

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039923**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.28

(51) Int. Cl. **A01N 57/00** (2006.01)

(21) Номер заявки
201790400

(22) Дата подачи заявки
2015.08.28

(54) **ЗОНДЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ХАНТИНГТИНА**

(31) **62/043,590**

(32) **2014.08.29**

(33) **US**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/US2015/047401**

(87) **WO 2016/033440 2016.03.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СиЭйчДиАй ФАУНДЭЙШН, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Домингез Селиа, Витяк Джон, Бард
Джонатан, Киселев Алекс (US), Браун
Кристофер Джон, Прайм Майкл
Эдвард, Джонсон Питер Дэвид, Кларк-
Фрю Дэниел (GB)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) YOUSEFI B.H. et al. "Development of an Improved Radioiodinated 2-Phenylimidazo[1,2-a]Pyridine for Non-Invasive Imaging of Amyloid Plaques", Med. Chem. Commun. 2012, vol. 3, pp 775-779, entire document, especially: abstract; pg 775, col 1, para 1; pg 776-777, table 2.

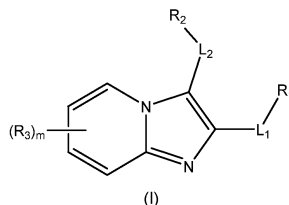
US-A1-20110171739

US-A1-20110065727

ZHUANG Z.-P. et al. "Structure-Activity Relationship of Imidazo[1,2-a]pyridines as Ligands for Detecting beta-Amyloid Plaques in the Brain", J. Med. Chem. 2003, vol. 46, pp 237-243, entire document, especially: abstract; pg 237, col 1, para 2; pg 238, col 1, para 2; pg 238, scheme 1, compounds 12c, 13, 14c, 15-17 and 19.

WO-A1-2015044095

(57) Изобретение относится к визуализирующему агенту, представляющему собой соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, помеченному одним или более позитрон-излучающими радионуклидами, выбранными из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I . Также предложен способ получения диагностических изображений у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества указанного соединения и получение изображения головного мозга указанного субъекта, где получение изображения головного мозга указанного субъекта включает получение изображения с обнаружением присутствия или отсутствия мономеров или агрегатов белка хантингтина (белка НТТ) у указанного субъекта и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса.

B1**039923****039923****B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США 62/043590, поданной 29 августа 2014 г., полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки для всех целей.

Появление средств молекулярной визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволило проводить количественную оценку молекулярных и клеточных механизмов во всем теле в доклинических и клинических условиях. Такие измерения нашли широкое применение в диагностике, и, кроме того, быстро расширяется их применение для оценки ответа на лечение и для облегчения разработки лекарственных средств. Недавнее появление технологии молекулярной визуализации с высокой разрешающей способностью рассматривается многими экспертами как серьезный прорыв, который в перспективе может привести к революционной смене парадигмы в области здравоохранения и коренным образом изменить клиническую практику.

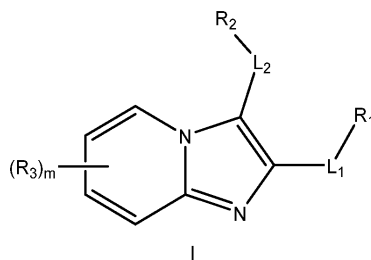
При проведении ПЭТ субъекту вводят позитронно-излучающий радиофармпрепарат, затем проводится обнаружение излучения позитронов (аннигиляция) в организме. Радиофармпрепарат обычно состоит из молекулы, к которой в качестве метки прикреплены позитрон-излучающие радионуклиды одного или более типов. В настоящее время разрабатывается большое количество новых молекулярных зондов, меченных позитрон-излучающими радионуклидами, и связанных с ними исследований методом ПЭТ-визуализации, направленных на обнаружение, визуализацию и количественную оценку различных внеклеточных и внутриклеточных молекул и процессов, связанных с такими заболеваниями как рак, заболевания сердца и неврологические расстройства. Например, были синтезированы несколько типов агентов и проведена их оценка в отношении визуализации β -амилоидных ($A\beta$) бляшек у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), включая такие агенты как арилбензотиазолы, стильбены, имидазопиридины, пиридилбензотиазолы, пиридилбензоксазолы и пиридилбензофураны (Swahn et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010) 1976-1980). Кроме того, были разработаны производные стирилбензимидазола (SBIM) в качестве агентов для визуализации нейрофибриллярных клубков (NFT), состоящих из гиперфосфорилированного τ -белка, у пациентов с болезнью Альцгеймера. В экспериментах по связыванию с использованием агрегатов рекомбинантного τ и амилоида β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) соединение 4-[(E)-2-(6-йодо-1Н-бензимидазол-2-ил)этилен]-N,N-диметиланилин (SBIM-3) показало более высокую аффинность к агрегатам τ , чем к агрегатам $A\beta_{1-42}$ (отношение значений K_d составляло 2,73). По результатам радиоавтотографии и флуоресцентного окрашивания *in vitro* [^{125}I]SBIM-3 (или SBIM-3) связывает NFT в участках ткани мозга пациента с БА. В экспериментах по биораспределению у нормальных мышей все производные [^{125}I]SBIM показали высокое начальное поглощение в мозге (3,20-4,11%ID/г через 2 мин после инъекции) и быстрое выведение из мозга (0,12-0,33%ID/г через 60 мин после инъекции) (Matsumura et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21 (2013) 3356-3362).

Болезнь Хантингтона (БХ) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, которое характеризуется двигательными, когнитивными и психическими дефектами, а также нейродегенерацией и мозговой атрофией, которые начинаются со стриатума и коры головного мозга и распространяются на другие субкортикальные области головного мозга. Болезнь Хантингтона относится к семейству нейродегенеративных заболеваний, вызванных мутациями, при которых увеличение количества ЦАГ-повторов приводит к удлинению полиглутаминового тракта (polyQ) в кодируемом белке. Указанное семейство также включает дентато-рубродо-паллидо-люйсову атрофию (DRPLA), спинальную бульбарную мышечную атрофию (SBMA) и спинально-церебеллярные атаксии (SCA). Вовлеченные белки не являются сходными, за исключением повторов polyQ, и, хотя все они широко экспрессируются в центральной нервной системе и периферических тканях, каждый из них отвечает за характерный вид нейродегенерации. При БХ селективная нейродегенерация проекционных шипиковых нейронов стриатума, выделяющих γ -аминомасляную кислоту, является преобладающей, хотя сообщалось также о потерях нейронов во многих других областях мозга. У людей, не страдающих БХ, количество ЦАГ-повторов в гене IT₁₅, который кодирует белок БХ хантингтин (белок НТТ), варьируется от 6 до 35; 36 или более повторов определяют аллель БХ. Количество ЦАГ-повторов обратно коррелирует с возрастом пациента на момент начала заболевания, при этом случаи ювенильной формы болезни Хантингтона характеризуются наличием более 60 повторов. Частота встречаемости БХ в мире составляет 5-10 случаев на 100000 человек, что делает БХ наиболее распространенным наследственным нейродегенеративным расстройством. Белок НТТ представляет собой многодоменный белок (348 кДа), содержащий на аминоконце полиморфный глутамин/пролин-обогащенный домен. Длинный polyQ домен, по-видимому, индуцирует конформационные изменения в белке, что вызывает образование внутриклеточных агрегатов указанного белка, которые в большинстве случаев проявляются в виде ядерных включений. Однако такие агрегаты могут образовываться также и вне ядра. Белок НТТ присутствует в ядре и теле клетки, в дендритах и нервных окончаниях нейронов, а также связан с рядом органелл, включая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии.

В ряде клинических испытаний исследуют средства, которые позволили бы облегчить или уменьшить симптомы и замедлить прогрессирование клинически диагностированной БХ. Как и в случае дру-

гих заболеваний, лечение лучше всего начинать при появлении первых признаков заболевания или до их появления. Существуют по меньшей мере две основные проблемы в планировании клинических испытаний для субъектов, у которых еще не развилась БХ: отбор участников, у которых наиболее вероятно появление измеримых изменений во время клинических испытаний, а также разработка средств для оценки результатов, которые были бы чувствительны к вмешательствам и могли бы продемонстрировать изменения, возникающие в ходе естественного развития БХ. Для того чтобы успешно противостоять этим и другим проблемам, связанным с профилактическими клиническими испытаниями, требуются индикаторы очень ранних стадий заболевания.

Поскольку накопление агрегированных форм белка НТТ играет центральную роль в патогенезе БХ, существует потребность в молекулярных зондах, связывающихся с такими аномалиями с высокой чувствительностью и специфичностью, для молекулярной визуализации в живом субъекте с применением ПЭТ. Описанные в настоящем документе соединения отвечают этим и другим потребностям. Предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

L_1 представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$ или L_1 отсутствует;

R_1 выбран из фенила или 5-12-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из циано, галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкокси, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, гидроксила, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкокси, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, N и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенного C_{1-6} алкокси, amino, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$ или $\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, и $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенным C_{1-6} алкокси; или

R_1 представляет собой фенил, замещенный двумя группами, которые совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, связаны с образованием 5-10-членного гетероциклоалкенильного кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, при этом указанный фенил необязательно дополнительно замещен заместителем, выбранным из галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, и amino, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$ или $\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$;

L_2 представляет собой $-\text{N}(\text{R}_4)-$;

R_2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкокси-, amino-, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино-}$, $(\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино-}$ или гидроксигруппой; в каждом случае R_3 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного аминоксигруппой, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино-}$ или $\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{аминогруппой}$, и этинила, необязательно замещенного три $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{силилом}$; R_4 выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и

m представляет собой 0, 1 или 2,

при этом указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами, выбранными из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I .

Также предложен способ получения диагностических изображений тела субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, и получение изображения по меньшей мере части тела указанного субъекта.

При использовании в настоящем описании следующие слова, фразы и символы обычно предназначены для того, чтобы иметь указанные ниже значения, за исключением тех случаев, когда в контекст, в котором они использованы, указано иное. Следующие сокращения и термины имеют указанные значения на протяжении всего документа: Тире ("—"), которое не находится между двумя буквами или символами, используется для указания точки присоединения заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ присоединен через атом углерода.

При использовании в настоящем документе термины "группа", "радикал" или "фрагмент" относится

к функциональной группе или фрагменту молекулы, присоединяемым к связи или другим фрагментам молекул.

В случае указания диапазона значений (например, C_{1-6} алкил) подразумевается каждое значение в пределах диапазона, так же как и все промежуточные диапазоны. Например, " C_{1-6} алкил" включает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{2-6} , C_{3-6} , C_{4-6} , C_{5-6} , C_{1-5} , C_{2-5} , C_{3-5} , C_{4-5} , C_{1-4} , C_{2-4} , C_{3-4} , C_{1-3} , C_{2-3} и C_{1-2} алкил.

Когда фрагмент определен как необязательно замещенный, он может быть замещен независимо или как часть другого фрагмента. Например, если R^x определен как " C_{1-6} алкил или OC_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном", то галогеном могут быть замещены как C_{1-6} алкильная группа отдельно, так и C_{1-6} алкил, который составляет часть алкильной группы OC_{1-6} .

Термин "алкил" охватывает неразветвленную цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, например от 1 до 8 атомов углерода, например от 1 до 6 атомов углерода. Так, например, " C_1 - C_6 алкил" охватывает как неразветвленную, так и разветвленную цепь, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил и подобные. Когда приведено название алкильного остатка, содержащего определенное количество атомов углерода, то подразумевается, что включены все геометрические изомеры, содержащие указанное количество атомов углерода; таким образом, например, "бутил" подразумевает включение н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила; "пропил" включает н-пропил и изопропил. Термин "низший алкил" относится к алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода.

Термин "алкокси" обозначает алкильную группу с указанным количеством атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик, такую как, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и подобные. Алкоксигруппы обычно содержат от 1 до 6 атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Термин "низший алкокси" относится к алкокси группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Термин "циклоалкокси" означает циклоалкильную группу, которая аналогичным образом присоединена через кислородный мостик. Термин "алкинил" относится к алкильной группе с ненасыщенной разветвленной или неразветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, образованную при удалении двух молекул водорода от соседних атомов углерода соответствующего алкила. Алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропирил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутирил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил). Термин "низший алкинил" относится к алкильным группам, содержащим от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "арил" обозначает ароматическое углеродное кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода, например, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут содержать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированное с ароматическим кольцом, при условии, что указанная полициклическая арильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Таким образом, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, в то время как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается арильной группой. Аналогично, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, в то время как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) не считается арильной группой. Однако значение термина "арил" не содержит или не охватывает значение термина "гетероарил", независимо от точки присоединения (например, как хинолин-5-ил, так и хинолин-2-ил представляют собой гетероарильные группы). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых случаях арил представляет собой фенил.

Двухвалентные радикалы, образованные из замещенных производных бензола и имеющие свободные валентности у атомов в кольце, обозначены как замещенные фениленовые радикалы. Названия двухвалентных радикалов, образованных путем удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, названия которых заканчиваются на "-ил", получают добавлением "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала. Так, например, нафтильная группа с двумя точками присоединения называется нафтилиден.

Термин "циклоалкил" обозначает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода, например от 3 до 10, от 3 до 8 или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полицикличе-

скими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что указанная полициклическая циклоалкильная группа соединена с исходной структурой через неароматический углерод. Например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) представляет собой циклоалкильную группу, в то время как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкильной группой. Термин "циклоалкенил" обозначает неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода (например, от 3 до 10, или от 3 до 8 или от 3 до 6 атомов углерода в кольце) и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, образованную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода соответствующего циклоалкила. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, бицикло[2.2.2]октен). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкенильной группы может быть ароматическим, при условии, что указанная полициклическая циклоалкенильная группа соединена с исходной структурой через неароматический атом углерода. Например, инден-1-ил (где указанный фрагмент соединен с исходной структурой через неароматический атом углерода) считается циклоалкенильной группой, в то время как инден-4-ил (где указанный фрагмент соединен с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкенильной группой.

Термин "гало-" включает фторо-, хлоро-, бромо- и йодо- и термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "галогеналкил" включает неразветвленные и разветвленные углеродные цепи, содержащие указанное количество атомов углерода (например, от 1 до 6 атомов углерода), замещенных по меньшей мере одним атомом галогена. В тех случаях, когда галогеналкильная группа содержит более одного атома галогена, галогены могут быть одинаковыми (например, дихлорметил) или различными (например, хлорфторметил). Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими: хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 2-хлорэтил, 2,2-дихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, пентахлорэтил и пентафторэтил. Термин "гетероарил" обозначает ароматическое кольцо, содержащее указанное количество атомов (например, 5-12 или 5-10-членный гетероарил), содержащее один или более гетероатомов (например, 1, 2 или 3 гетероатома), выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. Гетероарильные группы не содержат соседних S и O атомов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения общее число S и O атомов в гетероарильной группе составляет не более 2. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения общее число S и O атомов в гетероарильной группе составляет не более 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут быть связаны с исходной структурой при помощи атома углерода или азота, как это позволяет валентность. Например, "пиридил" включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил, а "пирролил" включает 1-пирролил, 2-пирролил и 3-пирролил. Когда в гетероарильном кольце присутствует азот, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. N^+-O^-), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Кроме того, когда в гетероарильном кольце присутствует сера, она может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O^- или SO_2), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Гетероарильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими).

В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры включают пиррол, пиазол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,3,4-триазол), тетразол, фуран, оксазол, изоксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиadiaзол (например, 1,2,3-тиadiaзол, 1,2,4-тиadiaзол, 1,3,4-тиadiaзол), пиридин, пиадазин, пиаимидин, пиазин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин. В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают

индол, изоиндол, индазол, бензимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин, 1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин, 1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин, 1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин, 3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридин, 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин, 1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин, 1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридин, фууро[2,3-*b*]пиридин, оксазоло[5,4-*b*]пиридин, изоксазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин, фууро[3,2-*b*]пиридин, оксазоло[4,5-*b*]пиридин, изоксазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*b*]пиридин, фууро[2,3-*c*]пиридин, оксазоло[5,4-*c*]пиридин, изоксазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*c*]пиридин, фууро[3,2-*c*]пиридин, оксазоло[4,5-*c*]пиридин, изоксазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*c*]пиридин, тиено[2,3-*b*]пиридин, тиазоло[5,4-*b*]пиридин, изотиазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*b*]пиридин, тиено[3,2-*b*]пиридин, тиазоло[4,5-*b*]пиридин, изотиазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*b*]пиридин, тиено[2,3-*c*]пиридин, тиазоло[5,4-*c*]пиридин, изотиазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*c*]пиридин, тиено[3,2-*c*]пиридин, тиазоло[4,5-*c*]пиридин, изотиазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*c*]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-нафтиридин, 2,6-нафтиридин), имидазо[1,2-*a*]пиридин, 1*H*-пиразоло[3,4-*d*]тиазол, 1*H*-пиразоло[4,3-*d*]тиазол и имидазо[2,1-*b*]тиазол.

В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированное с гетероарильным кольцом, при условии, что указанная полициклическая гетероарильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается гетероарильной группой, в то время как 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-5-ил (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается гетероарильной группой. Термин "гетероциклоалкил" обозначает неароматическое полностью насыщенное кольцо, содержащее указанное количество атомов (например, 3-10 или 3-7-членный гетероциклоалкил), содержащее один или более гетероатомов (например, 1, 2 или 3 гетероатома), выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими).

Примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

Когда в гетероциклоалкильном кольце присутствует азот, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. N⁺-O⁻), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Примеры включают пиперидинил N-оксид и морфолинил N-оксид. Кроме того, когда в гетероалкильном кольце присутствует сера, она может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. S⁺-O⁻ или -SO₂-), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Примеры включают тиоморфолин S-оксид и тиоморфолин S,S-диоксид. Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что указанная полициклическая гетероциклоалкильная группа соединена с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкильной группой, в то время как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкильной группой.

Термин "гетероциклоалкенил" обозначает неароматическое кольцо, содержащее указанное количество атомов (например, 3-10 или 3-7-членный гетероциклоалкил), содержащее один или более гетероатомов (например, 1, 2 или 3 гетероатома), выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и содержащее по меньшей мере одну двойную связь, образованную при удалении одной молекулы водорода от соседних атомов углерода, соседних атомов азота или соседних

атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Когда в гетероциклоалкенильном кольце присутствует азот, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. N^+-O^-), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Кроме того, когда в гетероалкенильном кольце присутствует сера, она может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O^- или $-SO_2-$), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Примеры гетероциклоалкенильных групп включают дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1*H*-пирролил, 2,5-дигидро-1*H*-пирролил), дигидроимидазолил (например, 2,3-дигидро-1*H*-имидазолил, 4,5-дигидро-1*H*-имидазолил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2*H*-пиранил, 3,6-дигидро-2*H*-пиранил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил) и дигидропиридин (например, 1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин).

Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что указанная полициклическая гетероциклоалкенильная группа соединена с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2-дигидрохиолин-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, в то время как 1,2-дигидрохиолин-8-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкенильной группой.

Термин "необязательно" или "возможно" означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или может не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, в которых указанное событие или обстоятельство не имеет места. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает как "алкил", так и "замещенный алкил", как определено в настоящем документе. Специалистам в данной области техники будет понятно, что любая группа, содержащая один или несколько заместителей, не предназначена для введения какого-либо замещения или моделей замещения, которые являются стерически нецелесообразными, неосуществимыми точки зрения синтеза и/или нестабильными.

Термин "замещенный" при использовании в настоящем документе означает, что любой один или несколько атомов водорода при указанном атоме или группе замещен заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Если заместитель представляет собой оксо (т.е. = O), то при указанном атоме заменены 2 атома водорода. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений или полезных промежуточных продуктов синтеза. Стабильное соединение или стабильная структура подразумевает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси и последующее приготовление в качестве агента, имеющего по меньшей мере практическое применение. Если не указано иное, заместители названы в основной структуре. Например, следует понимать, что когда (циклоалкил)алкил указан в качестве возможного заместителя, точка присоединения этого заместителя к основной структуре находится в алкильной части.

Термины "замещенный" алкил (включая, без ограничения, C_1 - C_4 алкил), циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил, если явным образом не указано иное, относятся, соответственно, к алкилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероциклоалкилу, гетероциклоалкенилу и гетероарилу, в которых один или более (например, до 5, например, до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбранным из

R^a , $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{алкил})O-$ (например, метилendiокси-), SR^b , гуанидин ($-NHC(=NH)NH_2$), гуанидина, в котором один или более атомов водорода гуанидина заменены C_1 - C_4 алкильной группой, NR^bR^c , галогеном, циано, оксо (в качестве заместителя для гетероциклоалкила), нитро, COR^b , CO_2R^b , $CONR^bR^c$, $OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ и $-NR^cSO_2R^a$, где

R^a выбран из C_1 - C_6 алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила;

R^b выбран из H, C_1 - C_6 алкила, арила и гетероарила; и

R^c выбран из водорода и C_1 - C_4 алкила; или

R^b и R^c , совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильную группу; и

где каждый C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил независимо замещен одним или более, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из: C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, арила, гетероарила, арил- C_1 - C_4 алкила-, гетероарил- C_1 - C_4 алкила-, C_1 - C_4 галогеналкила-, $-OC_1$ - C_4 алкила, $-OC_1$ - C_4 алкилфенила, $-C_1$ - C_4 алкил-OH, $-C_1$ - C_4 алкил-O- C_1 - C_4 алкила, $-OC_1$ - C_4 галогеналкила, галогена, -OH, $-NH_2$, $-C_1$ - C_4 алкил- NH_2 , $-N(C_1-C_4\text{ алкил})(C_1-C_4\text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_4\text{ алкил})$,

-N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкилфенил), -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкилгетероарил), -NH(C₁-C₄ алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для гетероарила), -CO₂H, C(O)OC₁-C₄ алкил, -CON(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкил), -CONH(C₁-C₄ алкил), -CONH₂, NHC(O)(C₁-C₄ алкил), NHC(O)(фенил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)(фенил), -C(O)C₁-C₄ алкила, -C(O)C₁-C₄ фенила, -C(O)C₁-C₄ галогеналкила, -OC(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂(C₁-C₄ алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁-C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁-C₄ алкил), -NHSO₂(фенил) и -NHSO₂(C₁-C₄ галогеналкил). Термин "замещенный amino" относится к группе -NHR^d или -NR^dR^d, где каждый R^d независимо выбран из: необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного ацила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, алкоксикарбонила, сульфенила и сульфонилла, при этом замещенные алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил относятся, соответственно, к алкилу, циклоалкилу, арилу, гетероциклоалкилу и гетероарилу, в которых один или более (например, до 5, например, до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбранным из

R^a, OR^b, O(C₁-C₂алкил)O- (например, метилendioкси-), SR^b, гуанидина, гуанидина, в котором один или более из атомов водорода гуанидина заменены группой низшего алкила, NR^bR^c, галогена, циано, нитро, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cC₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c и -NR^cSO₂R^a,

где R^a выбран из необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

R^b выбран из H, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; и

R^c выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₄ алкила;

при этом каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или более, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄ алкила, арила, гетероарила, арил-C₁-C₄ алкила-, гетероарил-C₁-C₄ алкила-, C₁-C₄ галогеналкила, OC₁-C₄ алкила, OC₁-C₄ алкилфенила, OC₁-C₄алкилгетероарила, -C₁-C₄ алкил-OH, -OC₁-C₄ галогеналкила, галогена, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ алкил-NH₂, -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄алкил), -NH(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкилфенил), -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкилгетероарил), -NH(C₁-C₄ алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для гетероарила), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ алкила, -CON(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкил), -CONH(C₁-C₄ алкил), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ алкил), NHC(O)(фенил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)(фенил), C(O)C₁-C₄ алкила, -C(O)C₁-C₄ фенила, -C(O)C₁-C₄ галогеналкила, -OC(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂(C₁-C₄ алкил), SO₂(фенил), -SO₂(C₁-C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁-C₄ алкил), -NHSO₂(фенил) и -NHSO₂(C₁-C₄ галогеналкил).

Термин "замещенный amino" также относится к группе -NR^eR^f, где R^e и R^f совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 5-7-членный азотсодержащий неароматический гетероцикл, который необязательно содержит 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Термин "аминокарбонил" охватывает группу формулы -(C=O) (необязательно замещенный amino), где замещенный amino такой, как описано в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, их оптические изомеры, рацематы и другие смеси указанных веществ. В таких ситуациях указанные отдельные энантиомеры или диастереоизомеры, т.е. оптически активные формы, можно получить при помощи асимметрического синтеза или расщепления рацематов. Расщепление рацематов можно осуществлять, например, с помощью обычных способов, таких как кристаллизация в присутствии расщепляющего агента или при помощи хроматографии, с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу. Термин "стереоизомеры" относится к изомерам, которые отличаются только способом расположения атомов в пространстве. Термин "энантиомеры" относится к стереоизомерам, представляющим собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой "рацемическую" смесь. Символ "(±)" может быть использован для обозначения рацемической смеси, где это необходимо. Термин "диастереоизомеры" относится к стереоизомерам, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой обозначений Кана-Ингольда-Прелога (R-S система). Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия каждого хирального атома углерода может быть обозначена при помощи R или S. Расщепленные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, можно обозначить (+) или (-) в зависимости от направления (с правым или левым вращением), в котором они вращают плоскость поляризации плоскополяризованного света при длине волны D-линии натрия. В случаях, когда соединение, описанное в настоящем документе, существует в различных таутомерных формах, термин "соединение" включает все таутомерные формы указанного соединения. Такие соединения также включают кристаллические формы, включая полиморфы и клатраты. Аналогично, термин "соль" включает все таутомерные формы и кристаллические формы указанного соединения. Термин "таутомеры" относится к структурно различным изомерам, которые могут переходить друг в друга при таутомеризации. Таутомеризация представ-

ляет собой форму изомеризации и включает прототропную таутомеризацию или таутомеризацию с изменением положения протона, которая считается подразделом химии кислот и оснований. Прототропная таутомеризация или таутомеризация с изменением положения протона включает миграцию протона, сопровождающуюся изменениями порядка связей, часто перестановкой одинарной связи и соседней двойной связи. В случаях, когда возможна таутомеризация (например, в растворе), можно достигать химического равновесия таутомеров. Примером таутомеризации является кето-енольная таутомеризация. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является фенол-кетонная таутомеризация. Конкретным примером фенол-кетонной таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пиридин-4-ола и пиридин-4(1H)-она. Фармацевтически приемлемые формы соединений, приведенные в настоящем документе, включают фармацевтически приемлемые соли и их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает, но не ограничивается ими: соли с неорганическими кислотами, такие как гидрохлорат, фосфат, дифосфат, гидробромат, сульфат, сульфат, нитрат и подобные соли; а также соли с органическими кислотами, такие как малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат, галогеналканоат, такой как трифторацетат, и алканоат, такой как ацетат, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n представляет собой 0-4 и подобные соли. Аналогичным образом фармацевтически приемлемые катионы включают, но не ограничиваются ими: натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний. Кроме того, если описанные в настоящем документе соединения получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, аддитивную соль, в частности фармацевтически приемлемую аддитивную соль можно получить при помощи растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки указанного раствора кислотой, в соответствии с обычными способами получения соли присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники будут понятны различные синтетические способы, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Термин "введение", используемый в настоящем документе в сочетании с диагностическим агентом, таким как, например, соединение, помеченное излучателем позитронов, описанное в настоящем документе, означает непосредственно введение внутрь или на целевую ткань или введение диагностического агента пациенту системно, при этом указанный диагностический агент применяют для визуализации ткани или патологии, связанной с тканью, на которую направлен указанный агент. "Введение" композиции можно выполнить при помощи инъекции, инфузии или при помощи любого из этих способов в сочетании с другими известными способами.

Термин "Кюри" (Ки) является единицей измерения радиоактивности. 1 Ки относится к такому количеству любого радиоактивного материала, которое будет распадаться со скоростью $3,7 \times 10^{10}$ распадов в секунду. Термин "миллиКюри" (мКи) относится к 10^{-3} кюри. Следует понимать, что единицей измерения радиоактивности согласно Международной системе единиц (система единиц СИ) является Беккерель, равный одному распаду/секунду. Таким образом, один Беккерель = $2,7 \times 10^{-11}$ кюри. Термин "диагностическая визуализация" при использовании в настоящем документе относится к применению электромагнитного излучения для получения изображения внутренних структур тела человека или животного с целью диагностики. Термин "эффективное количество" соединения при использовании в настоящем документе представляет собой заданное количество, рассчитанное так, чтобы достигался желаемый эффект, например количество, достаточное для получения желаемого изображения целевого органа субъекта. В некоторых случаях целевым органом является мозг.

Термин "белок хантингтин" или "белок НТТ" при использовании в настоящем документе относится к белку, закодированному геном хантингтина человека (ген НТТ), расположенным на коротком (p) плече хромосомы 4 в положении 16.3. Более точно, ген IT_{15} , кодирующий белок НТТ, расположен между парами оснований 3076407 и парами оснований 3245686 на хромосоме 4.

Термин "агрегат белка НТТ" при использовании в настоящем документе относится к нерастворимому волокнистому амилоиду, содержащему неправильно свернутые молекулы белка НТТ.

Термин "β-амилоидные агрегаты" при использовании в настоящем документе относится к нерастворимому волокнистому амилоиду, содержащему неправильно свернутые молекулы β-амилоидного белка.

Соединение согласно настоящему изобретению помечено одним или несколькими позитрон-излучающими изотопами или радионуклидами. Соединение, помеченное излучателем позитронов, необходимо лишь обогатить пригодным для обнаружения изотопом до степени, обеспечивающей обнаружение методом, подходящим для конкретного применения.

Термин "патологический процесс" при использовании в настоящем изобретении относится к измененному эндогенному биологическому процессу, который может быть связан с аномальным производством

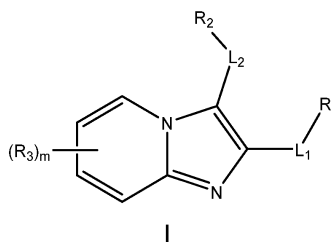
вом и/или функционированием белков, пептидов, РНК и других веществ, связанных с таким биологическим процессом.

Термин "ПЭТ-визуализация" при использовании в настоящем изобретении относится к применению соединения, помеченного излучателем позитронов, для получения изображений внутренних структур тела человека или животного.

Термин "позитрон-излучающие радионуклиды" при использовании в настоящем документе относится к радиоактивному изотопу, который проявляет конкретный тип радиоактивного распада, который называют p^+ распадом, при котором протон внутри ядра радионуклида превращается в нейтрон при высвобождении позитрона и электронного нейтрино (ν_e). Некоторые примеры позитрон-излучающих радионуклидов включают ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I . Эти радионуклиды имеют периоды полураспада примерно 2, 10, 20, 110 мин, 16 ч и 4,2 дней, соответственно.

Термин "томография" при использовании в настоящем документе относится к способу формирования изображения по секциям. Изображения можно рассматривать по отдельности, как серию двумерных срезов, или совместно, как сгенерированное компьютером трехмерное изображение.

Предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

L_1 представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$ или L_1 отсутствует;

R_1 представляет собой фенил или 5-12-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из циано, галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкокси, замещенного 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, гидроксила, C_{1-6} алкинилокси, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкокси, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, N и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенного C_{1-6} алкокси, amino, $(\text{C}_{1-6}$ алкил)амино, ди $(\text{C}_{1-6}$ алкил)алкиламино или замещенного amino, C_{1-6} алкила, замещенного 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, и C_{1-6} алкила, замещенного 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенным C_{1-6} алкокси; или

R_1 представляет собой фенил, замещенный двумя группами, которые совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-10-членное гетероциклоалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, при этом указанный фенил необязательно дополнительно замещен заместителем, выбранным из галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, и amino, $(\text{C}_{1-6}$ алкил)амино или ди $(\text{C}_{1-6}$ алкил)амино;

L_2 представляет собой $-\text{N}(\text{R}_4)-$; R_2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкокси, amino-, $(\text{C}_{1-6}$ алкил)амино-, ди $(\text{C}_{1-6}$ алкил)амино- или гидроксигруппой;

в каждом случае R_3 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного amino-, $(\text{C}_{1-6}$ алкил)амино- или ди $(\text{C}_{1-6}$ алкил)аминогруппой, и этинила, необязательно замещенного три(алкил)силилом;

R_4 выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и

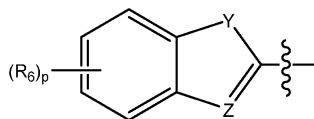
m представляет собой 0, 1 или 2,

при этом указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами, выбранными из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I , и где указанный радионуклид ковалентно связан с соединением формулы I.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 отсутствует.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой



где Y выбран из O, NR₇ и S;

R₇ выбран из водорода и C₁₋₆ алкила;

Z выбран из CH и N;

в каждом случае R₆ выбран из галогена, гидроксила, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкокси, замещенного галогеном, 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, amino, C₁₋₆ алкил)амино или ди(C₁₋₆ алкил)амино; и p выбран из 0, 1 и 2.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Y представляет собой NR₇ и Z представляет собой N. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Y представляет собой NR₇ и R₇ выбран из водорода и метила.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Y представляет собой O и Z представляет собой CH.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Y представляет собой S и Z представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Y представляет собой O и Z представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения p представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения p представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₆ выбран из брома, фтора, метокси, гидроксила, 2-фторэтоксид, пиридин-3-илметокси, аминметокси, (метиламино)этоксид и (диметиламино)этоксид. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой гетероарил, замещенный (5-метоксипиразин-2-ил)метокси, 5-(трет-бутоксикарбонил) или (5-метоксипиридин-2-ил)метокси. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой гетероарил, замещенный (5-метоксипиразин-2-ил)метокси или 5-(трет-бутоксикарбонил). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ выбран из

5-фтор-1-бензофуран-2-ила, 5-метокси-1-бензофуран-2-ила, 5-гидрокси-1-бензофуран-2-ила, 5-(2-фторэтоксид)-1-бензофуран-2-ила, 6-метокси-1-бензофуран-2-ила, 5-бром-1-бензофуран-2-ила, 5-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ила, 5-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ила, 6-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ила, 5-(пиридин-3-ил)метокси-1-бензофуран-2-ила, 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ила, 5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ила, 5-[2-(диметиламино)этоксид]-1-бензофуран-2-ила и 5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]пиразин-2-ила. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ выбран из 5-фтор-1-бензофуран-2-ила, 5-метокси-1-бензофуран-2-ила, 5-гидрокси-1-бензофуран-2-ила, 5-(2-фторэтоксид)-1-бензофуран-2-ила, 6-метокси-1-бензофуран-2-ила, 5-бром-1-бензофуран-2-ила, 5-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ила, 5-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ила, 6-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ила, 5-(пиридин-3-ил)метокси-1-бензофуран-2-ила, 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ила, 5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ила и 5-[2-(диметиламино)этоксид]-1-бензофуран-2-ила.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой фенил или 5-12-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из циано, галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкокси, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, -C(O)O-C₁₋₆ алкила, гидроксид, C₁₋₆ алкинилокси, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкокси, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, N и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенного C₁₋₆ алкокси, amino, (C₁₋₆ алкил)амино, ди(C₁₋₆ алкил)алкиламино или замещенного amino, C₁₋₆ алкила, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, и C₁₋₆ алкила, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенным C₁₋₆ алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метокси, пиридин-3-илметокси, пиразин-2-ила, циано, (5-метоксипиразин-2-ил)метокси, (проп-2-ин-1-илокси), 5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил-метокси и [(5-метоксипиридин-2-ил)метил]амино.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой 4-метоксифенил, 3-(пиридин-3-илметокси)фенил, 4-(пиридин-3-илметокси)фенил, 3-(пиразин-2-ил)фенил,

4-(пиразин-2-ил)фенил, 4-цианофенил, 4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил и 4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ выбран из 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидрофурано[3,2-с]пиридин-2-ила, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ила, 5-бромфуран-2-ила, 1-бензофуран-5-ила, 11-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ила и 10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ила.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L₂ отсутствует и R₂ представляет собой низший алкил или низший алкил, замещенный низшим алкокси, amino, (C₁₋₆ алкил)амино или ди(C₁₋₆ алкил)амино.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₄ представляет собой метил, или R₂ выбран из водорода, метила, 2-метоксиэтила, 2-гидроксиэтила и 2-(диметиламино)этила.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения m представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₃ выбран из брома, хлора, фтора, аминометила, 2-(триметилсилил)этинила, этинила, метокси и циано. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₃ выбран из брома, хлора, фтора, метокси и циано. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₃ представляет собой циано.

