

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291934** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.09.27

(22) Дата подачи заявки
2020.12.18

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ИНГИБИТОРАМИ OGA**

(31) 19383138.5; 20197523.2; 20203022.7

(32) 2019.12.18; 2020.09.22; 2020.10.21

(33) EP

(86) PCT/EP2020/087201

(87) WO 2021/123294 2021.06.24

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Бартоломе-Небрета Хосе Мануэль (ES), Бёйнстерс Петрус Якобус Йоханнес Антониус (BE), Де Лукас Оливарес Ана Исабель (ES), Ленартс Йосеф Элисабет, Мартинес Ламенка Каролина, Эльрих Дэниел (BE), Трабанко-Суарес Андрес Авелино (ES), Ван Росбрук Ив Эмил М., Велгер Адриана Ингрид (BE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к ингибиторам O-GlcNAc-гидролазы (OGA). Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, на способы получения таких соединений и композиций и на применение таких соединений и композиций для предупреждения и лечения нарушений, при которых ингибирование OGA оказывает положительный эффект, таких как таупатии, в частности болезнь Альцгеймера или прогрессирующий надъядерный паралич; и нейродегенеративные заболевания, которые сопровождаются патологией, связанной с тау-белком, в частности боковой амиотрофический склероз или лобно-височная лобарная деменция, обусловленная мутациями в C9ORF72.

A1

202291934

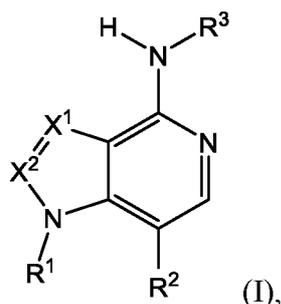
202291934

A1

СОЕДИНЕНИЯ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ИНГИБИТОРАМИ OGA

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам O-GlcNAc-гидролазы (OGA), характеризующимся структурой, продемонстрированной формулой (I),



где радикалы определены в описании. Настоящее изобретение также направлено на
 10 фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, на способы получения таких соединений и композиций и на применение таких соединений и композиций для предупреждения и лечения нарушений, при которых ингибирование OGA оказывает положительный эффект, таких как таупатии, в частности болезнь Альцгеймера или прогрессирующий надъядерный паралич; и нейродегенеративные заболевания, которые
 15 сопровождаются патологией, связанной с тау-белком, в частности боковой амиотрофический склероз или лобно-височная лобарная деменция, обусловленная мутациями в C9ORF72; или альфа-синуклеинопатии, в частности болезнь Паркинсона, деменция, обусловленная болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивное расстройство, обусловленное болезнью Паркинсона), деменция с тельцами Леви, множественная
 20 системная атрофия или альфа-синуклеинопатия, обусловленная болезнью Гоше.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

O-GlcNAc-гликозилирование представляет собой обратимую модификацию белков, где
 25 остатки N-ацетил-D-глюкозамина переносятся на гидроксильные группы остатков серина и треонина, с получением O-GlcNAc-гликозилированных белков. Более 1000 таких белков-мишеней было идентифицировано у эукариот как в цитозоле, так и в ядре. Считается, что данная модификация обеспечивает регуляцию огромного спектра клеточных процессов, включая транскрипцию, процессы, связанные с цитоскелетом,

клеточный цикл, разрушение под действием протеасомы и передачу сигналов посредством рецепторов.

5 O-GlcNAc-трансфераза (OGT) и O-GlcNAc-гидролаза (OGA) являются единственными двумя описанными белками, которые добавляют (OGT) к белкам-мишеням остаток O-GlcNAc или удаляют его (OGA) с них. OGA впервые была очищена в 1994 г. из
10 препарата селезенки, а в 1998 г. идентифицирована в качестве антигена, экспрессией которого характеризуются менингиомы и который получил название MGEA5, при этом она состоит из 916 аминокислот (102915 Дальтон), находясь в виде мономера в цитозольном компартменте клеток. Ее следует отличать от процессов гликозилирования, связанных с ER и комплексом Гольджи, которые являются важными для миграции и секреции белков и, в отличие от OGA, характеризуются кислотным pH-оптимумом, тогда как OGA демонстрирует самую высокую активность при нейтральном значении pH.

