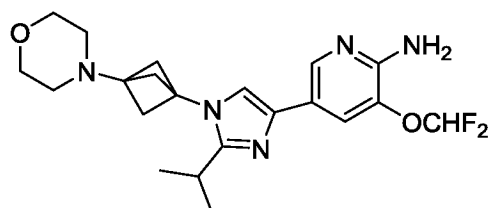
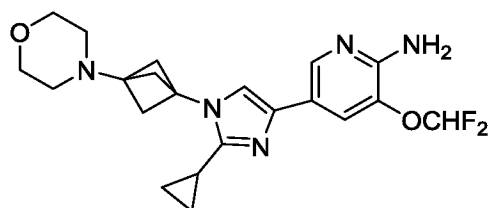
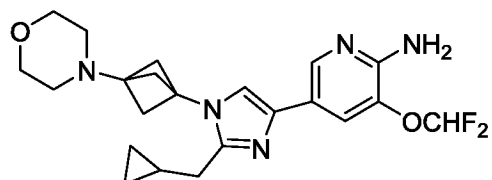
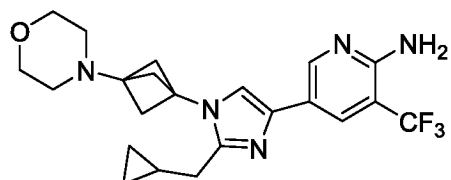
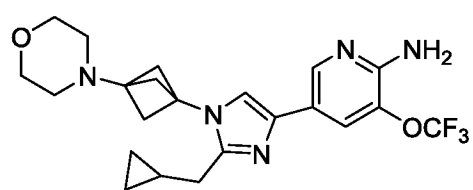
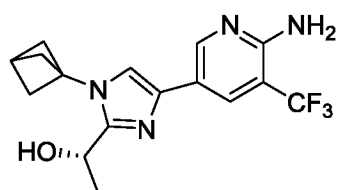
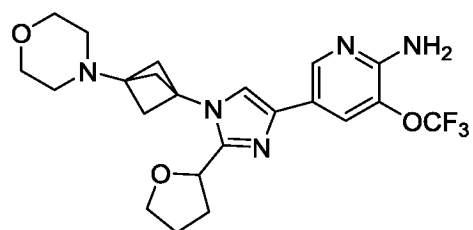
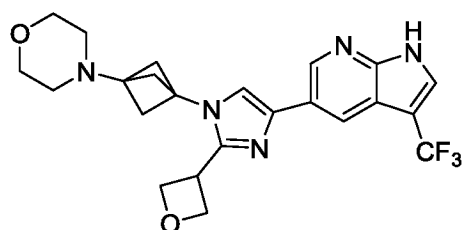
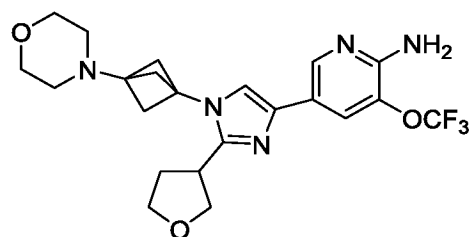
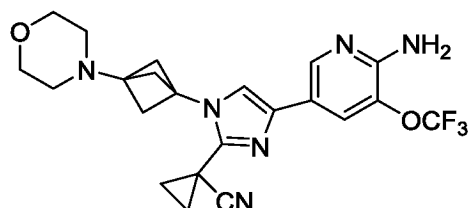
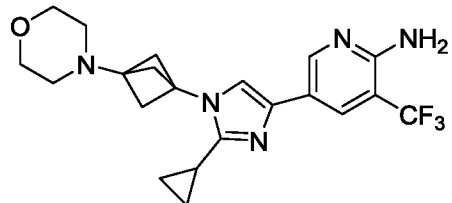
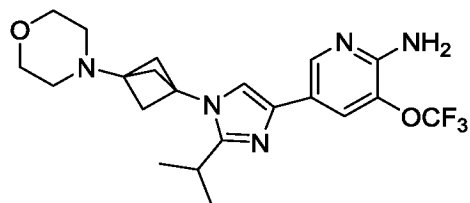
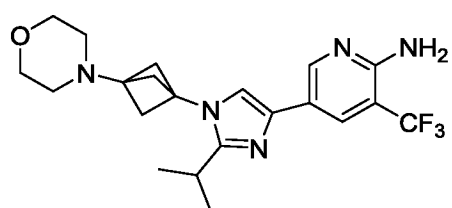
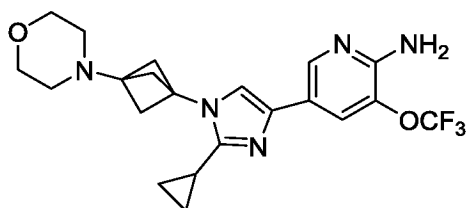
20 21. Соединение по п. 20, в котором