Также предложено соединение, выбранное из

- 2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 6-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 7-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-[6-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ол;

2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

2-[7-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ол;

2-{3-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}-1-бензофуран-5-ол;

2-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-[5-(2-фторэтокси)-1-бензофуран-2-ил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(4-метоксифенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(6-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

7-метокси-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

3-(метиламино)-2-[3-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(метиламино)-2-[4-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

7-хлор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

7-бром-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрила;

2-(5-бром-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(метиламино)-2-[3-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(метиламино)-2-[4-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-[(E)-2-(4-метоксифенил)этилен]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-бромфуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(4-цианофенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(1-бензофуран-5-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(метиламино)-2-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{3-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(диметиламино)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1-метил-1*H*-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1*H*-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(6-метокси-1-метил-1*H*-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(метиламино)-2-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-амино-2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-амино-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{5-[2-(диметиламино)этокс]-1-бензофуран-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(метиламино)-2-{4-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-{[2-(диметиламино)этил]амино}-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

трет-бутил 2-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата;

7-(аминометил)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-*N*-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

3-(метиламино)-2-{3-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-*N*-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

7-этинил-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-*N*-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

2-(4-{[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]амино}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(4-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{11-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила; и

2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]пиразин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила,

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами, выбранными из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁷⁶Br и ¹²⁴I и где указанный радионуклид ковалентно связан с указанным соединением.

Указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами. Подходящие позитрон-излучающие радионуклиды, которые можно включать в соединения, описанные в настоящем документе, включают следующие, но не ограничиваются ими: ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁵²Fe, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga, ⁷⁴As, ⁸²Rb, ⁸⁹Zr, ¹²²I и ¹²⁴I. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанные один или более позитрон-излучающие радионуклиды выбраны из: ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁷⁶Br и ¹²⁴I. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанные один или более позитрон-излучающие радионуклиды выбраны из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O и ¹⁸F.

Неметаллические радионуклиды могут быть ковалентно связаны с соединениями, описанными в настоящем документе, при помощи взаимодействия, хорошо известного из уровня техники. Когда радионуклид представляет собой излучающий позитроны металл, следует понимать, что для маркировки может потребоваться применение хелатирующего агента. Такие хелатирующие агенты хорошо известны из уровня техники.

Соединение согласно настоящему изобретению для ПЭТ можно маркировать излучателем позитронов ¹¹C или ¹⁸F. Способы введения в качестве метки ¹¹C могут включать, но не ограничиваются ими, алкилирование при помощи [¹¹C]йодметана или [¹¹C]метилтрифлата. Изотоп ¹¹C имеет период полураспада примерно 20 мин, таким образом, ¹¹C необходимо получать в циклотроне на месте, и обычно его получают в виде [¹¹C]диоксида углерода. Указанный [¹¹C]диоксид углерода превращают в химические соединения, подходящие для радиохимического синтеза (обычно [¹¹C]йодметан или подобное), завершают синтез радиофармацевтического препарата и применяют его на месте в исследовании ПЭТ после определения соответствующей радиохимической чистоты и специфической активности. Типичные способы введения ¹⁸F в качестве метки могут включать, но не ограничиваются ими: смещение галогенидной, тозилатной или другой уходящей группы, содержащей [¹⁸F]фторид тетрабутиламмония или [¹⁸F]фторид калия Kryptofix-222. Период полураспада фтора-18 составляет примерно 110 мин, следовательно, нет необходимости в том, чтобы синтезировать [¹⁸F]-радиофармпрепараты непременно там же, где расположен циклотрон или непосредственно в том центре, где производится ПЭТ исследование. Общие методы введения этих позитронных излучателей описаны в литературе (Miller et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 47 (2008), 8998-9033).

В настоящем изобретении предложены способы получения диагностических изображений тела субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, и получение изображения по меньшей мере части тела указанного субъекта, где получение изображения по меньшей мере части указанного субъекта включает получение изображения с обнаружением присутствия или отсутствия мономеров или агрегатов белка хантингтина (белка НТТ) в головном мозге указанного субъекта и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса. Также предложены способы получения диагностических изображений в биологическом образце, включающие приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством соединения, описан-

ного в настоящем документе, и получение изображения меченного позитронным излучателем соединения, связанного с биологическим образцом. В указанном способе приведение в контакт и получение изображения можно проводить *in vitro*; или альтернативно приведение в контакт проводится *in vivo*, а получение изображения *in vitro*.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения агрегаты белка НТТ присутствуют в базальных ганглиях головного мозга субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный патологический процесс представляет собой болезнь Хантингтона (БХ). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения активность указанного эффективного количества указанного соединения составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения активность указанного эффективного количества указанного соединения составляет примерно 10 мКи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанное получение изображения включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), ПЭТ, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), ПЭТ, совмещенную с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения получение изображения включает ПЭТ-визуализацию. В настоящем изобретении описаны соединения, имеющие кинетику связывания с агрегатами НТТ белка или β -амилоидного белка подходящую для того, чтобы функционировать в качестве эффективных визуализирующих агентов для агрегатов НТТ белка или агрегатов β -амилоидного белка. К соединениям согласно настоящему изобретению, которые будут действовать как эффективные визуализирующие агенты для агрегатов НТТ белка, предъявляются следующие требования: 1) высокое сродство к агрегатам белка НТТ; 2) низкое сродство к близлежащим структурам; 3) медленная кинетика диссоциации из агрегатов белка НТТ, что удобно выражать через константу скорости диссоциации k_{diss} , определенную в нижеследующей формуле, где А и В относятся к агрегату белка НТТ и к визуализирующему агенту, а k_{assn} представляет собой константу скорости ассоциации.

$$d[AB]/dt = k_{assn}[A][B] - k_{diss}[AB]$$

Часть мозга, которая наиболее подвержена БХ, и, следовательно, наиболее вероятно будет содержать НТТ белковые аномалии, представляет собой группу нервных клеток у основания мозга, известную под общим названием базальных ганглиев. Базальные ганглии ответственны за движения тела, которыми управляют мышцы, или "моторные движения". Основными компонентами базальных ганглиев являются хвостатое ядро и скорлупа (вместе известные как стриатум) и бледный шар (внешние и внутренние области). В состав базальных ганглиев часто также включают черную субстанцию и субталамическое ядро.

Термин "базальные ганглии" относится к группе подкорковых ядер, отвечающих в первую очередь за управление движениями, а также имеющих другие роли, такие как двигательное обучение, исполнительные функции и поведение, а также эмоции. Нарушения в сети базальных ганглиев лежат в основе нескольких двигательных расстройств. Для нормальной функции базальных ганглиев требуется тонкая настройка возбудимости нейронов внутри каждого ядра, чтобы определить точную степень усиления или торможения движения в каждый конкретный момент. Это обеспечивается посредством комплексной организации стриатума, где возбудимость средних шипиковых нейронов контролируется несколькими пред- и постсинаптическими механизмами и интернейронной активностью, а также обеспечивается несколькими рекуррентными или внутренними целями базальных ганглиев. Моторная цепь базальных ганглиев имеет две точки входа, стриатум и субталамическое ядро, а также выход, внутреннюю часть бледного шара, который соединен с корой головного мозга через моторный таламус. В настоящем изобретении предложены способы визуализации части мозга субъекта, включающие введение соединения, меченного излучателем позитронов, описанного в настоящем изобретении, субъекту, например, в сосудистую систему субъекта, откуда указанное соединение проходит через гематоэнцефалический барьер, и последующего получения изображения по меньшей мере части головного мозга субъекта, в которой распределено указанное соединение.

Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, нуждающемуся в лечении, любым подходящим путем введения. Пути введения могут включать, например, парентеральное введение (в том числе подкожное, внутримышечное, внутривенное, при помощи, например, капельного вливания). Другие пригодные пути введения включают (но не ограничиваются ими): пероральное, ректальное, назальное, местное (в том числе трансбуккальное и сублингвальное), инфузию, вагинальное, внутрикожное, интраперитонеальное, интракраниальное, интратекальное и эпидуральное введение или введение путем пероральной или назальной ингаляции, при помощи, например, распылителя или ингалятора, или с помощью имплантата. Соединение согласно настоящему изобретению можно также вводить при помощи микросфер, липосом, других систем доставки, микрочастиц или составов с замедленным высвобождением, помещенных в некоторые ткани, включая кровь. Подходящие примеры носителей с замедленным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в виде известных изделий, например, суппозитории или микрокапсулы. Примеры методик и протоколов, упомянутых выше, и другие методики и протоколы, которые можно применять согласно настоящему изобретению, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Gennaro A.R., Lippincott Williams & Wilkins;

20th edition (Dec. 15, 2000) ISBN 0-912734-04-3 и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N. C et al., 7th Edition ISBN 0-683305-72-7, содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Предложены способы получения диагностических изображений, включающие протонно-эмиссионную томографию (ПЭТ). ПЭТ включает введение позитронно-излучающего радиофармпрепарата субъекту. После того как радиофармпрепарат был выдержан в течение достаточного количества времени для того, чтобы связаться с интересующей целью, субъекта помещают внутрь сканирующего устройства, содержащего кольцо сцинтилляционных детекторов. Излучаемые позитроны проходят короткие (изотопно-зависимые) расстояния через ткань субъекта до момента взаимодействия с электроном. Взаимодействие аннигилирует как электрон, так и позитрон, с получением пары фотонов, движущихся в примерно противоположных направлениях. Они обнаруживаются тогда, когда достигают сцинтиллятора в сканирующем устройстве. Фотоны, которые прибывают не парами, игнорируются.

Также предложены способы получения диагностических изображений, включающие ПЭТ с одно-временной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) или с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ). Компьютерная томография использует рентгеновские лучи для отображения структуры мозга, в то время как магнитно-резонансная томография использует магнитные поля и радиоволны. Другие применения соединений и способов, описанных в настоящем документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с настоящим описанием, среди прочего.

Как будет понятно, стадии способов, описанных в настоящем документе, не требуется выполнять какое-либо определенное число раз или в какой-либо определенной последовательности. Дополнительные цели, преимущества и новые признаки изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после изучения следующих примеров, которые представлены исключительно в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Примеры

Подробное описание экспериментов.

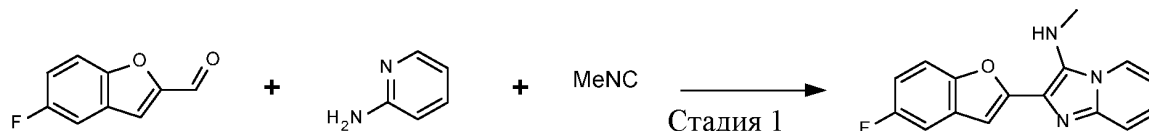
Коммерчески доступные реагенты и растворители (степени чистоты "для ВЭЖХ") использовали без дополнительной очистки. Спектры ¹H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX 500 МГц или спектрометре Bruker DPX 250 МГц в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги δ выражены в частях на миллион (ppm). Сильную катионообменную хроматографию (SCX) проводили на Biotage Isolute Flash SCX-2, загружая образец в метаноле, и элюировали метанолом, а затем 5% аммиаком в метаноле.

Аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1278) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV с применением колонок с обращенной фазой Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1×50 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиная кислота, В = ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) в течение 3 мин, вводимый объем 3 мкл, расход = 1,0 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием фотодетектора SPD-M20A с диодной матрицей. Масс-спектры были получены в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 2 сканирования в секунду с помощью LCMS2010EV. Данные обобщали и готовили отчет с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и Port. В качестве альтернативы, аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1416) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV с применением колонок с обращенной фазой Water Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1×100 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиная кислота, В = ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) в течение 7 мин, вводимый объем 3 мкл, расход = 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием фотодетектора SPD-M20A с диодной матрицей. Масс-спектры были получены в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 2 сканирования в секунду с помощью LCMS2010EV. Данные обобщали и готовили отчет с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и Port.

В качестве альтернативы, аналитическую ВЭЖХ-МС (Met-УВЭЖХuHPLC-AB-101) проводили на системе Waters Acquity UPLC с детекторами Waters PDA и ELS с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C-18, (1,7 мкм, 2,1 мм×100 мм при температуре колонки 40°C, градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиная кислота; В = ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) в течение 5,3 мин, а затем 100% В в течение 0,5 мин, расход = 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием Waters Acquity с диодной матрицей. Масс-спектры были получены в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 5 сканирований в секунду с помощью Waters SQD. Данные обобщали и готовили отчет с помощью программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx. Все соединения в примерах проявляют чистоту ЖХ > 95 %, если не указано иное.

Способ 1.

Схема способа 1



Стадия 1, способ 1: 2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин.

К раствору пиридин-2-амина (0,20 г, 2 ммоль) и 5-фторбензофуран-2-карбоксальдегида (0,35 г, 2 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метилизоцианид (0,09 мл, 1,9 ммоль) и затем уксусную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Добавляли 1М раствор гидроксида натрия (5 мл) и выпаривали метанол. Добавляли воду (10 мл), смесь промывали этилацетатом и подкисляли при помощи 1М раствора соляной кислоты. Осадок отфильтровывали и затем промывали водой и этилацетатом с получением 0,26 г указанного в заголовке соединения (выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

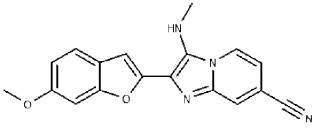
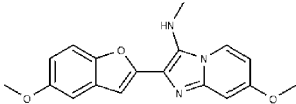
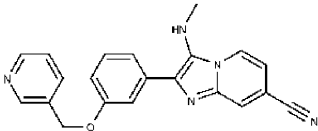
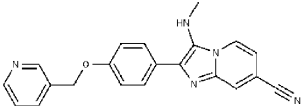
Пример 1, способ 1: 2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин.

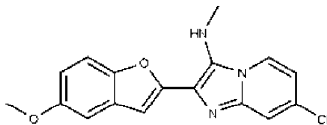
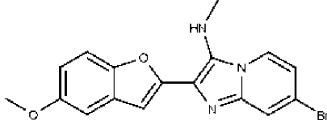
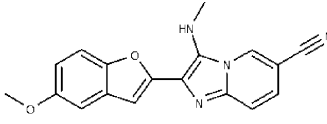
δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,28 (d, J=6,85 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=4,26, 8,98 Гц, 1H), 7,43 -7,53(m, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,12 (dt, J=2,66, 9,25 Гц, 1H), 6,88 - 6,97 (m, 1H), 5,06 (q, J=5,48 Гц, 1H), 2,83 (d, J=5,48 Гц, 3H). Tr (METCR1416) = 3,08 мин (ES^+) ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 282. Следующие примеры получали согласно способу 1, описанному выше.

Таблица 1

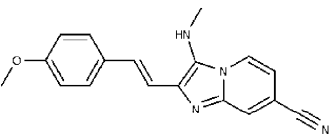
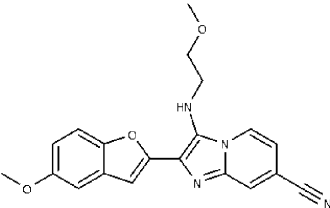
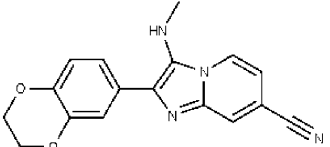
При м.	Структура	Мо- масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ- МС
1		281,2 8	2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(METCR1416) = 3,08 минут (ES^+) ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ 282
2		293,3 2	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(METCR1416) = 3 минуты (ES^+) ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ 294
3		311,3 1	6-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(METCR1416) = 3,48 минут (ES^+) ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ 312

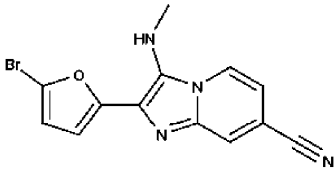
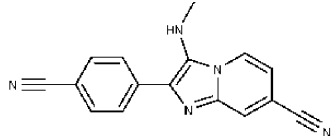
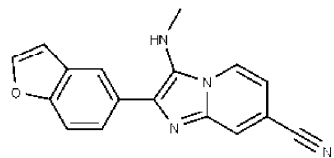
4		311,3 1	7-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(METCR1416) = 3,27 минут (ES ⁺) (M + H) ⁺ 312
5		318,3 3	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(METCR1416) = 4,09 минут (ES ⁺) (M + H) ⁺ 319
6		278,3 1	2-(4-метоксифенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,17 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 279

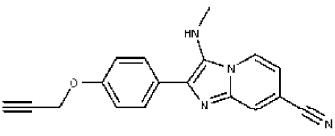
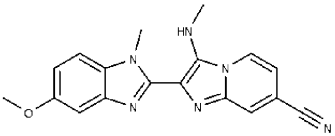
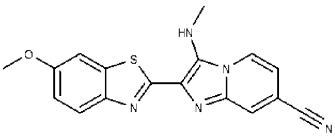
7		318,3 3	2-(6-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,09 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 319
8		323,3 5	7-метокси-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,92 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 324
9		355,3 9	3-(метиламино)-2-[3-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,81 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 356
10		355,3 9	3-(метиламино)-2-[4-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,64 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 356

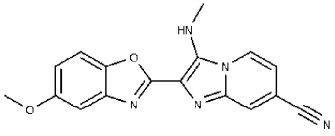
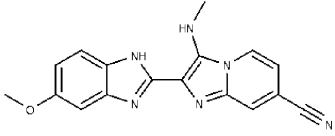
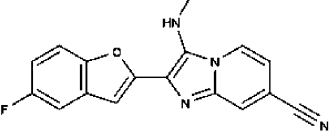
11		327,7 7	7-хлор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,71 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 328
12		372,2 2	7-бром-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,84 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 372/374
13		318,3 3	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,03 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 319

14		367,2 0	2-(5-бром-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,62 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 367/369
15		326,3 5	3-(метиламино)-2-[3-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,42 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 327
16		326,3 5	3-(метиламино)-2-[4-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,39 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 327

17		304,3 5	2-[(E)-2-(4-метоксифенил)этенил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,51 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 305
18		362,3 8	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,18 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 363,
19		306,3 2	2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,22 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 307

20		317,1 4	2-(5-бромфуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,85 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 317/319
21		273,2 9	2-(4-цианофенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,65 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 274
22		288,3 0	2-(1-бензофуран-5-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,48 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 289

23		302,3 3	3-(метиламино)-2-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,46 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 303
24		332,3 6	2-(5-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,96 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 333
25		335,3 8	2-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,52 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 336

26		319,3 2	2-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,98 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 320
27		318,3 3	2-(5-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 1,87 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 319
28		306,2 9	2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,22 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 307

Способ 2.

Схема способа 2



Стадия 1, способ 2: 2-[6-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ол.

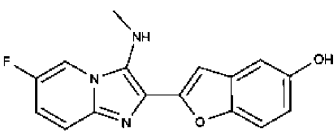
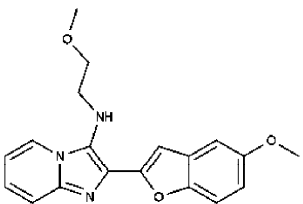
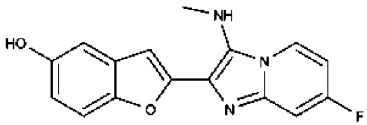
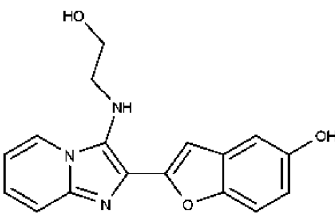
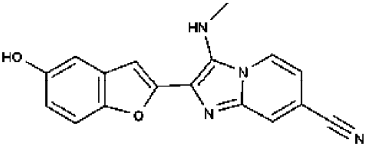
6-Фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин (полученный в соответствии со способом 1, 0,25 г, 0,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Добавляли 1М раствор трибромида бора в дихлорметане (2,4 мл, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили при помощи метанола и выпаривали летучие вещества. Остаток растворяли в воде и обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси 1:1 этанол:вода с получением 0,08 г указанного в заголовке соединения (выход 33%) в виде желтого порошка.