15 Каталитический домен OGA с его каталитическим центром, содержащим два остатка аспартата, расположен в N-концевой части фермента, при этом он фланкирован двумя гибкими доменами. С-концевая часть состоит из предполагаемого домена НАТ (домена гистоновой ацетилтрансферазы), перед которым находится стеблевой домен. Наличие каталитической активности у НАТ-домена все еще не доказано.

20 O-GlcNAc-гликозилированные белки, а также сами OGT и OGA представлены в особенно большом количестве в головном мозге и нейронах, что свидетельствует о том, что данная модификация играет важную роль в центральной нервной системе. Действительно, в исследованиях подтверждено, что O-GlcNAc-гликозилирование представляет собой ключевой регуляторный механизм, участвующий в обеспечении взаимодействия нейронов, формирования памяти, а также в развитии
25 нейродегенеративных заболеваний. Более того, было показано, что OGT является необходимой для эмбриогенеза в нескольких животных моделях, а мыши с нефункциональным *ogt* являются эмбрионально-летальными. OGA также является незаменимой для развития млекопитающих. В двух независимых исследованиях было показано, что период выживаемости мышей, гомозиготных по нефункциональному
30 OGA, не превышает 24-48 часов после рождения. Делеция *oga* приводила к дефектам мобилизации гликогена у детенышей и обуславливала связанную с геномной нестабильностью остановку клеточного цикла в случае MEF, полученных из гомозиготных по нокауту эмбрионов. Гетерозиготные животные выживали с

достижением взрослого возраста, однако они демонстрировали наличие изменений как в отношении транскрипции, так и в отношении метаболизма.

Известно, что нарушения циклов *O*-GlcNAc-модификации оказывают влияние на хронические метаболические заболевания, такие как диабет, а также рак.

5 Гетерозиготность по *oga* обуславливала подавление опухолеобразования в кишечнике в модели рака у мышей *Apc*^{-/+}, и ген *oga* (*MGEA5*) является задокументированным локусом у человека, обуславливающим восприимчивость к диабету.

10 Кроме того, было идентифицировано наличие *O*-GlcNAc-модификаций на нескольких белках, которые вовлечены в развитие и прогрессирование нейродегенеративных заболеваний, и было высказано предположение относительно корреляции между вариациями в отношении уровней *O*-GlcNAc и их влиянием на образование нейрофибрилярного клубка (NFT), содержащего тау-белок, при болезни Альцгеймера. Кроме того,

15 было описано *O*-GlcNAc-гликозилирование альфа-синуклеина при болезни Паркинсона (Levine, PM, et al. PNAS January 29, 2019, Vol. 116, No. 5, pp 1511-1519; Lewis, YE et al. ACS Chem Biol. 2017 Apr 21, Vol. 2, No. 4, pp 1020-1027; Marotta, NP et al. Nat Chem. 2015 Nov, Vol. No. 11, pp. 913-20).

20 Было описано шесть вариантов сплайсинга тау-белка в центральной нервной системе. Тау-белок кодируется геном на хромосоме 17 и состоит из своего самого длинного варианта сплайсинга, экспрессируемого в центральной нервной системе, составляющего 441 аминокислоту. Такие изоформы отличаются двумя N-концевыми вставками (экзоны 2 и 3) и экзоном 10, который лежит в пределах области, соответствующей домену, связывающему микротрубочки. Экзон 10 представляет значительный интерес при таупатиях, поскольку он несет несколько мутаций, которые
25 придают тау-белку склонность к агрегации, как описано ниже. Тау-белок связывается и стабилизирует микротрубочки цитоскелета нейронов, что имеет важное значение для регуляции внутриклеточного транспорта органелл через аксональные компартменты. Таким образом, тау-белок играет важную роль в формировании аксонов и поддержании их целостности. Кроме того, также было высказано предположение о роли в
30 физиологии дендритных шипиков.

Агрегация тау-белка является одной из первопричин ряда различных так называемых таупатий, как например PSP (прогрессирующий надъядерный паралич), синдром Дауна (DS), FTLD (лобно-височная лобарная деменция), FTDP-17 (лобно-височная деменция с паркинсонизмом 17 хромосомы), болезнь Пика (PD), CBD (кортикобазальная