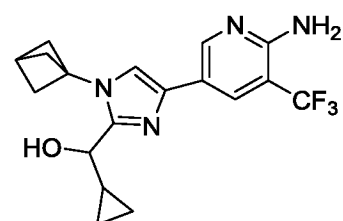
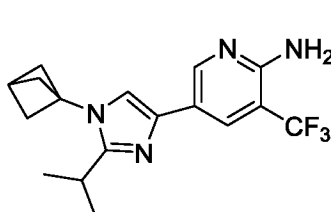
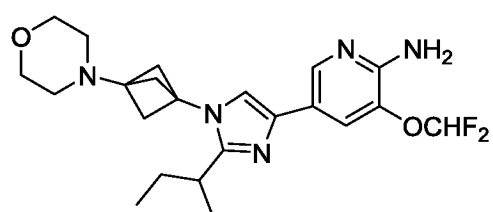
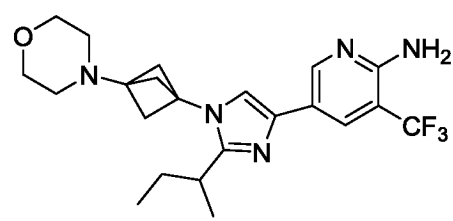
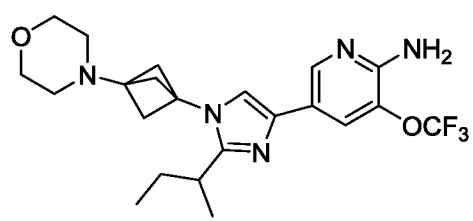
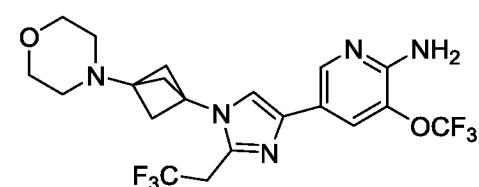
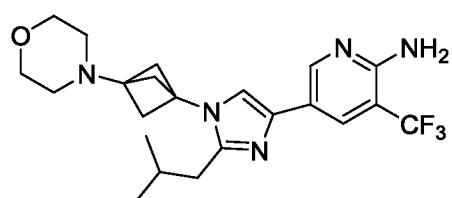
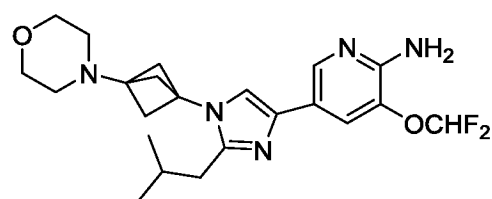
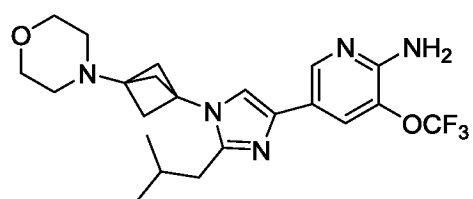
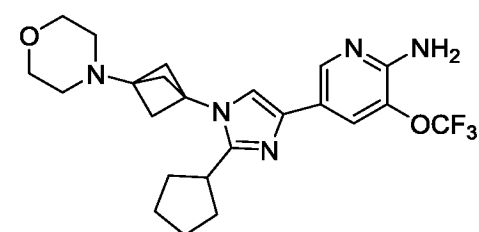
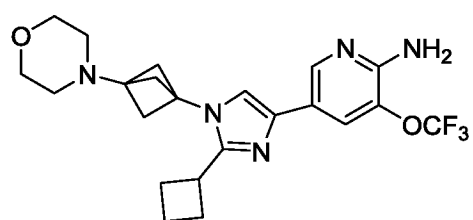
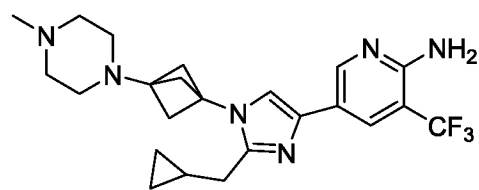
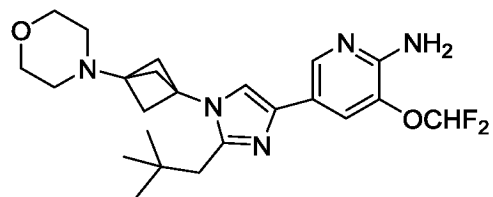
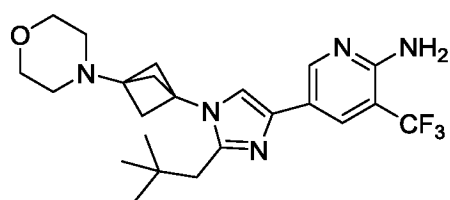
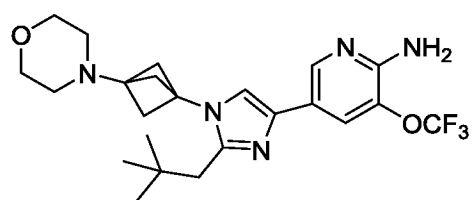