Пример 1, способ 2: 2-[6-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ол.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, DMSO) 8,85 (br, s., 1H), 7,81 (d, J=5,83 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,83 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,05 (d, J=2,36 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=2,21, 8,83 Гц, 1H), 2,86 (s, 3H). Tr(METCR1416) = 2,91 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 298.

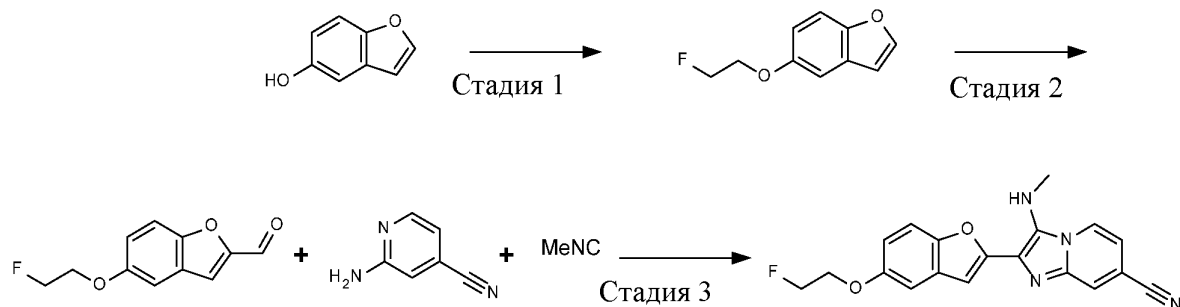
Следующие примеры получали согласно способу 2, описанному выше.

Таблица 2

При м.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ- МС
1		297,2 9	2-[6-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ол	Tr(METCR14 16) = 2,91 минут (ES ⁺) (M + H) ⁺ 298
2		337,3 7	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(METCR14 16) = 2,96 минут (ES ⁺) (M + H) ⁺ 338
3		297,2 9	2-[7-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ол	Tr(METCR14 16) = 2,69 минут (ES ⁺) (M + H) ⁺ 298
4		309,3 2	2-{3-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}-1-бензофуран-5-ол	Tr(METCR14 16) = 2,24 минут (ES ⁺) (M + H) ⁺ 310
5		304,3 1	2-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(METCR14 16) = 3,46 минут (ES ⁺) (M + H) ⁺ 305

Способ 3.

Схема способа 3



Стадия 1, способ 3: 5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран.

К перемешиваемому раствору 1-бензофуран-5-ола (275 мг, 2,05 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли 1-бром-2-фторэтан (306 мкл, 4,10 ммоль) и карбонат калия (567 мг, 4,10 ммоль) и смесь нагревали до температуры 60°C в течение 18 ч. Добавляли еще одну порцию 1-бром-2-фторэтана (150 мкл, 2,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 4 ч. Добавляли еще одну порцию карбоната калия (273 мг, 2,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Добавляли еще одну порцию карбоната калия (273 мг, 2,00 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 5 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и органические экстракты объединяли, сушили, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (FCC) (силикагель, 10-90% дихлорметан в гептане) с получением 343 мг указанного в заголовке соединения (выход 93%) в виде бесцветного масла. δ_{H} (500 МГц, ДМСО) 7,94 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,86-4,67 (m, 2H), 4,34-4,15 (m, 2H). $\text{Tr}(\text{METCR1278}) = 1,87$ мин (ES^+) ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 181.

Стадия 2, способ 3: 5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-карбоксальдегид.

К раствору 5-(2-фторэтокс)-1-бензофурана (250 мг, 1,39 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), охлажденному до температуры -78°C, по каплям добавляли 1,6М н-бутиллитий в гексанах (1,3 мл, 2,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 10 мин перед добавлением по каплям безводного N,N-диметилформамида (0,16 мл, 1,67 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры перед добавлением воды (5 мл), затем смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), сушили и концентрировали. Очистка при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% дихлорметана в гептане) дала 0,216 г указанного в заголовке соединения (выход 74%) в виде оранжево-желтого твердого вещества. δ_{H} ЯМР (500 МГц, DMSO) 9,83 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 4,89-4,60 (m, 2H), 4,44-4,07 (m, 2H). $\text{Tr}(\text{METCR1278}) = 1,73$ мин (ES^+) ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 209.

Стадия 3, способ 3: 2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

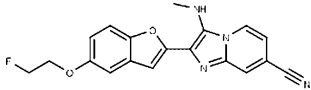
К раствору 5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-карбальдегида (150 мг, 0,72 ммоль) и 4-циано-2-аминопиридина (86 мг, 0,72 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли метилизоцианид (0,03 мл, 0,68 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (0,5 мл). Указанную смесь перемешивали в течение 5 дней, добавляли 1М раствор соляной кислоты (5 мл) и на ротормном испарителе осторожно удаляли метанол. Полученную смесь нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Очистка при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2% метанол в дихлорметане) и перекристаллизация из ацетонитрила, содержащего минимальное количество ДМСО, дала 30 мг указанного в заголовке соединения (выход 10%) в виде кристаллов ярко-оранжевого цвета.

Пример 1, способ 3: 2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (250 МГц, ДМСО) 8,41 (dd, J=0,88, 7,20 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=0,93, 1,50 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,93 Гц, 1H), 7,42 - 7,11 (m, 3H), 6,95 (dd, J=2,61, 8,91 Гц, 1H), 5,46 (q, J=5,40 Гц, 1H), 5,06 - 4,54 (m, 2H), 4,50 - 4,08 (m, 2H), 2,88 (d, J=5,44 Гц, 3H). $\text{Tr}(\text{MET-УВЭЖХ-AB-101}) = 3,11$ мин, (ES^+) ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 351.

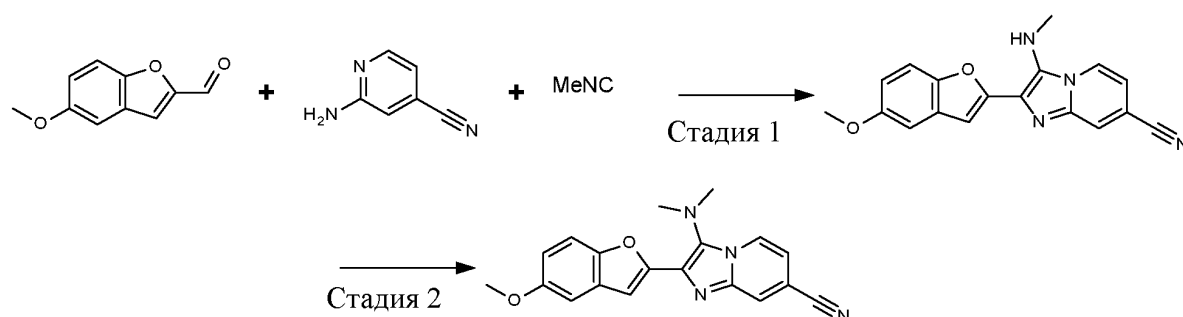
Следующий пример получали согласно способу 3, описанному выше.

Таблица 3

Прим	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		350,3 5	2-[5-(2-фторэтокси)-1-бензофуран-2-ил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,11 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 351

Способ 4.

Схема способа 4



Стадия 1, способ 4: 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

5-Метокси-1-бензофуран-2-карбальдегид (300 мг, 1,70 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (203 мг, 1,70 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). Добавляли уксусную кислоту (1 мл) и метилизоцианид (76 мкл, 1,70 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 дня указанную реакционную смесь фильтровали, желтый осадок промывали метанолом (3×10 мл) и сушили в вакууме с получением 256 мг указанного в заголовке соединения (выход 46%) в виде порошка оранжевого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,41 (d, J=7,15 Гц, 1H), 8,22 (br, s, 1H), 7,54 (d, J=8,89 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J=2,56 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=1,56, 7,15 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=2,61, 8,89 Гц, 1H), 5,43 (q, J=5,44 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,89 (d, J=5,46 Гц, 3H). Tr(METCR1278) = 1,94 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 319.

Стадия 2, способ 4: 3-(диметиламино)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

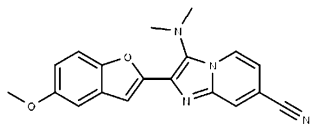
2-(5-Метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил (98%, 30 мг, 0,09 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) и обрабатывали гидридом натрия (60% в минеральном масле, 6 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем обрабатывали метилиодидом (50 мкл раствора, содержащего 60 мкл метилиодида в 500 мкл N,N-диметилформамида, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили добавлением воды (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×3 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (1 мл) и насыщенным соевым раствором (1 мл), затем сушили, фильтровали и концентрировали. Очистка при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода-0,1% муравьиная кислота) дала 8 мг указанного в заголовке соединения (выход 25%) в виде порошка оранжевого цвета.

Пример 1, способ 4: 3-(диметиламино)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,44 (dd, J=0,73, 7,10 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,90 Гц, 1H), 7,29 (d, J=0,59 Гц, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 6,94 (dd, J=2,62, 8,91 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,94 (s, 6H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,63 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 333.

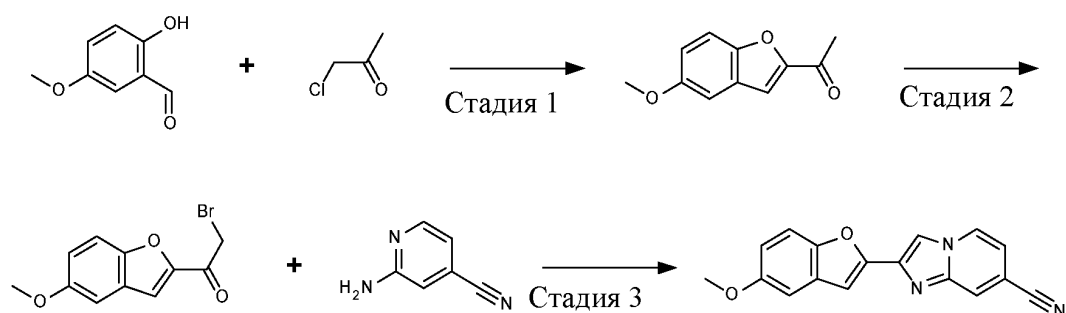
Следующий пример получали согласно способу 4, описанному выше.

Таблица 4

Прим	Структура	Мол. Масс а	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		332,36	3-(диметиламино)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,63 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 333

Способ 5.

Схема способа 5



Стадия 1, способ 5: 1-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)этан-1-он.

2-Гидрокси-5-метоксибензальдегид (8,26 мл, 65,7 ммоль) по каплям добавляли к суспензии карбоната калия (10,9 г, 78,9 ммоль) в ацетоне (200 мл). 1-хлорпропан-2-он (6,03 мл, 75,6 ммоль) по каплям добавляли в течение 5 мин и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством ацетона (2×30 мл) и фильтрат концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25-50% этилацетат в гептане) получали 11,6 г указанного в заголовке соединения (выход 90%) в виде порошка желтого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 7,78 (d, J=0,71 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,07 Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,61 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=2,66, 9,06 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,75 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 191.

Стадия 2, способ 5: 2-бром-1-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)этан-1-он.

1-(5-Метокси-1-бензофуран-2-ил)этан-1-он (50 мг, 0,25 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и охлаждали до температуры 0°C. N,N,N-триметиланилин трибромид (95 мг, 0,25 ммоль) добавляли порциями в течение 2 мин, смесь перемешивали в течение 1 ч и медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (5 мл). Указанную смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили, фильтровали и концентрировали с получением 52 мг указанного в заголовке соединения (выход 62%) в виде смолистого вещества желтого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,03 -7,93 (m, 1H), 7,65 (d, J=9,09 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,60 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=2,66, 9,08 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,92 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 269/271, 81%.

Стадия 3, способ 5: 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

2-Бром-1-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)этан-1-он (48 мг, 0,18 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (21 мг, 0,18 ммоль) растворяли в ацетоне (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную реакционную смесь концентрировали и остаток суспендировали в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия. Осадок собирали при помощи фильтрования и сушили в вакууме. Неочищенный продукт растирали в ацетонитрил:ДМСО 2:1 (1 мл) и собирали при помощи фильтрования. Твердое вещество промывали водой (1 мл) и сушили в вакууме с получением 6 мг указанного в заголовке соединения (выход 12%) в виде порошка почти белого цвета.

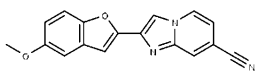
Пример 1, способ 5: 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,74 (d, J=6,96 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,88 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,00 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,38 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=2,48, 8,92 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H).

Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,06 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 290.

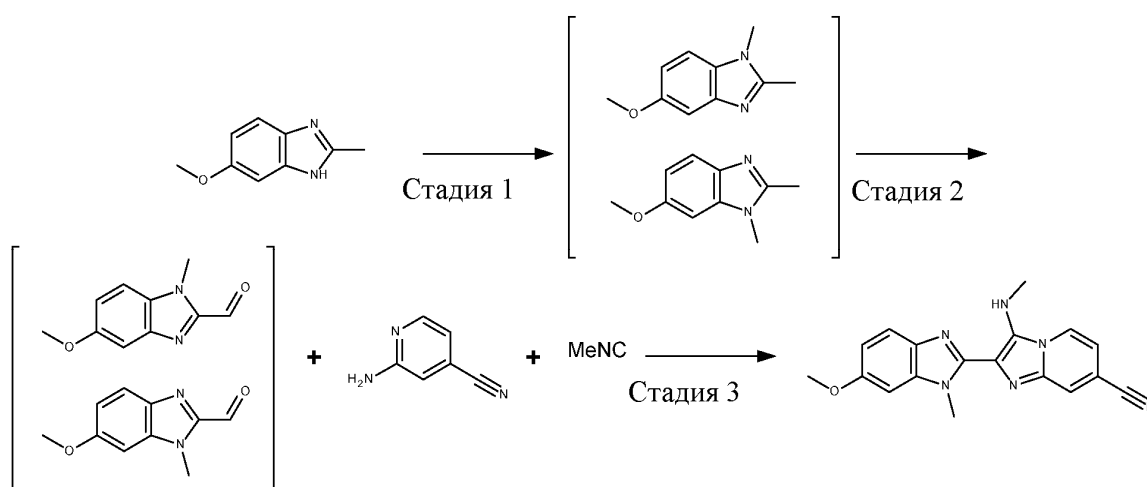
Следующий пример получали согласно способу 5, описанному выше.

Таблица 5

Прим	Структура	Мол. Масс а	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		289,29	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,06 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 290

Способ 6.

Схема способа 6



Стадия 1, способ 6: 5-метокси-1,2-диметил-1H-1,3-бензодиазол и 6-метокси-1,2-диметил-1H-1,3-бензодиазол.

5-Метокси-2-метил-1H-1,3-бензодиазол (500 мг, 3,08 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Раствор обрабатывали гидридом натрия (60% в минеральном масле, 185 мг, 4,62 ммоль) и перемешивали при температуре 0°C в течение 20 мин. Добавляли метилиодид (191 мкл, 3,08 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Указанную реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане, затем 10% метанол в дихлорметане) получали 212 мг смеси 1:1 указанных в заголовке соединений (выход 40%) в виде порошка коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 7,55 (d, J=8,72 Гц, 1H), 7,19 (d, J=2,33 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,73 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=2,37, 8,73 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=2,39, 8,72 Гц, 1H), 6,75 (d, J=2,33 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 0,77 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 177.

Стадия 2, способ 6: 5-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид и 6-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-карбальдегид.

Смесь 1:1 5-метокси-1,2-диметил-1H-1,3-бензодиазола и 6-метокси-1,2-диметил-1H-1,3-бензодиазола (212 мг, 1,20 ммоль) и диоксид селена (167 мг, 1,50 ммоль) суспендировали в диоксане (10 мл) в герметично закрытой пробирке и нагревали до температуры 110°C в течение 3 ч. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя диоксаном до бесцветного фильтрата. Фильтрат концентрировали с получением смеси 1:1 указанных в заголовке соединений (186 мг, выход 81%) в виде порошка коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,98 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,97 Гц, 1H), 7,67 (d, J=9,02 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,34 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,35 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=2,40, 9,02 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=2,41, 8,97 Гц, 1H), 4,08 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,00 мин (ES⁺) (M + H₃O)⁺ 209.

Стадия 3, способ 6: 2-(6-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

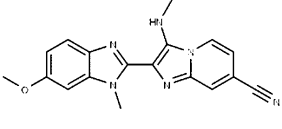
Смесь 1:1 5-метокси-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-карбальдегида и 6-метокси-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-карбальдегида (186 мг, 0,98 ммоль), 2-аминоизоникотинитрил (116 мг, 0,98 ммоль) и скандия трифлат (24 мг, 0,05 ммоль) растворяли в трифторэтанол (3 мл). Добавляли метилизоцианид (44 мкл, 0,98 ммоль) и смесь нагревали до температуры 160°C при микроволновом облучении в течение 10 мин. Указанную реакционную смесь гасили 1М раствором соляной кислоты (2 мл) и концентрировали. Остаток водной суспензии нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (до прекращения выделения газа) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в циклогексане) получали смесь двух региоизомеров. Очистка при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода-0,1% муравьиная кислота) дала 16 мг указанного в заголовке соединения (выход 25%) в виде порошка оранжевого цвета.

Пример 1, способ 6: 2-(6-метокси-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,47 (d, J=7,23 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,74 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,29 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,57, 7,21 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=2,37, 8,74 Гц, 1H), 6,74 (d, J=5,77 Гц, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,98 (d, J=5,79 Гц, 3H). T_r(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,05 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 333.

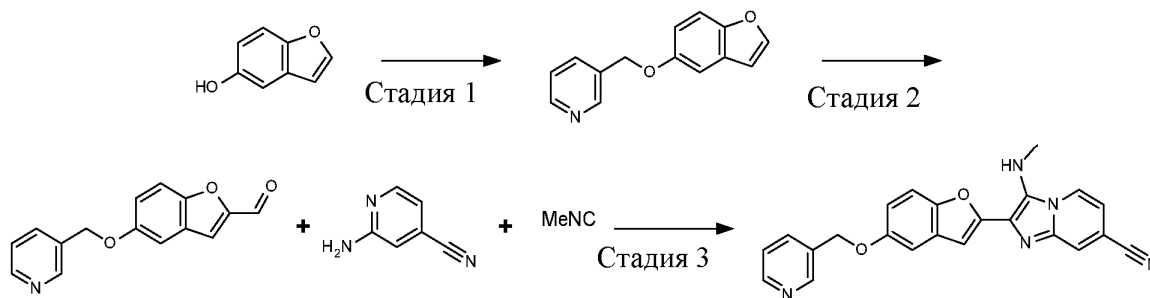
Следующий пример получали согласно способу 6, описанному выше.

Таблица 6

Прим	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		332,36	2-(6-метокси-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	T _r (МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,05 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 333

Способ 7.

Схема способа 7



Стадия 1, способ 7: 3-[(1-бензофуран-5-илокси)метил]пиридин.

Раствор 1-бензофуран-5-ола в безводном N,N-диметилформамиде (2 мл) по каплям добавляли в течение 5 мин к суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 168 мг, 4,21 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (2 мл) при температуре 0°C. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 мин перед добавлением раствора 3-(бромметил)пиридин гидробромида (469 мг, 1,85 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением 376 мг указанного в заголовке соединения (выход 99%) в виде твердого вещества коричневого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,71 (d, J=1,76 Гц, 1H), 8,59 (dd, J=1,47, 4,83 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,14 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,91 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=4,85, 7,79 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,56 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=2,58, 8,91 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=0,69, 2,06 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H). T_r(МЕТСР1278) = 1,39 минут (ES⁺) (M + H)⁺ 226.

Стадия 2, способ 7: 5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-карбальдегид.

3-[(1-Бензофуран-5-илокси)метил]пиридин (370 мг, 1,64 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (8 мл) в атмосфере азота и охлаждали до температуры -78°C. 1,6М раствор н-бутиллития в гексанах (1,54 мл, 2,46 ммоль) по каплям добавляли в течение 5 мин и раствор перемешивали в течение 30

мин. Затем добавляли безводный N,N-диметилформаид (318 мкл, 4,11 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 часов. Указанную реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (3×10 мл), затем сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане) получали 52 мг указанного в заголовке соединения (выход 13%) в виде порошка белого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,83 (s, 1H), 8,71 (d, J=1,74 Гц, 1H), 8,56 (dd, J=1,54, 4,79 Гц, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J=9,09 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,58 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=4,80, 7,47 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=2,65, 9,08 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H). Tr(METCR1278) = 1,29 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 254.

Стадия 3, способ 7: 3-(метиламино)-2-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

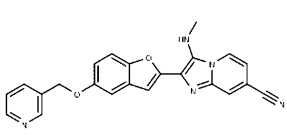
5-(Пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-карбальдегид (50 мг, 0,20 ммоль) и 2-аминоизоникотинонитрил (24 мг, 0,20 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и метилизоцианид (9 мкл, 0,20 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную реакционную смесь гасили 1М раствором соляной кислоты (2 мл) и концентрировали. Образовывался осадок, который собирали при помощи фильтрования. Твердое вещество промывали метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл) и сушили в вакууме. Этот порошок затем распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Указанную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением 8 мг указанного в заголовке соединения (выход 10%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 7: 3-(метиламино)-2-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,71 (d, J=1,71 Гц, 1H), 8,55 (dd, J=1,53, 4,79 Гц, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,89 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,89 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=4,80, 7,63 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,55 Гц, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,18 (dd, J=1,57, 7,15 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=2,60, 8,89 Гц, 1H), 5,44 (q, J=5,44 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,89 (d, J=5,46 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,23 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 396.

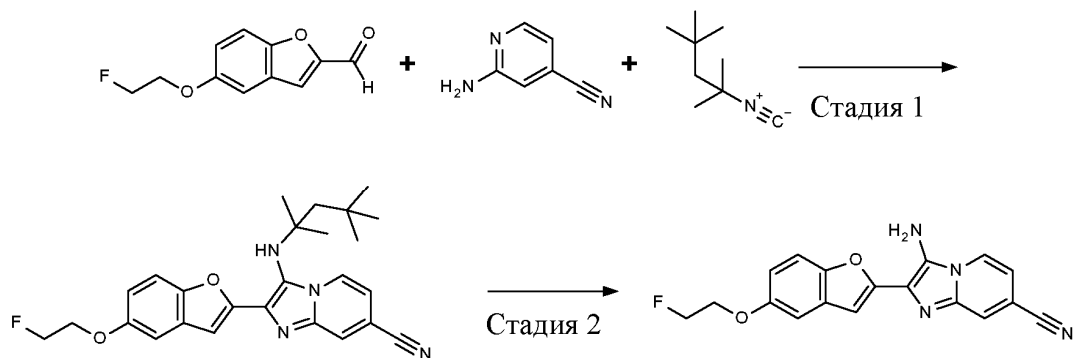
Следующий пример получали согласно способу 7, описанному выше.

Таблица 7

Прим	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		395,4 1	3-(метиламино)-2-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,23 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 396

Способ 8.

Схема способа 8



Стадия 1, способ 8: 2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]-3-[(2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

Получали в соответствии со способом 3 с применением 2,4,4-триметилпентан-2-ил изоцианида. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,77 (dt, J=48,0, 3,7 Гц, 2H), 4,65 (s, 1H),

4,35-4,18 (m, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,06 (s, 9H), 1,05 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 2,58 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 449, 86%.

Стадия 2, способ 8: 3-амино-2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

2-[5-(2-Фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]-3-[(2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил (86%, 1,50 г, 2,88 ммоль) растворяли в 4М растворе соляной кислоты в диоксане (10 мл) с мгновенным образованием желтого осадка.

Добавляли воду (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин твердое вещество распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1:1, примерно 100 мл) и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (3×50 мл) и затем дихлорметаном (3×50 мл). Водный слой фильтровали (бумага GF/F), промывают метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл) и сушили в вакууме с получением 264 мг указанного в заголовке соединения (выход 28%) в виде порошка желто-оранжевого цвета.

Пример 1, способ 8: 3-амино-2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,34 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (dd, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,85 - 4,70 (m, 2H), 4,34 - 4,22 (m, 2H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,78 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 337.

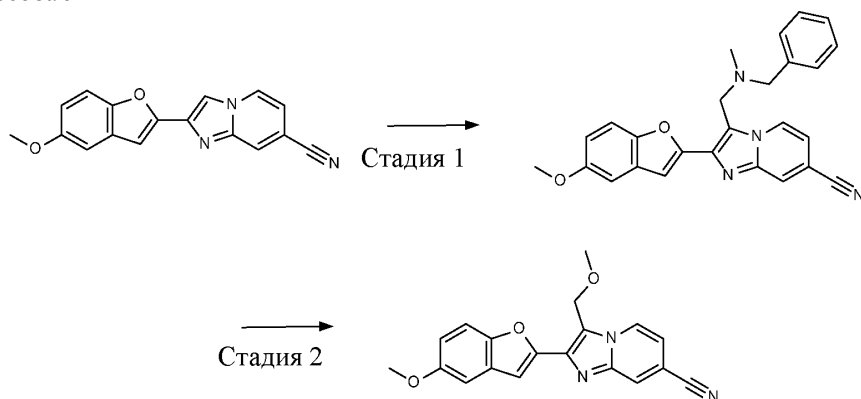
Следующие примеры получали согласно способу 8, описанному выше.

Таблица 8

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		336,32	3-амино-2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,78 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 337
2		304,30	3-амино-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,75 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 305

Способ 9.

Схема способа 9



Стадия 1, способ 9: 3-[[бензил(метил)амино]метил]-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-

а]пиридин-7-карбонитрил.

2-(5-Метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил (полученный в соответствии со способом 5, 50 мг, 0,17 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (2 мл) и обрабатывали 37% водным раствором формальдегида (13 мкл, 0,17 ммоль). Добавляли N-метилбензиламин (22 мкл, 0,17 ммоль) и смесь нагревали до температуры 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Раствор экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Указанный материал растворяли в ацетонитрил:ДМСО 2:1 (2 мл); при отстаивании образовывался осадок. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования, промывали метил-трет-бутиловым эфиром (2×5 мл) и сушили в вакууме с получением 20 мг указанного в заголовке соединения (выход 27%) в виде порошка желтого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,64 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (dd, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 7,30-7,17 (m, 6H), 6,96 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,12 (s, 3H). T_r(METCR1278) = 1,60 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 423.

Стадия 2, способ 9: 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

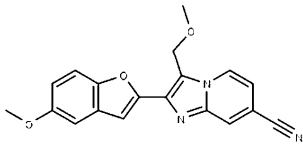
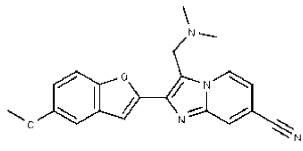
3-[[Бензил(метил)амино]метил]-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил (20 мг, 0,05 ммоль) суспендировали в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) и обрабатывали 1-хлорэтил-хлорформатом (20 мкл, 0,19 ммоль). Указанную смесь нагревали до температуры 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и затем остаток растворяли в метаноле (5 мл). Раствор нагревали до температуры 50°C в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением желтого порошка. Указанный порошок растворяли в метаноле (1 мл) и продукт осаждали при помощи одной капли воды. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл), затем сушили в вакууме с получением 7 мг указанного в заголовке соединения (выход 44%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 9: 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,70 - 8,57 (m, 1H), 8,50 - 8,35 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (dd, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,36 (s, 3H). T_r(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,26 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 334.

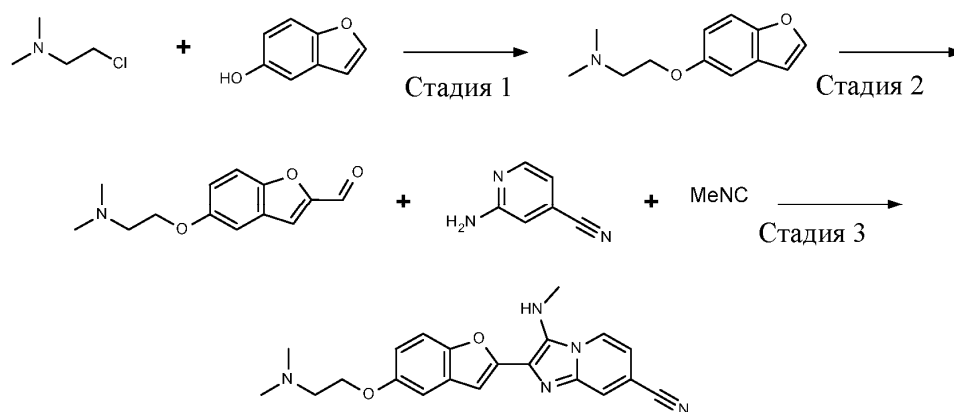
Следующие примеры получали согласно способу 9, описанному выше.

Таблица 9

При м.	Структура	Мол. Масс а	Название по IUPAC	Данные ЖХ- МС
1		333,3 4	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	T _r (MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,26 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 334
2		346,3 8	3-[(диметиламино)метил]-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	T _r (MET-УВЭЖХ-AB-101) = 1,65 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 347

Способ 10

Схема способа 10



Стадия 1, способ 10: [2-(1-бензофуран-5-илокси)этил]диметиламин.

1-Бензофуран-5-ол (100 мг, 0,75 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) и обрабатывали карбонатом калия (309 мг, 2,24 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметиламина гидрохлоридом (107 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем нагревали при температуре 60°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием сильной катионообменной колонки (SCX) с получением 67 мг указанного в заголовке соединения (выход 44%) в виде масла оранжевого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, хлороформ) 7,59 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 4,10 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,76 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,36 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 0,91 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 206.

Стадия 2, способ 10: 5-[2-(диметиламино)этокс]-1-бензофуран-2-карбальдегид [2-(1-бензофуран-5-илокси)этил]диметиламин (65 мг, 0,32 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (3 мл) в атмосфере азота и охлаждали до температуры -78°C. 1,6М раствор н-бутиллития в гексане (300 мкл, 0,48 ммоль) по каплям добавляли в течение 2 мин и раствор перемешивали при температуре -78°C в течение 10 мин. Образовывался светло-желтый осадок. Добавляли N,N-диметилформамид (50 мкл, 0,63 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением 67 мг указанного в заголовке соединения (выход 46%) в виде масла желтого цвета. Tr(METCR1278) = 0,98 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 234.

Стадия 3, способ 10: 2-{5-[2-(диметиламино)этокс]-1-бензофуран-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

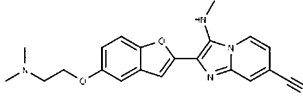
5-[2-(Диметиламино)этокс]-1-бензофуран-2-карбальдегид (65 мг, 0,14 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (17 мг, 0,14 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и метилизоцианид (7 мкл, 0,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Указанную реакционную смесь гасили 1М раствором соляной кислоты (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Органические растворители удаляли в вакууме и водную фазу нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Указанный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Очистка при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода-0,1% муравьиная кислота), а затем при помощи сильной катионообменной колонки (SCX) дала 5 мг указанного в заголовке соединения (выход 9%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 10: 2-{5-[2-(диметиламино)этокс]-1-бензофуран-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,44 (q, J=5,5 Гц, 1H), 4,09 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,88 (d, J=5,5 Гц, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,24 (s, 6H). Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 1,69 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 376.

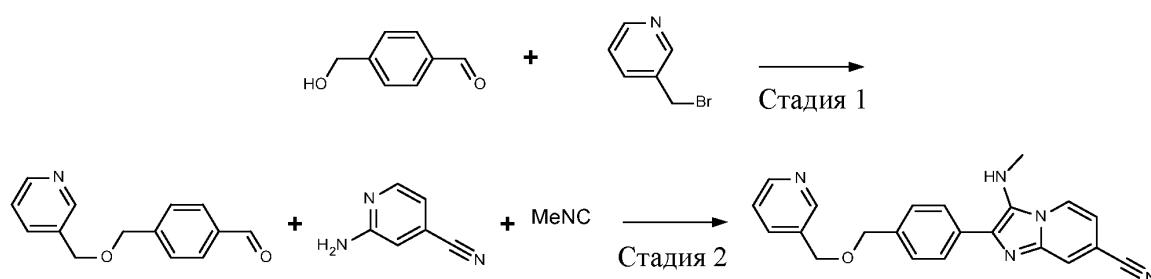
Следующий пример получали согласно способу 10, описанному выше.

Таблица 10

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		375,42	2-{5-[2-(диметиламино)этокси]-1-бензофуран-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,69 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 376
			а]пиридин-7-карбонитрил	

Способ 11.

Схема способа 11



Стадия 1, способ 11: 4-[(пиридин-3-илметокси)метил]бензальдегид.

4-(Гидроксиметил)бензальдегид (100 мг, 0,72 ммоль) и 3-(бромметил)пиридина гидрохлорид (182 мг, 0,72 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли раствор гидроксида калия (404 мг, 7,2 ммоль) в воде (2 мл) с последующим добавлением хлорида трибутиламония (20 мг, 0,07 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Дихлорметановый слой сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением 52 мг указанного в заголовке соединения (выход 31%) в виде бесцветного масла. δ_{H} ЯМР (500 МГц, хлороформ) 10,02 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 1H), 8,59 - 8,53 (m, 1H), 7,88 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32 (dd, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,62 (s, 2H). Tr(METCR1278) = 1,09 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 228.

Стадия 2, способ 11: 3-(метиламино)-2-{4-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил.

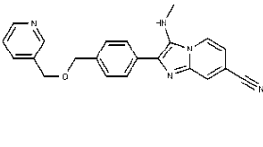
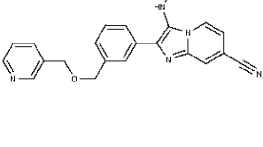
4-[(Пиридин-3-ил-метокси)метил]бензальдегид (50 мг, 0,22 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (26 мг, 0,22 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и метилизоцианид (12 мкл, 0,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Указанную реакционную смесь гасили 1М раствором соляной кислоты (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Органические растворители удаляли в вакууме и водный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Указанный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода-0,2% гидроксид аммония) получали 28 мг указанного в заголовке соединения (выход 34%) в виде стекла желтого цвета.

Пример 1, способ 11: 3-(метиламино)-2-{4-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,59 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,41 (dd, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 5,13 (q, J=5,4 Гц, 1H), 4,61 (s, 4H), 2,72 (d, J=5,4 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,65 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 370.

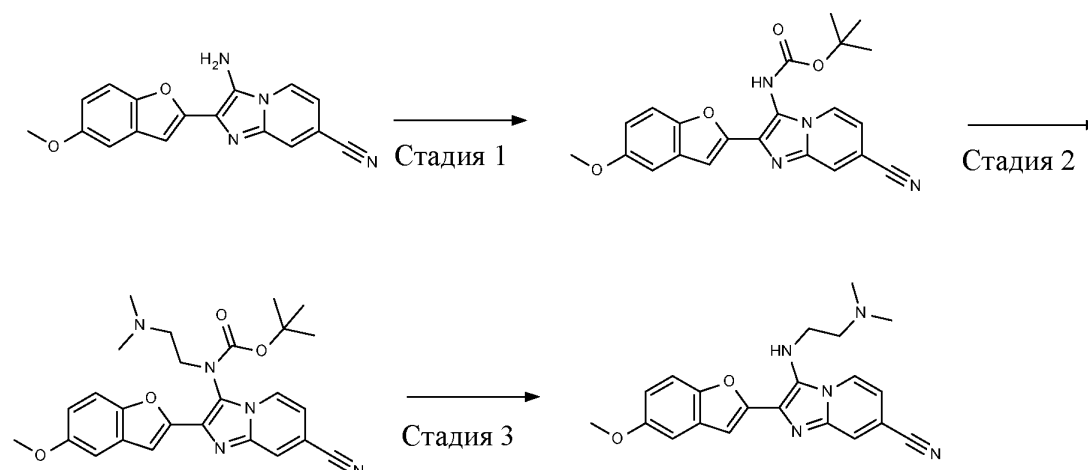
Следующие примеры получали согласно способу 11, описанному выше.

Таблица 11

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		369,42	3-(метиламино)-2-{4-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,65 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 370
2		369,42	3-(метиламино)-2-{3-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,72 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 370

Способ 12.

Схема способа 12



Стадия 1, способ 12: трет-бутил N-[7-циано-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбамат.