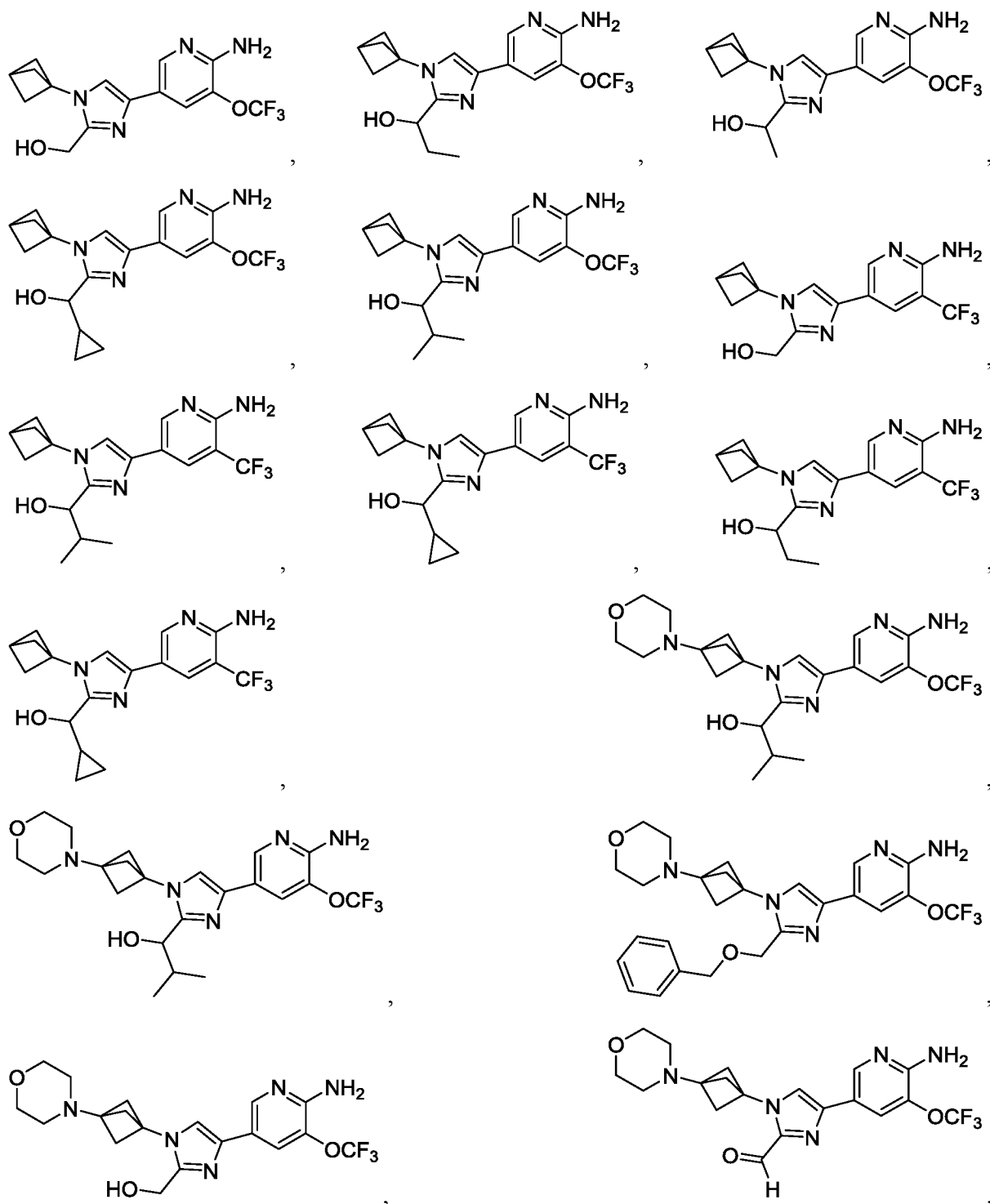
R_{6a} выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, (этинил) C_{1-4} алкила и (этинил) C_{1-4} алкила.