3-Амино-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил гидрохлорид (полученный в соответствии со способом 8, 800 мг, 2,21 ммоль) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли триэтиламин (308 мкл, 2,21 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonат (963 мг, 4,41 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (27 мг, 0,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством триэтиламина (308 мкл, 2,21 ммоль) и ди-трет-бутилдикarbonата (963 мг, 4,41 ммоль) и нагревали в течение 22 ч. Добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикarbonата (963 мг, 4,41 ммоль) и смесь нагревали в течение 68 ч. Добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикarbonата (963 мг, 4,41 ммоль) и N,N-диметиламинопиридина (50 мг) и смесь нагревали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикarbonата (963 мг, 4,41 ммоль) и смесь нагревали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем растворяли в ацетонитриле (20 мл) и обрабатывали иодидом лития (590 мг, 4,41 ммоль), нагревали до температуры 70°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане) получали 399 мг указанного в заголовке соединения (выход 33%) в виде порошка оранжевого цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, DMSO) 9,15 (s, 1H), 8,27 (dd, J=8,3, 1,3 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 6,96 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 2,00 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 405, 78%.

Стадия 2, способ 12: трет-бутил N-[7-циано-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]карбамат.

трет-Бутил N-[7-циано-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбамат (207

мг, 0,51 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл). Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 51 мг, 1,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 2-хлор-N,N-диметилэтанамин гидрохлорид (73 мг, 0,51 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% в минеральном масле, 51 мг, 1,3 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилэтанамин гидрохлорида (73 мг, 0,51 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% в минеральном масле, 51 мг, 1,3 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилэтанамин гидрохлорида (73 мг, 0,51 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Указанную реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (5×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат, затем 5-10% метанол в этилацетате) получали 25 мг указанного в заголовке соединения (выход 9%) в виде масла оранжевого цвета. Tr(METCR1278) = 1,59 минут (ES⁺) (M + H)⁺ 476, 83%.

Стадия 3, способ 12: 3-{{2-(диметиламино)этил}амино}-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

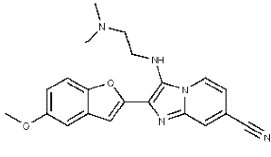
трет-Бутил-N-[7-циано-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]карбамат (25 мг, 0,04 ммоль) растворяли в 4М растворе соляной кислоты в диоксане (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли еще 4М раствор соляной кислоты в диоксане (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и повторно обрабатывали 4М раствором соляной кислоты в диоксане (1 мл) и воде (0,3 мл). Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода-0,2% гидроксид аммония) с получением 6 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 12: 3-{{2-(диметиламино)этил}амино}-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,53 - 8,41 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,32 - 7,25(m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 6,92 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,38 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,22 (q, J=6,1 Гц, 2H), 2,42 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,15 (s, 6H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,71 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 376.

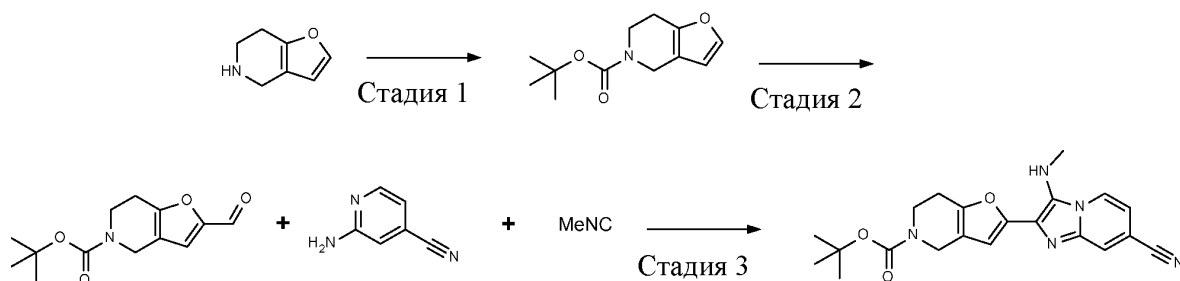
Следующий пример получали согласно способу 12, описанному выше.

Таблица 12

Прим	Структура	Молярная масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		375,42	3-{{2-(диметиламино)этил}амино}-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,71 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 376

Способ 13.

Схема способа 13



Стадия 1, способ 13: трет-бутил 4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат 4,5,6,7-тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридин (425 мг, 3,45 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (753 мг, 3,45 ммоль) и полученную смесь перемешивали, выдерживали для нагрева до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 801 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде сиропа оранжевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 7,29 (s, 1H), 6,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 1,99 мин, (ES⁺) (M-Вос+H)⁺ 124.

Стадия 2, способ 13: трет-Бутил 2-формил-4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат.

трет-Бутил 4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат (50 мг, 0,22 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (3 мл) в атмосфере азота и охлаждали до температуры -78°C . 1,5М раствор н-бутиллития в пентане (0,30 мл, 0,45 ммоль) по каплям добавляли в течение 2 мин, раствор перемешивали при температуре -78°C в течение 15 мин. Добавляли безводный N,N-диметилформамид (52 мкл, 0,67 ммоль) и смесь перемешивали при температуре -78°C . Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25% этилацетат в гептане) получали 26 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%) в виде бесцветного масла. δ_{H} ЯМР (500 МГц, хлороформ) 9,53 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,40 (br, s, 2H), 3,76 (br, s, 2H), 2,80 (br, s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 3, способ 13: трет-бутил 2-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат.

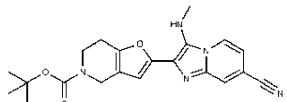
трет-Бутил 2-формил-4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат (26 мг, 0,1 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (10 мг, 0,08 ммоль) растворяли в метаноле (1 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и метилизоцианид (10 мкл, 0,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Указанную реакционную смесь гасили 1М раствором соляной кислоты (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органические растворители удаляли в вакууме и водный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Указанный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода-0,1% муравьиная кислота) с получением 6 мг указанного в заголовке соединения (выход 18%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 13: трет-бутил 2-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,38 - 8,29 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,15 (dd, $J=7,1, 1,6$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,13 (q, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,70 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,78 (d, $J=5,5$ Гц, 3H), 2,75 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,43 (s, 9H). Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,29 мин, (ES^+) (M + H)⁺ 394.

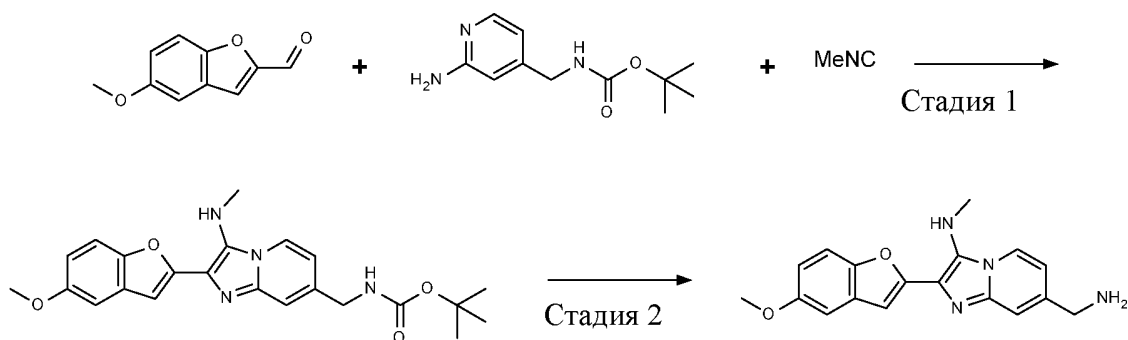
Следующий пример получали согласно способу 13, описанному выше.

Таблица 13

Прим	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		393,44	трет-бутил 2-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,29 минут, (ES^+) (M + H) ⁺ 394

Способ 14.

Схема способа 14



Стадия 1, способ 14: трет-бутил N-{2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил}метил}карбамат.

5-Метокси-1-бензофуран-2-карбальдегид (200 мг, 1,13 ммоль) и трет-бутил-N-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]карбамат (253 мг, 1,14 ммоль) суспендировали в метаноле (5 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и метилизоцианид (59 мкл, 1,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной тем-

пературе в течение 18 ч. Указанную реакционную смесь гасили 1М раствором соляной кислоты (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Органические растворители удаляли в вакууме и водный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Указанный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25-100% этилацетат в гептане) получали 153 мг указанного в заголовке соединения (выход 31%) в виде порошка желтого цвета. Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,38 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 423, 92%.

Стадия 2, способ 14: 7-(аминометил)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин.

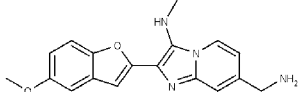
трет-Бутил-N-{[2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]метил}карбамат (159 мг, 0,35 ммоль) растворяли в 4М растворе соляной кислоты в диоксане (2 мл) и обрабатывали водой (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем указанную реакционную смесь концентрировали, остаток дважды повторно суспендировали в метил-трет-бутиловом эфире (10 мл) и концентрировали. Очистка при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода) с последующей сильной катионообменной хроматографией дала 9,9 мг указанного в заголовке соединения (выход 11%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

Пример 1, способ 14: 7-(аминометил)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,19 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (dd, J=7,1, 1,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,93 (q, J=5,5 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,81 (d, J=5,5 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 1,32 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 323.

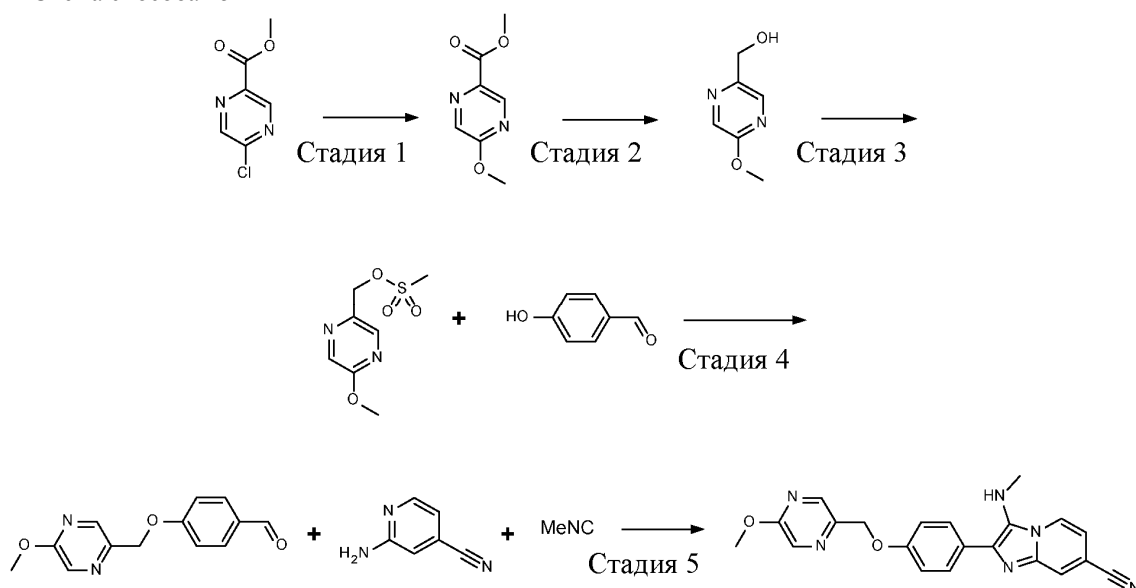
Следующий пример получали согласно способу 14, описанному выше.

Таблица 14

Прим	Структура	Молярная масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		322,36	7-(аминометил)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 1,32 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 323

Способ 15.

Схема способа 15



Стадия 1, способ 15: метил 5-метоксипиразин-2-карбоксилат.

Метил 5-хлорпиразин-2-карбоксилат (2 г, 11,6 ммоль) растворяли в 0,5М растворе метоксида натрия в метаноле (27,8 мл, 13,9 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали с обратным холодильником в

течение 15 мин. Затем смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты, сушили, фильтровали и концентрировали с получением 1,68 г указанного в заголовке соединения (выход 79%) в виде порошка белого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,88 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,28 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,23 мин (ES^+) (M + H)⁺ 169.

Стадия 2, способ 15: (5-метоксипиразин-2-ил)метанол.

Боргидрид натрия (12,2 г, 323 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 5-метоксипиразин-2-карбоксилата (18,1 г, 108 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) в атмосфере азота. Указанную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 мин, после чего медленно добавляли метанол (40 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Затем смесь гасили при помощи воды (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и концентрировали с получением 9,33 г указанного в заголовке соединения (выход 62%) в виде порошка светло-желтого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,28 - 8,16 (m, 2H), 5,41 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,54 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 0,74 мин (ES^+) (M + H)⁺ 141.

Стадия 3, способ 15: (5-метоксипиразин-2-ил)метил метансульфонат.

(5-Метоксипиразин-2-ил)метанол (73 мг, 0,52 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) в атмосфере азота. Добавляли триэтиламин (0,08 мл, 0,73 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (42 мкл, 0,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали с получением 59 мг указанного в заголовке соединения (выход 52%) в виде порошка светло-желтого цвета. Tr(METCR1278) = 1,25 мин (ES^+) (M + H)⁺ 219.

Стадия 4, способ 15: 4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]бензальдегид.

Суспензию 4-гидроксibenзальдегида (104 мг, 0,85 ммоль), карбоната калия (236 мг, 1,71 ммоль) и (5-метоксипиразин-2-ил)метил метансульфоната (73%, 255 мг, 0,85 ммоль) в ацетоне (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 6-50% этилацетат в гептане) получали 101 мг указанного в заголовке соединения (выход 48%) в виде порошка белого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,90 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95-7,72 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,71 мин (ES^+) (M + H)⁺ 245.

Стадия 5, способ 15: 2-{4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил.

4-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]бензальдегид (101 мг, 0,41 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (49 мг, 0,41 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и метилизоцианид (22 мкл, 0,41 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч указанную реакционную смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали метил-трет-бутиловым эфиром (2×5 мл). Сушка в вакууме дала 55 мг указанного в заголовке соединения (выход 33%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 15: 2-{4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,42 - 8,38 (m, 2H), 8,35 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,05 (q, J=5,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,71 (d, J=5,4 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,67 минут, (ES^+) (M + H)⁺ 387.

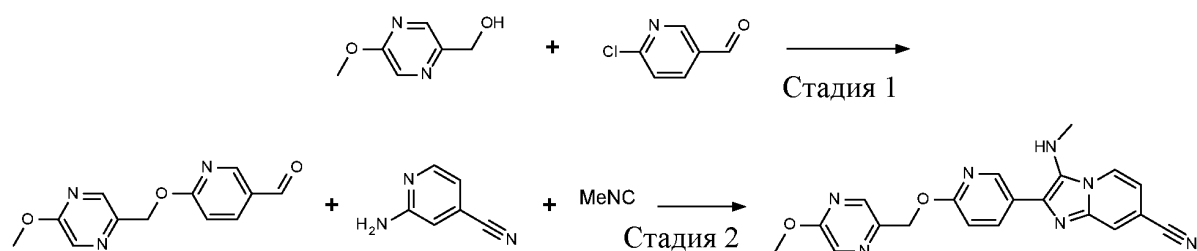
Следующий пример получали согласно способу 15, описанному выше.

Таблица 15

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		386,4 1	2-{4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,67 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 387
2		386,4 1	2-{3-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,86 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 387
3		387,3 9	2-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,98 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 388

Способ 16.

Схема способа 16



Стадия 1, способ 16: 6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-карбальдегид.

(5-Метоксипиразин-2-ил)метанол (полученный в соответствии со способом 15, 200 мг, 1,43 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли трет-бутоксид калия (88 мг, 0,78 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 6-хлорпиридин-3-карбальдегид (202 мг, 1,43 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Указанную суспензию экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×10 мл) и насыщенным солевым раствором (2×10 мл), затем сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане) получали 42 мг указанного в заголовке соединения (выход 10%) в виде порошка белого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,97 (s, 1H), 8,78 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,65 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 246, 81%.

Стадия 2, способ 16: 2-{6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

6-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-карбальдегид (42 мг, 0,17 ммоль) и 2-амино-изоникотинитрил (20 мг, 0,17 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и метилизоцианид (13 мкл, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Указанную реакционную смесь гасили 1М раствором соляной кислоты (2 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение 20 мин. Органические растворители удаляли в вакууме и водный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Указанный раствор экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода-0,2% гидроксид аммония) получали 15 мг указанного в заголовке соединения (выход 21%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 16: 2-{6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,84 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,42 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,19 (dd, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,13 (q, J=5,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,72 (d, J=5,4 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,78 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 388.

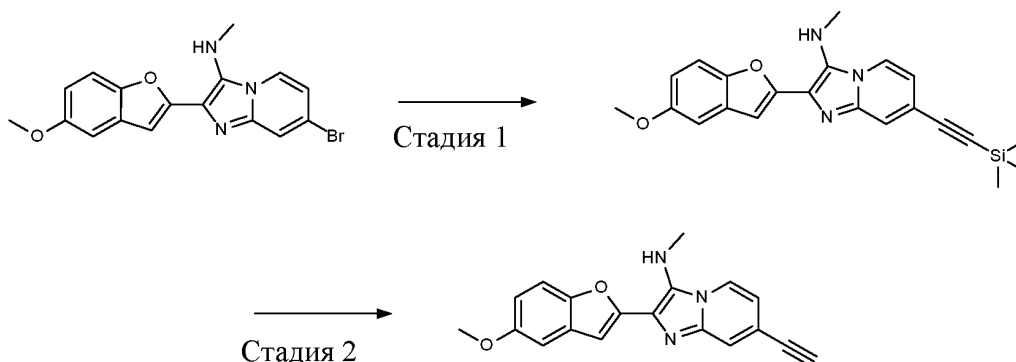
Следующие примеры получали согласно способу 16, описанному выше.

Таблица 16

Прим	Структура	Молярная масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		387,39	2-{6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,78 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 388
2		387,40	2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]пиразин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,76 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 388

Способ 17.

Схема способа 17



Стадия 1, способ 17: 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин.

7-Бром-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин (150 мг, 0,4 ммоль, полученный в соответствии со способом 1), триметилсилацетилен (69 мкл, 0,48 ммоль), иодид меди (I) (8 мг, 0,04 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (14 мг, 0,02 ммоль) растворя-

ли в безводном диоксане (5 мл) в пробирке для проведения реакций под давлением. Сосуд герметизировали и смесь нагревали до температуры 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), затем сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 6-50% этилацетат в гептане) получали 87 мг указанного в заголовке соединения (выход 55%) в виде порошка желтого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,24 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 5,18 (q, J=5,4 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,84 (d, J=5,5 Гц, 3H), 0,26 (s, 9H). Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,98 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 390.

Стадия 2, способ 17: 7-этинил-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин.

2-(5-Метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин (77 мг, 0,2 ммоль) растворяли в этаноле (3 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли карбонат калия (44 мг, 0,32 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1,5 ч. Смесь распределяли между этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили, фильтровали и концентрировали с получением порошка оранжевого цвета (47 мг). Порошок растирали в кипящем 2:1 ацетонитрил:ДМСО и фильтровали. Собранное твердое вещество очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25% этилацетат в гептане) с получением 7 мг указанного в заголовке соединения (выход 12%) в виде порошка оранжевого цвета.