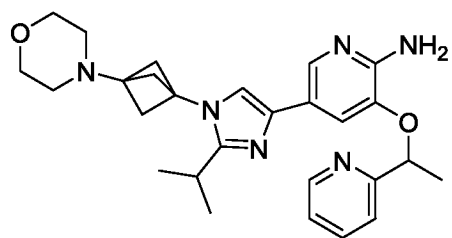
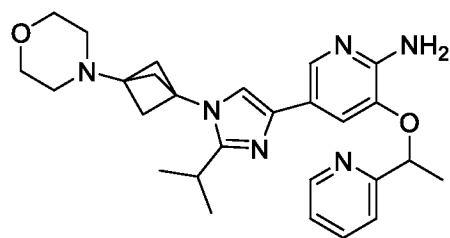
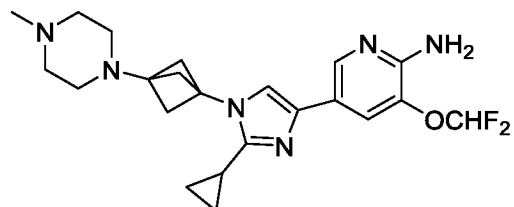
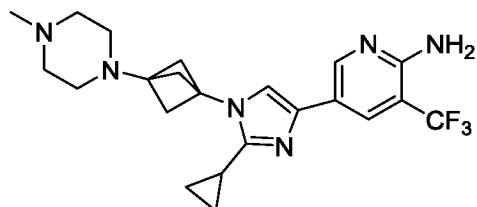
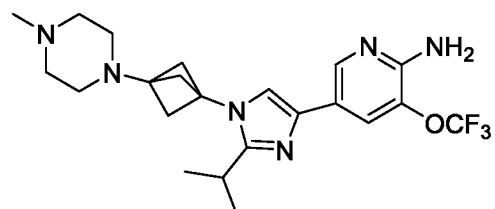
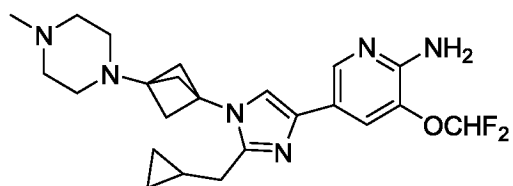
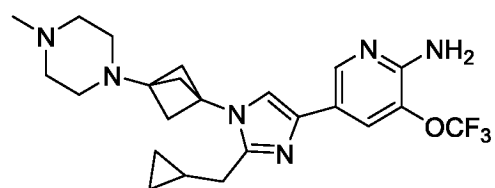
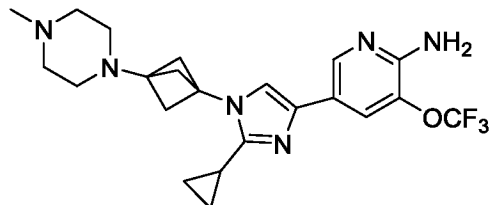
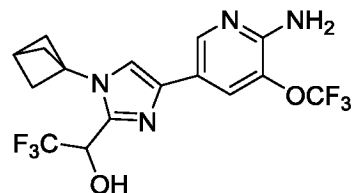
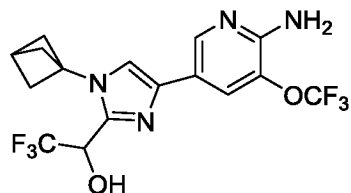
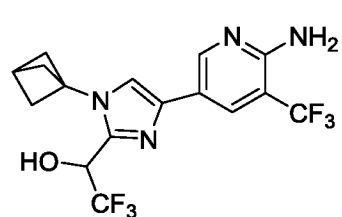
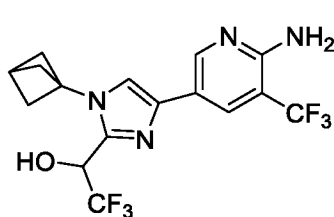
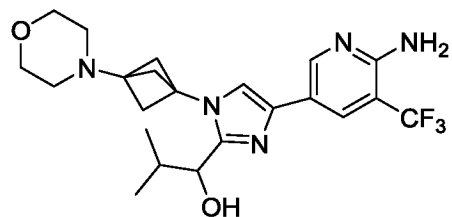
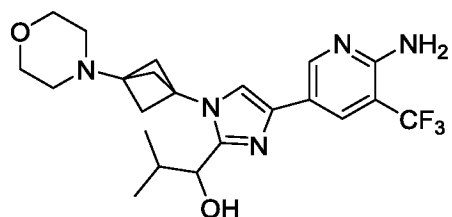
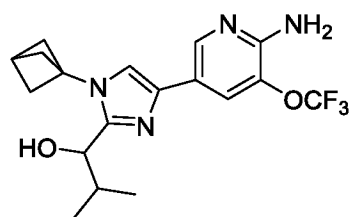
22. Соединение по п. 20, где R_2 представляет собой H.

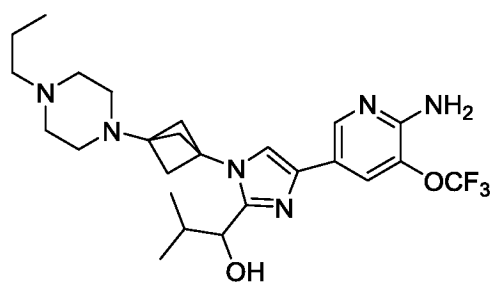
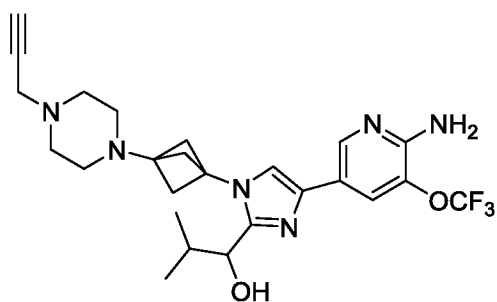
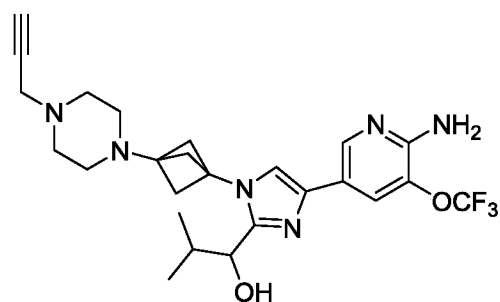
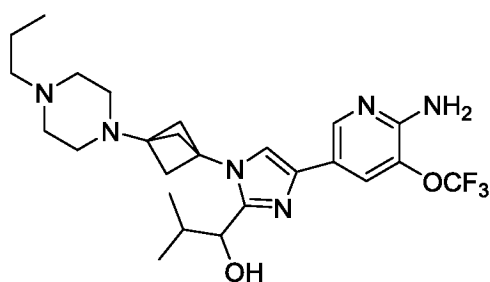
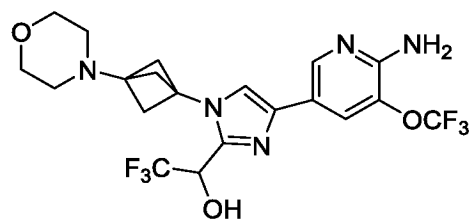
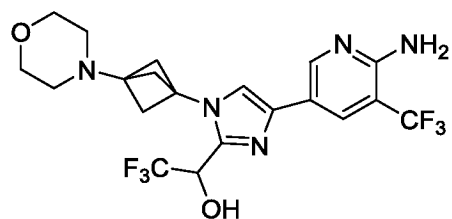
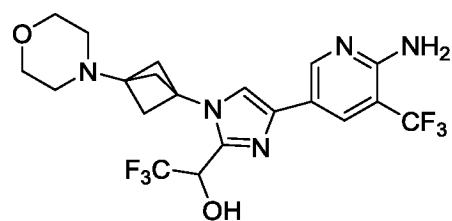
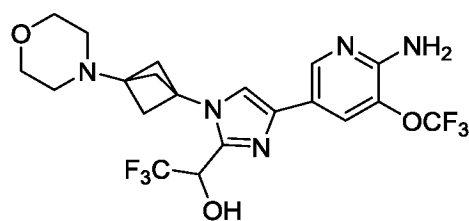
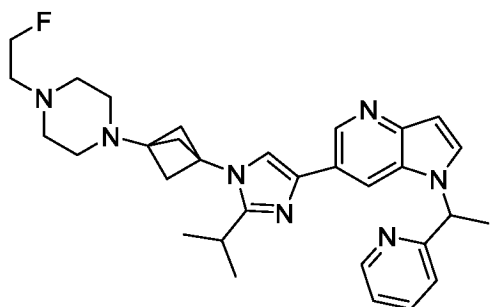
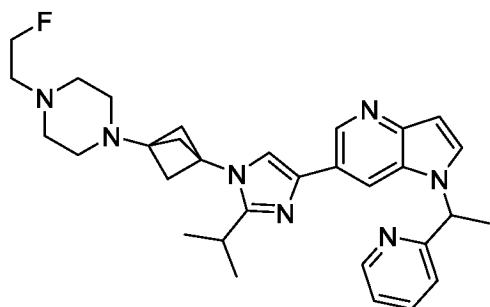
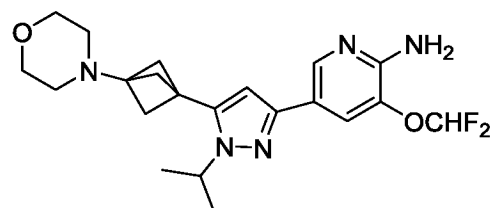
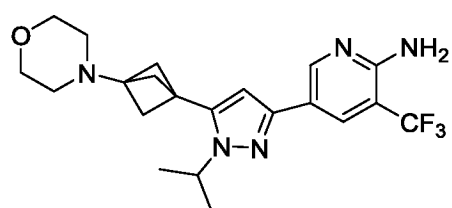
25 23. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурной формулой, выбранной из