Пример 1, способ 17: 7-этинил-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,26 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,15 (q, J=5,5 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,84 (d, J=5,5 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,7 минут, (ES⁺) (M + H)⁺ 318.

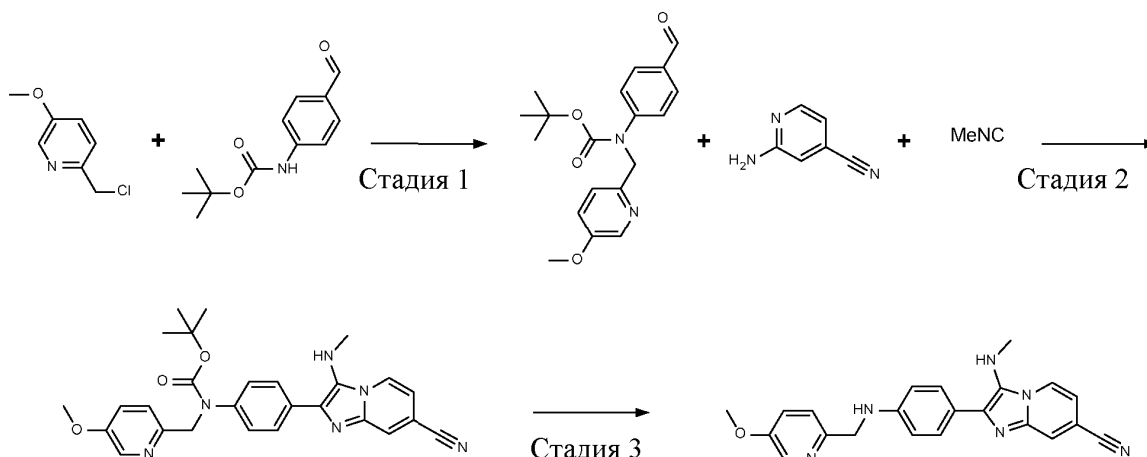
Следующие примеры получали согласно способу 17, описанному выше.

Таблица 17

Прим	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		317,3 4	7-этинил-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,7 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 318
2		389,5 2	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,98 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 390

Способ 18.

Схема способа 18



Стадия 1, способ 18: трет-бутил N-(4-формилфенил)-N-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамат.

трет-Бутил N-(4-формилфенил)карбамат (200 мг, 1,8 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина гидрохлорид (175 мг, 0,90 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли йодид калия (15 мг, 0,09 ммоль) и гидрид натрия (60% в минеральном масле, 108 мг, 2,71 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл). Указанный раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (3×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 6-65% этилацетат в гептане) получали 74 мг указанного в заголовке соединения (выход 24%) в виде бесцветного масла. δ_{H} ЯМР (500 МГц, хлороформ) 9,93 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,90 - 7,71 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,6, 2,9 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 1,87 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 343.

Стадия 2, способ 18: трет-бутил-N-{4-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]фенил}-N-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамат.

трет-Бутил N-(4-формилфенил)-N-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамат (74 мг, 0,22 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (26 мг, 0,21 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,3 мл) и метилизоцианид (17 мкл, 0,32 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную реакционную смесь гасили 1M раствором соляной кислоты (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Органические растворители удаляли в вакууме и водный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Указанный раствор экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 50-100% этилацетат в гептане) получали 35 мг указанного в заголовке соединения (выход 33%) в виде порошка желтого цвета. Tr(METCR1278) = 1,27 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 485.

Стадия 3, способ 18: (2-(4-{[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]амино}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил.

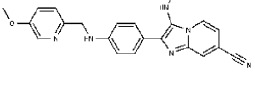
трет-Бутил-N-{4-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]фенил}-N-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]карбамат (35 мг, 0,07 ммоль) растворяли в 4M растворе соляной кислоты в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с использованием сильной катионообменной колонки с получением 22 мг указанного в заголовке соединения (выход 75%) в виде масла оранжевого цвета.

Пример 1, способ 18: (2-(4-{[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]амино}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,36 (dd, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,54 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,89 (q, J=5,4 Гц, 1H), 4,34 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,67 (d, J=5,4 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,59 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 385.

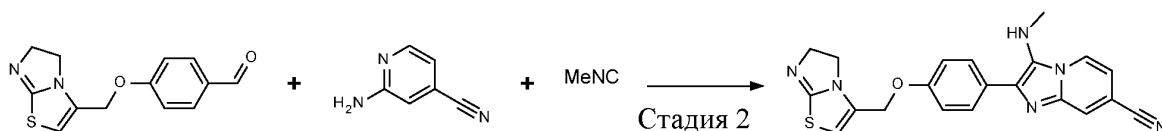
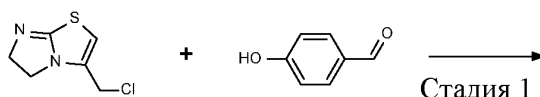
Следующий пример получали согласно способу 18, описанному выше.

Таблица 18

Прим	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		384,43	2-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)амино)фенил-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,59 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 385

Способ 19.

Схема способа 19



Стадия 1, способ 19: 4-{5Н,6Н-имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-3-илметокси}бензальдегид.

Суспензию 4-гидроксибензальдегида (100 мг, 0,82 ммоль), иодида калия (136 мг, 0,82 ммоль) и 3-(хлорметил)-5,6-дигидроимидазо[2,1-б][1,3]тиазол гидрохлорида (173 мг, 0,82 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл), охлажденную до температуры 0°C в атмосфере азота, обрабатывали гидридом натрия (60% в минеральном масле, 82 мг, 2,05 ммоль). Смесь перемешивали, нагревали до комнатной температуры. Через 20 ч указанную реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (3×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением порошка почти белого цвета. Неочищенный продукт суспендировали в метил-трет-бутиловом эфире (10 мл) и обрабатывали ультразвуком с образованием тонкодисперсной суспензии. Указанную смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали метил-трет-бутиловым эфиром (3×10 мл). Сушка в вакууме дала 97 мг указанного в заголовке соединения (выход 44%) в виде порошка почти белого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,89 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,06 (t, J=9,4 Гц, 2H), 3,80 (t, J=9,4 Гц, 2H). Tr(METCR1278) = 0,98 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 261.

Стадия 2, способ 19: 2-(4-{5Н,6Н-имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-3-илметокси}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

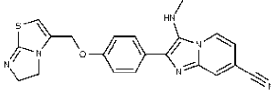
4-{5Н,6Н-Имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-3-илметокси}бензальдегид (97 мг, 0,37 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (44 мг, 0,37 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,3 мл) и метилизоцианид (29 мкл, 0,29 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Указанную реакционную смесь гасили 1М раствором соляной кислоты (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органические растворители удаляли в вакууме и водный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Указанный раствор экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ацетонитрил:ДМСО 2:1 (1,5 мл) и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода-0,2% гидроксид аммония) с получением 3,2 мг указанного в заголовке соединения (выход 2%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 19. 2-(4-{5Н,6Н-Имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-3-илметокси}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,40 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,28 - 7,02 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,05 (q, J=5,2 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,08 (t, J=9,4 Гц, 2H), 3,83 (t, J=9,4 Гц, 2H), 2,71 (d, J=5,4 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,45 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 403.

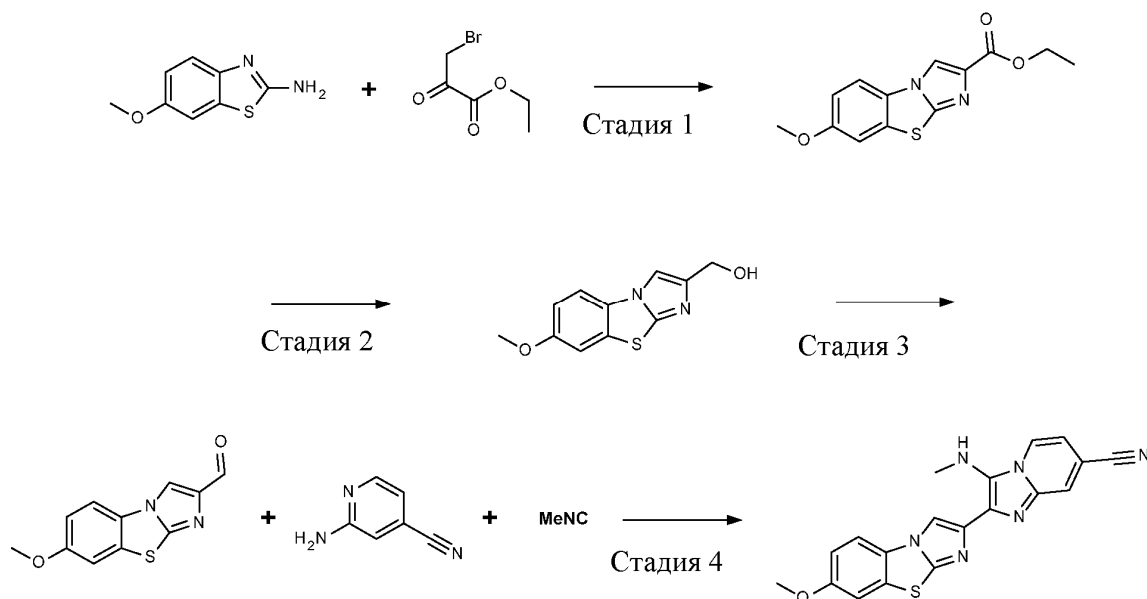
Следующий пример получали согласно способу 19, описанному выше.

Таблица 19

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		402,47	2-(4-{5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-илметокси}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,45 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 403

Способ 20.

Схема способа 20



Стадия 1, способ 20: этил 10-метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12), 3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат.

6-Метокси-1,3-бензотиазол-2-амин (5 г, 27,7 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (60 мл). Добавили этил 3-бром-2-оксипропаноат (3,48 мл, 27,7 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выдерживали в течение 48 ч. Указанную смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали метил-трет-бутиловым эфиром (2×10 мл), затем сушили в вакууме. Твердое вещество суспендировали в воде и смесь доводили до pH 9 раствором гидроксида аммония. Указанную смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл), затем сушили в вакууме (4,8 г). После очистки 1,45 г полученного твердого вещества при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане) получали 122 мг указанного в заголовке соединения (выход 2%) в виде порошка желтого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,96 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,29 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,8 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 277.

Стадия 2, способ 20: {10-метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}метанол.

Этил 10-метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат (500 мг, 1,81 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота и охлаждали до температуры 0°C. 2,4М раствор алюминиягидрида лития в тетрагидрофуране (904 мкл, 2,17 ммоль) по каплям добавляли в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем гасили добавлением воды (60 мкл) и 2М раствора гидроксида натрия (100 мкл). Затем указанную погашенную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом (20 мл) и фильтрат концентрировали получением 90 мг указанного в заголовке соединения (выход 19%) в виде порошка желтого цвета. δ_{H} ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). Tr(METCR1673) = 0,84 минуты (ES⁺) (M + H)⁺ 235, 89%.

Стадия 3, способ 20: 10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12), 3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат.

{10-Метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил} метанол (90%, 80 мг, 0,31 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали периодином Десса-Мартина (156 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора сульфита натрия (2 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (2 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь разбавляли водой (10 мл) и дихлорметаном (10 мл). Слои разделяли и затем водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением 65 мг указанного в заголовке соединения (выход 77%) в виде порошка светло-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,83 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H). Tr(METCR1673) = 1,10 мин (ES⁺) (M + H)⁺ 233, 85%.

Стадия 4, способ 20: 2-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

10-Метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбальдегид (65 мг, 0,28 ммоль) и 2-аминоизоникотинитрил (33 мг, 0,28 ммоль) суспендировали в метаноле (5 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и метилизоцианид (22 мкл, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и собранное твердое вещество сушили в вакууме с получением 28 мг указанного в заголовке соединения (выход 26%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 20: 2-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,71 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 5,63 (q, J=5,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,90 (d, J=5,9 Гц, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,12 мин, (ES⁺) (M + H)⁺ 375.

Следующие примеры получали согласно способу 20, описанному выше.

Таблица 20

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		374,4 2	2-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,12 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 375
2		374,4 2	2-{11-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,29 минут, (ES ⁺) (M + H) ⁺ 375
			[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	

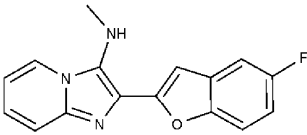
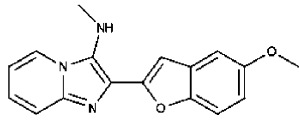
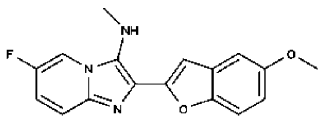
Биологические примеры.

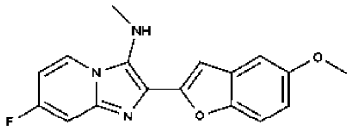
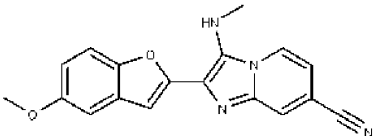
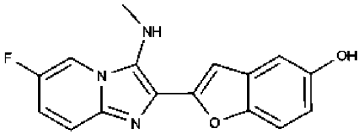
Анализ радиолигандного связывания Q46.

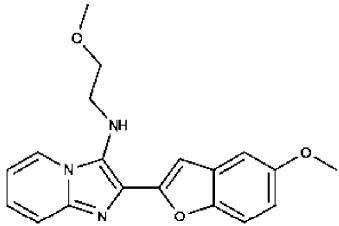
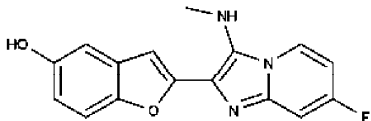
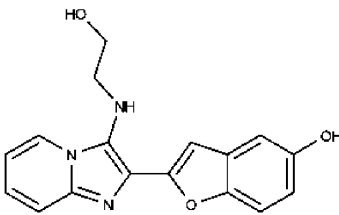
Для анализа радиолигандного связывания (RBA) получали белок GST-B46 на основе предыдущей публикации (Scherzinger et al. Cell, Vol. 90, 549-558, August 8, 1997). Для экспериментов 33 мкМ GST-B46 инкубировали с 150 мкг/мл тромбина в буфере для анализа (150 мМ NaCl, 50 мМ Трис pH 8,0) и 2 мМ CaCl₂ в течение 16 ч при температуре 37°C. Агрегированный B46 осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 13000 об./мин в стеновой центрифуге и повторно растворяли в том же объеме буфера для

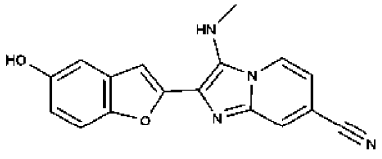
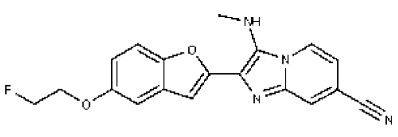
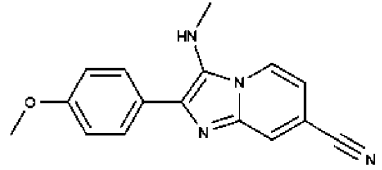
анализа. Тестируемые соединения были получены путем титрования в ДМСО в 11 концентрациях от 33 мкМ до 1 нМ. Для анализа радиолигандного связывания агрегаты белка Q46 и тестируемые соединения предварительно инкубировали в буфере для анализа в течение 20 мин при комнатной температуре, при 140 мкл/лунку в 96-луночной планшете (полипропиленовый, с круглым дном). Затем добавляли лиганд 10 мкл/лунку и инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C. Конечные концентрации составляли от 1 до 30 мкМ тестируемого соединения, 5 мкМ белка B46 (эквивалент концентрации мономера) и 10 нМ лиганда [^3H] МК-3328 (Harrison et al., ACS Med. Chem. Lett., 2 (2011), pp 498-502). Образцы переносили на пластины фильтрпресса GF/B и дважды промывали 200 мкл PBS с помощью коллектора Filtermate. Фильтровальные пластины сушили в течение 1 ч при температуре 37°C, после чего заднюю часть пластин запечатывали фольгой и добавляли 30 мкл/лунку сцинтилляционной жидкости (Packard MicroScint 40), затем инкубировали в течение 15 мин в темноте и производили подсчет при помощи ридера TopCount. Для анализа реплицированные данные из независимых аналитических планшетов были нормализованы по отношению к ингибированию 0 и 100% с использованием контрольных лунок с носителем (0% ингибирования) и 3 мкМ немеченого МК-3328 (100% ингибирования). Значения IC_{50} определяли с помощью сигмоидальной модели ингибирования с четырьмя переменными (верх, низ, наклон, IC_{50}) с подгонкой с использованием нормированных реплицированных данных.