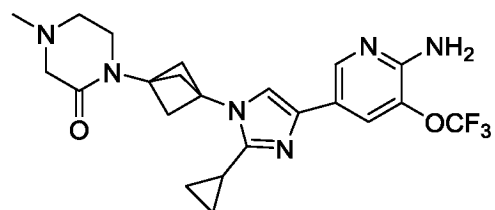
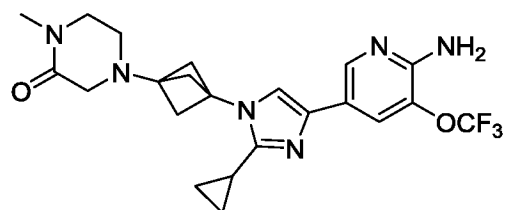
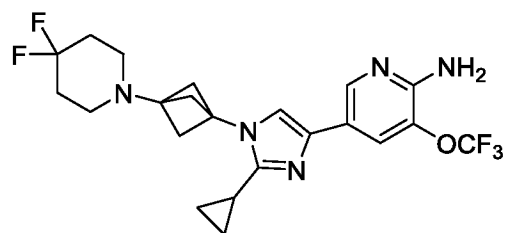
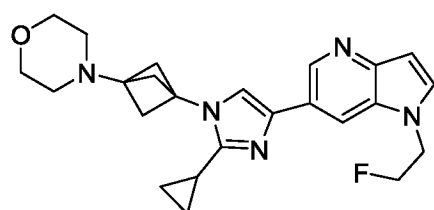
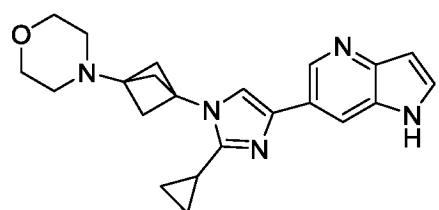
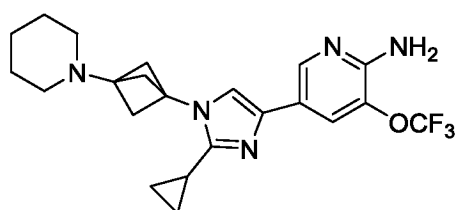
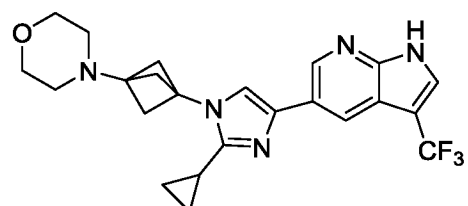
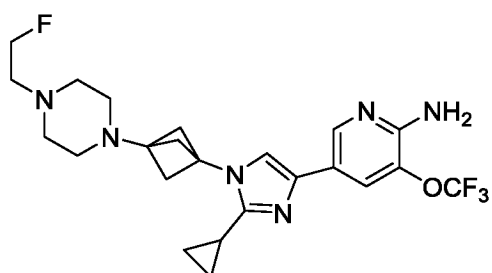
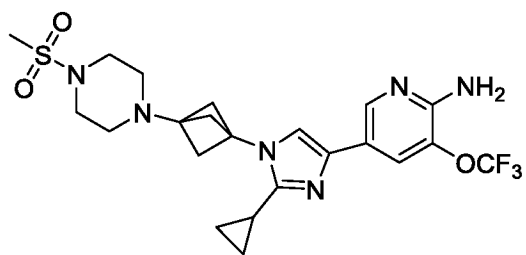
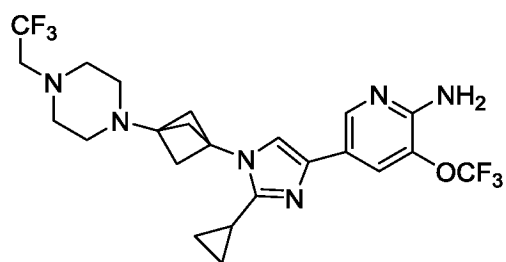
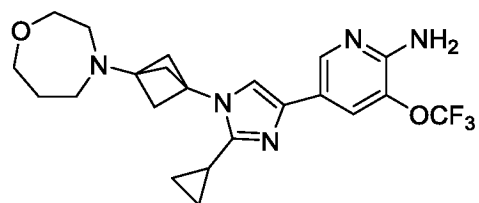
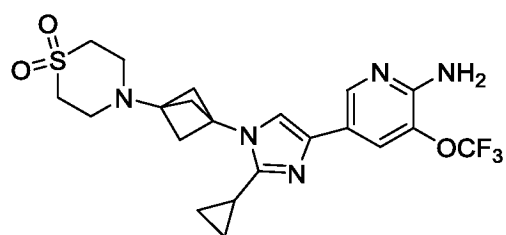