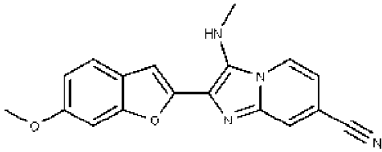
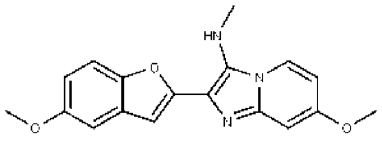
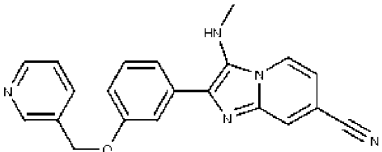
Результаты по активности RBA IC_{50} : < 100 нМ +++, 100-500 нМ ++, > 500 нМ +

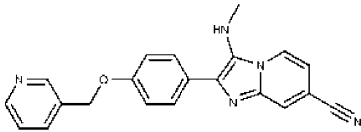
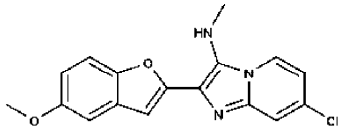
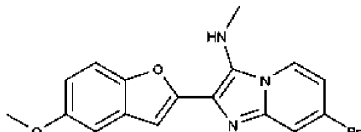
Структура	Название по IUPAC	Актив-ность
	2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)- <i>N</i> -метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	+
	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)- <i>N</i> -метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	++
	6-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)- <i>N</i> -метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	+++

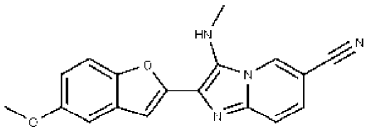
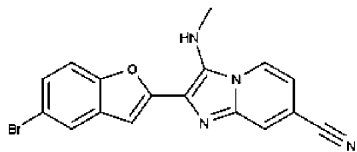
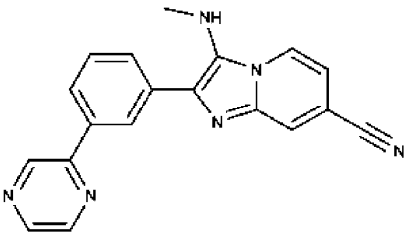
	7-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	+++
	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-[6-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ол	++

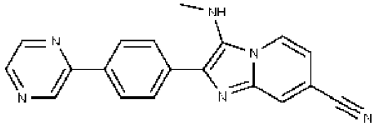
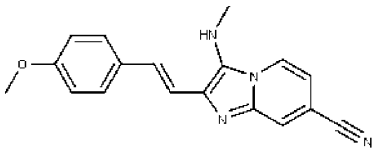
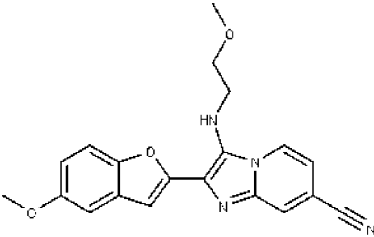
	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-<i>N</i>-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	++
	2-[7-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ол	+++
	2-{3-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}-1-бензофуран-5-ол	++

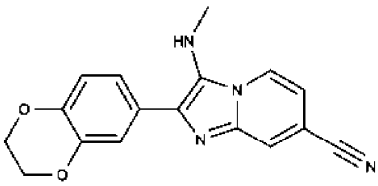
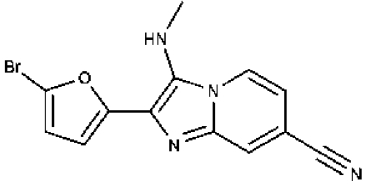
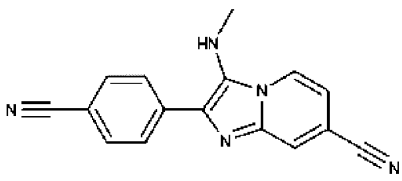
	2-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-[5-(2-фторэтокси)-1-бензофуран-2-ил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-(4-метоксифенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

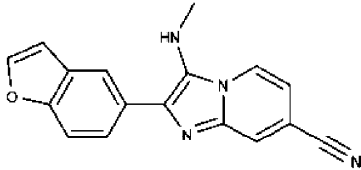
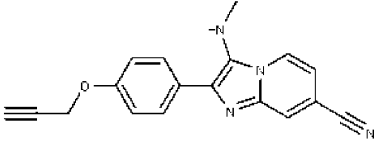
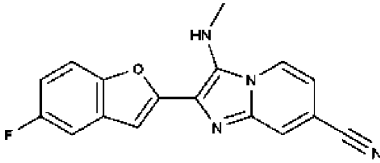
	2-(6-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	7-метокси-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	+++
	3-(метиламино)-2-[3-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

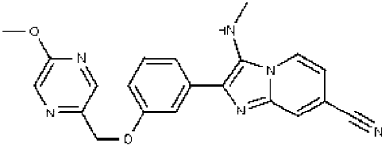
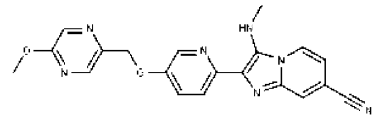
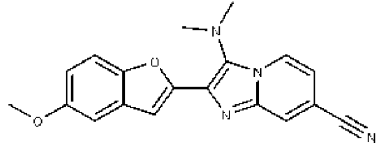
	3-(метиламино)-2-[4-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	7-хлор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	+++
	7-бром-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	+++

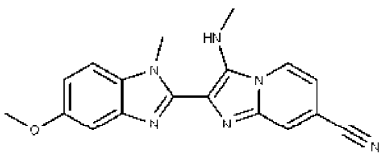
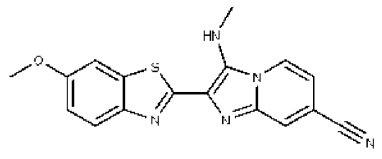
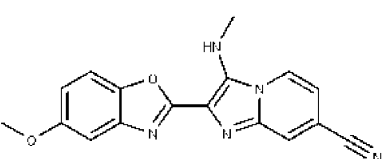
	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил	+++
	2-(5-бром-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	3-(метиламино)-2-[3-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

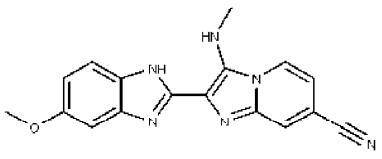
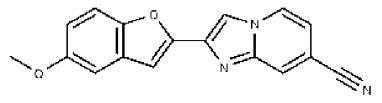
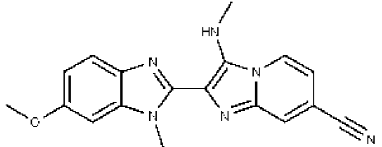
	3-(метиламино)-2-[4-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-[(E)-2-(4-метоксифенил)этилен]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

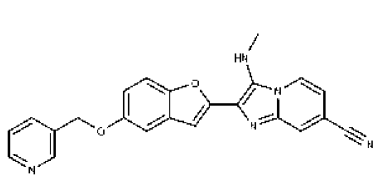
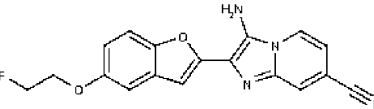
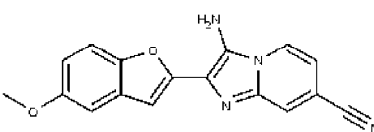
	2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++
	2-(5-бромфуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++
	2-(4-цианофенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

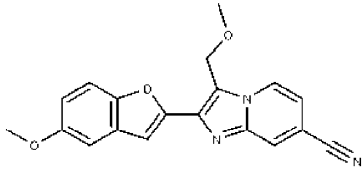
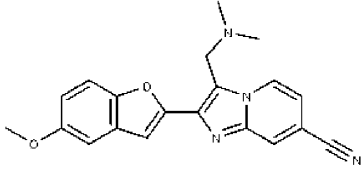
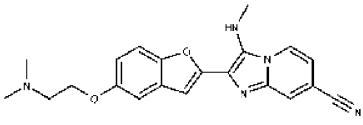
	2-(1-бензофуран-5-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++
	3-(метиламино)-2-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++
	2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

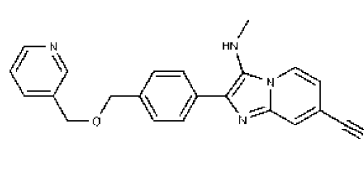
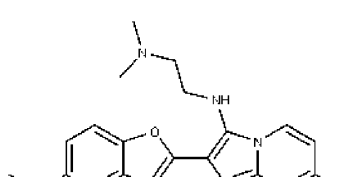
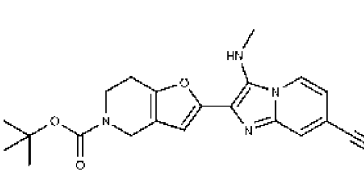
	2-{3-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	3-(диметиламино)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++

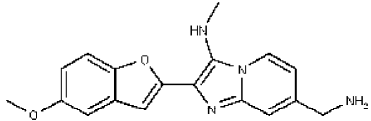
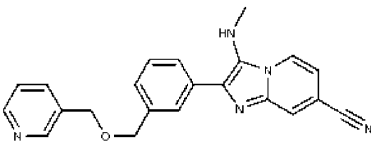
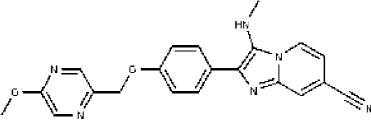
	2-(5-метокси-1-метил-1<i>H</i>-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

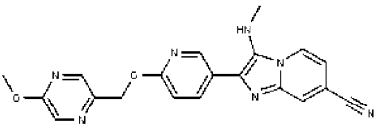
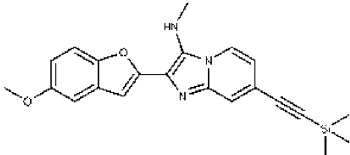
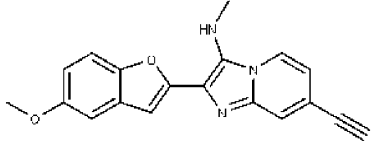
	2-(5-метокси-1<i>H</i>-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-(6-метокси-1-метил-1<i>H</i>-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

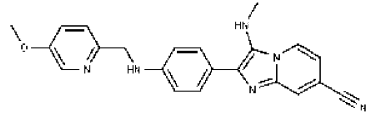
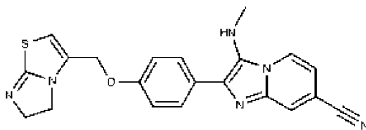
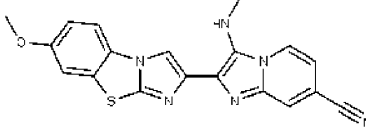
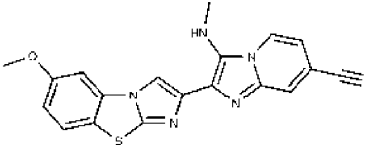
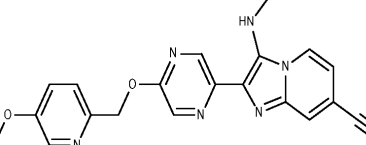
	3-(метиламино)-2-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	3-амино-2-[5-(2-фторэтоксид)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	3-амино-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	3-[(диметиламино)метил]-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++
	2-{5-[2-(диметиламино)этокси]-1-бензофуран-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++

	3-(метиламино)-2-{4-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++
	3-{[2-(диметиламино)этил]амино}-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++
	трет-бутил 2-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-4H,5H,6H,7H-фууро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат	++

	7-(аминометил)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-<i>N</i>-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	++
	3-(метиламино)-2-{3-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	++
	2-{4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

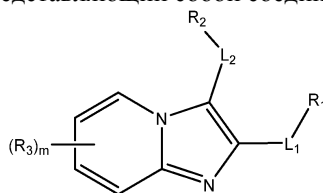
	2-{6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	+++
	7-этинил-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	+++

	2-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)амино)фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-(4-{5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тиазол-3-илметокси}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-{10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-{11-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++
	2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]пирозин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	+++

Различные модификации, дополнения, замены и вариации иллюстративных примеров, приведенных в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Визуализирующий агент, представляющий собой соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L_1 представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$ или L_1 отсутствует;

R_1 выбран из фенила или 5-12-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из циано, галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкокси, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, гидроксила, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкокси, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, 3-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенного C_{1-6} алкокси, amino, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$ или $\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, и $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, замещенного 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенным C_{1-6} алкокси; или

R_1 представляет собой фенил, замещенный двумя группами, которые совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, связаны с образованием 5-10-членного гетероциклоалкенильного кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, при этом указанный фенил необязательно дополнительно замещен заместителем, выбранным из галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, и amino, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$ или $\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$;

L_2 представляет собой $-\text{N}(\text{R}_4)-$;

R_2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкокси-, amino-, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}-$, $(\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}-$ или гидроксигруппой;

в каждом случае R_3 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного аминогруппой, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}-$ или $\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{аминогруппой}$, и этинила, необязательно замещенного $\text{три}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{силилом}$;

R_4 выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и

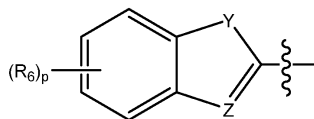
m представляет собой 0, 1 или 2,

при этом указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами, выбранными из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I .

2. Визуализирующий агент по п.1, отличающийся тем, что L_1 отсутствует.

3. Визуализирующий агент по п.1, отличающийся тем, что L_1 представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$.

4. Визуализирующий агент по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что R_1 представляет собой



где Y выбран из O, NR_7 и S;

R_7 выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

Z выбран из CH и N;

в каждом случае R_6 выбран из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкокси, замещенного галогеном, 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, amino, $(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$ или $\text{ди}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})\text{амино}$; и

p выбран из 0, 1 и 2, или где

Y представляет собой NR_7 и Z представляет собой N; и

R_7 выбран из водорода и метила, или

где Y представляет собой O и Z представляет собой CH; или

где Y представляет собой S и Z представляет собой N; или

где Y представляет собой O и Z представляет собой N.

5. Визуализирующий агент по п.4, отличающийся тем, что p представляет собой 1, и R_6 выбран из брома, фтора, метокси, гидроксила, 2-фторэтоксид, пиридин-3-илметокси, аминометокси, (метиламино)этоксид и (диметиламино)этоксид или где p представляет собой 0.

6. Визуализирующий агент по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что R_1 представляет собой фенил или 5-12-членный гетероарил, содержащий в качестве заместителя 5-метоксипиразин-2-ил)метокси, 5-(трет-бутоксикарбонил) или (5-метоксипиридин-2-ил)метокси, или где R_1 выбран из 5-фтор-1-бензофуран-2-ила, 5-метокси-1-бензофуран-2-ила, 5-гидрокси-1-бензофуран-2-ила, 5-(2-фторэтокси)-1-бензофуран-2-ила, 6-метокси-1-бензофуран-2-ила, 5-бром-1-бензофуран-2-ила, 5-метокси-1-метил-7Н-1,3-бензодиазол-2-ила, 5-метокси-7Н-1,3-бензодиазол-2-ила, 6-метокси-1-метил-7Н-1,3-бензодиазол-2-ила, 5-(пиридин-3-ил)метокси-1-бензофуран-2-ила, 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ила, 5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ила, 5-[2-(диметиламино)этокси]-1-бензофуран-2-ила и 5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]пиразин-2-ила.

7. Визуализирующий агент по любому из пп.1-3, где R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метокси, пиридин-3-илметокси, пиразин-2-ила, циано, (5-метоксипиразин-2-ил)метокси, (проп-2-ин-1-илокси), 5Н,6Н-имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-3-ил-метокси и [(5-метоксипиридин-2-ил)метил]амино, или

где R_1 представляет собой 4-метоксифенил, 3-(пиридин-3-илметокси)фенил, 4-(пиридин-3-илметокси)фенил, 3-(пиразин-2-ил)фенил, 4-(пиразин-2-ил)фенил, 4-цианофенил, 4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил и 4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил, или

где R_1 выбран из 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидрофурано[3,2-с]пиридин-2-ила, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ила, 5-бромфуран-2-ила, 1-бензофуран-5-ила, 11-метокси-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ила и 10-метокси-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ила.

8. Визуализирующий агент по любому из пп.1-7, где R_2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный C_{1-6} алкокси, amino, (C_{1-6} алкил)амино или (ди- C_{1-6} алкил)амино.

9. Визуализирующий агент по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что

R_4 представляет собой водород или метил, или

R_2 выбран из водорода, метила, 2-метоксиэтила, 2-гидроксиэтила и 2-(диметиламино)этила.

10. Визуализирующий агент по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что m представляет собой 1, R_3 выбран из брома, хлора, фтора, аминометила, 2-(триметилсилил)этинила, этинила, метокси и циано, или R_3 выбран из брома, хлора, фтора, метокси и циано, или R^3 представляет собой циано.

11. Визуализирующий агент по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что m представляет собой 0.

12. Визуализирующий агент по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I выбрано из

- 2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 6-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 7-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-[6-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ола;
- 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 2-[7-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ола;
- 2-{3-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}-1-бензофуран-5-ола;
- 2-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-[5-(2-фторэтокси)-1-бензофуран-2-ил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-(4-метоксифенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-(6-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 7-метокси-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 3-(метиламино)-2-[3-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 3-(метиламино)-2-[4-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 7-хлор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 7-бром-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
- 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрила;
- 2-(5-бром-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 3-(метиламино)-2-[3-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 3-(метиламино)-2-[4-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-[(Е)-2-(4-метоксифенил)этинил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-(5-бромфуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-(4-цианофенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-(1-бензофуран-5-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 3-(метиламино)-2-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
- 2-{3-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбо-

нитрила;

2-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(диметиламино)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(6-метокси-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(метиламино)-2-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-амино-2-[5-(2-фторэтокси)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-амино-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{5-[2-(диметиламино)этокси]-1-бензофуран-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-(метиламино)-2-{4-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

3-{[2-(диметиламино)этил]амино}-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

трет-бутил-2-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата;

7-(аминометил)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

3-(метиламино)-2-{3-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

7-этинил-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

2-(4-{5Н,6Н-имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-3-илметокси}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{10-метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{11-метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила; и

2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]пиразин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила,

при этом указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами, выбранными из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁷⁶Br и ¹²⁴I.

13. Визуализирующий агент по любому из пп.1-12, где указанный один или более позитрон-излучающий радионуклид выбран из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O и ¹⁸F.

14. Способ получения диагностических изображений у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества визуализирующего агента по любому из пп.1-13 и получение изображения головного мозга указанного субъекта, где получение изображения головного мозга указанного субъекта включает получение изображения с обнаружением присутствия или отсутствия мономеров или агрегатов белка хантингтина (белка НТТ) и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанные мономеры или агрегаты белка НТТ присутствуют в базальных ганглиях указанного головного мозга указанного субъекта.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанный патологический процесс представляет собой нейродегенеративное заболевание.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спинально-церебеллярных атаксий, или указанное нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (БХ).

18. Способ по любому из пп.14-17, отличающийся тем, что активность указанного эффективного количества указанного соединения составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мКи или приблизительно 10 мКи.

19. Способ по любому из пп.14-18, отличающийся тем, что указанное получение изображения включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), ПЭТ, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), ПЭТ, совмещенную с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), или их комбинацию.

цию, или указанное получение изображения включает ПЭТ-визуализацию.

20. Соединение, выбранное из
 - 2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 6-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 7-фтор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-[6-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ола;
 - 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 2-[7-фтор-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-бензофуран-5-ола;
 - 2-{3-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}-1-бензофуран-5-ола;
 - 2-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(4-метоксифенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(6-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 7-метокси-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 3-(метиламино)-2-[3-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-(метиламино)-2-[4-(пиридин-3-илметокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 7-хлор-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 7-бром-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрила;
 - 2-(5-бром-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-(метиламино)-2-[3-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-(метиламино)-2-[4-(пиразин-2-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-[(Е)-2-(4-метоксифенил)этилен]-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-3-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(5-бромфуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(4-цианфенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(1-бензофуран-5-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-(метиламино)-2-[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-{3-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-(диметиламино)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(5-метокси-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(6-метокси-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-(метиламино)-2-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-амино-2-[5-(2-фторэтокс)-1-бензофуран-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-амино-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-{5-[2-(диметиламино)этокс]-1-бензофуран-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-(метиламино)-2-{4-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 3-{[2-(диметиламино)этил]амино}-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - трет-бутил-2-[7-циано-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата;
 - 7-(аминаметил)-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;
 - 3-(метиламино)-2-{3-[(пиридин-3-илметокси)метил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-{4-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]фенил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-{6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]пиридин-3-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
 - 2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-

амина;

7-этинил-2-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин;

2-(4-{5Н,6Н-имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-3-илметокси}фенил)-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;

2-{11-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила; и

2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]пиразин-2-ил}-3-(метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила, или

его фармацевтически приемлемой соли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