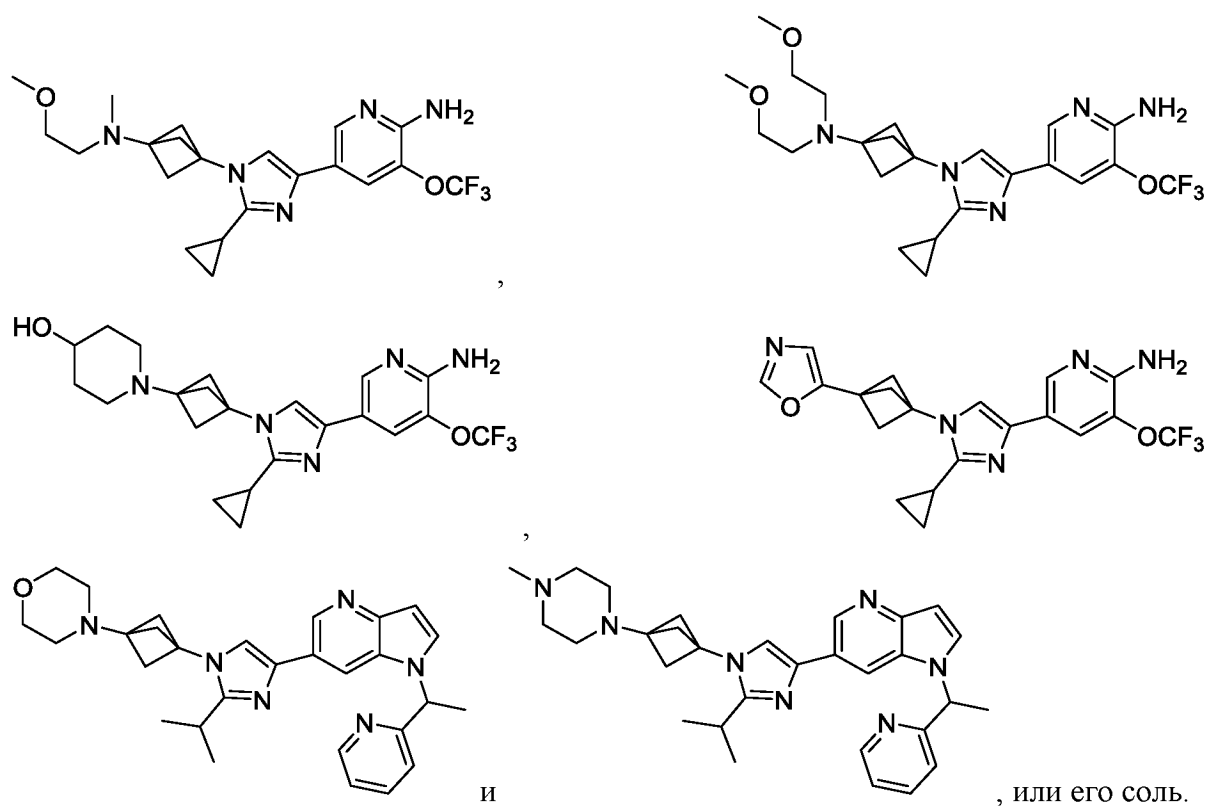












24. Соединение по п. 1 для применения в качестве лекарственного средства.

5 25. Соединение по п. 1 для применения в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, поддающегося облегчению посредством ингибирования DLK.

26. Соединение по п. 1 для применения в лечении заболевания, опосредованного DLK.

10 27. Соединение по п. 26, где указанное заболевание обусловлено травматическим повреждением нейронов центральной нервной системы или периферической нервной системы.

28. Соединение по п. 27, где указанное травматическое повреждение выбрано из инсульта, травматического повреждения головного мозга и повреждения спинного
15 мозга.

29. Соединение по п. 26, где указанное заболевание обусловлено хроническим нейродегенеративным состоянием.

30. Соединение по п. 29, где указанное нейродегенеративное состояние выбрано из болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, болезни Паркинсона,

болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, спинально-церебеллярной атаксии, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни с тельцами Леви и болезни Кеннеди.

31. Соединение по п. 26, где указанное заболевание обусловлено
5 невропатией, возникающей в результате неврологического повреждения.

32. Соединение по п. 31, где указанное неврологическое повреждение
выбрано из периферической невропатии, индуцированной химиотерапией, и
диабетической невропатии.

33. Соединение по п. 26 для применения в лечении когнитивного
10 расстройства.

34. Соединение по п. 33, где указанное когнитивное расстройство
обусловлено фармакологическим воздействием.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из
предыдущих пунктов вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

36. Способ ингибирования DLK, предусматривающий приведение DLK в
15 контакт с соединением по любому из предыдущих пунктов.

37. Способ лечения заболевания, опосредованного DLK,
предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения по
любому из предыдущих пунктов пациенту, нуждающемуся в этом.

38. Способ по п. 37, где указанное заболевание представляет собой
20 неврологическое заболевание.

39. Способ по п. 38, где указанное неврологическое заболевание обусловлено
травматическим повреждением нейронов центральной нервной системы или
периферической нервной системы.

40. Способ по п. 39, где указанное травматическое повреждение выбрано из
25 инсульта, травматического повреждения головного мозга и повреждения спинного
мозга.

41. Способ по п. 38, где указанное неврологическое заболевание обусловлено
хроническим нейродегенеративным состоянием.

42. Способ по п. 41, где указанное хроническое нейродегенеративное
30 состояние выбрано из болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, болезни

Паркинсона, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, спинально-церебеллярной атаксии, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни с тельцами Леви и болезни Кеннеди.

43. Способ по п. 38, где указанное неврологическое заболевание обусловлено невропатией, возникающей в результате неврологического повреждения.

44. Способ по п. 43, где указанное неврологическое повреждение выбрано из периферической невропатии, индуцированной химиотерапией, и диабетической невропатии.

45. Способ по п. 37, где указанное заболевание представляет собой когнитивное расстройство.

46. Способ по п. 45, где указанное когнитивное расстройство обусловлено фармакологическим воздействием.

47. Способ лечения заболевания, опосредованного DLK, предусматривающий введение

а. терапевтически эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов и

б. другого терапевтического средства.

48. Способ по п. 47, где указанное заболевание, опосредованное DLK, представляет собой когнитивное расстройство, обусловленное фармакологическим воздействием.

49. Способ по п. 47, где указанное когнитивное расстройство представляет собой когнитивное расстройство, индуцированное химиотерапией.

50. Способ лечения рака и снижения вероятности развития неврологического нарушения, индуцированного химиотерапией, предусматривающий введение химиотерапевтического лекарственного средства вместе с соединением по п. 1 или его солью.

51. Способ достижения эффекта у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 пациенту, где эффект выбран из уменьшения потери нейронов, ослабления церебральной атрофии, улучшенной неврологической функции, улучшенной когнитивной функции и улучшенной умственной деятельности.