дегенерация), заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен (AGD) и AD (болезнь Альцгеймера). Кроме того, патологией, связанной с тау-белком, сопровождаются дополнительные нейродегенеративные заболевания, как например боковой амиотрофический склероз (ALS) или FTL D, обусловленная мутациями в C9ORF72. При таких заболеваниях тау-белок подвергается посттрансляционной модификации посредством избыточного фосфорилирования, что, как полагают, обуславливает отделение тау-белка от микротрубочек и придает ему склонность к агрегации. O-GlcNAc-гликозилирование тау-белка обеспечивает регуляцию степени фосфорилирования, поскольку сериновые или треониновые остатки, несущие O-GlcNAc-остатки, не доступны для фосфорилирования. Это фактически придает тау-белку меньшую склонность к отделению от микротрубочек и снижает агрегацию в нейротоксичные клубки, который в конечном итоге приводят к развитию нейротоксичности и гибели нервных клеток. Данный механизм также может обеспечивать снижение распространения от клетки к клетке агрегатов тау-белка, высвобождаемых нейронами, происходящего посредством их перемещения по взаимосвязанным цепям в головном мозге, что, как обсуждается в последнее время, ускоряет развитие патологии при видах деменции, связанных с тау-белками. Действительно, гиперфосфорилированный тау-белок, выделенный из головного мозга пациентов с AD, продемонстрировал в значительной степени сниженные уровни O-GlcNAc-гликозилирования.

Ингибитор OGA, который вводили трансгенным по тау-белку мышам JNPL3, успешно снижал образование NFT и потерю нейронов без наличия очевидных побочных эффектов. Данное наблюдение было подтверждено в другой модели таупатии на грызунах, где можно индуцировать экспрессию мутантного тау-белка, обнаруживаемую при FTD (tg4510). Введение доз низкомолекулярного ингибитора OGA являлось эффективным в снижении уровня образования агрегатов тау-белка, а также уменьшало кортикальную атрофию и степень увеличения желудочков.

Более того, O-GlcNAc-гликозилирование белка-предшественника амилоида (APP) способствует процессингу, осуществляемому по не являющемуся амилоидогенным пути, с обеспечением продуцирования растворимой формы фрагмента APP и избеганием расщепления, которое приводит к образованию бета-амилоида (A β), ассоциированного с AD.

Поддержание O-GlcNAc-гликозилирования тау-белка, осуществляемое путем ингибирования OGA, представляет собой потенциальный подход для обеспечения

понижения фосфорилирования тау-белка и агрегации тау-белка при нейродегенеративных заболеваниях, упомянутых выше, тем самым уменьшая или останавливая прогрессирование заболеваний, относящихся к нейродегенеративной таупатии.

5 В WO2012/117219 (Summit Corp. plc., опубликована 7 сентября 2012 г.) описываются N-[[5-(гидроксиметил)пирролидин-2-ил]метил]алкиламидные и N-алкил-2-[5-(гидроксиметил)пирролидин-2-ил]ацетамидные производные в качестве ингибиторов OGA.

10 В WO2014/159234 (Merck Patent GMBH, опубликована 2 октября 2014 г.) раскрываются главным образом 4-фенил- или бензилпиперидиновые и пиперазиновые соединения, замещенные по положению 1 ацетамидотиазолилметильным или ацетамидоксазолилметильным заместителем, и соединение, представляющее собой N-[5-[(3-фенил-1-пиперидил)метил]тиазол-2-ил]ацетамид;

15 в WO2016/0300443 (Asceneuron S.A., опубликована 3 марта 2016 г.), WO2017/144633 и WO2017/0114639 (Asceneuron S.A., опубликована 31 августа 2017 г.) раскрываются 1,4-дизамещенные пиперидины или пиперазины в качестве ингибиторов OGA;

20 в WO2017/144637 (Asceneuron S.A., опубликована 31 августа 2017 г.) раскрываются, в частности, 4-замещенный 1-[1-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]-пиперазин; 1-[1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил]-; 1-[1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил]- и 1-[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)этил]-пиперазиновые производные в качестве ингибиторов OGA;

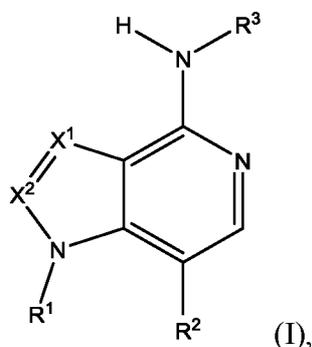
25 в WO2017/106254 (Merck Sharp & Dohme Corp.) описывается замещенный N-[5-[(4-метил-1-пиперидил)метил]тиазол-2-ил]ацетамид; в WO2018/217558 (Eli Lilly and Company) описывается 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, и в WO2019/178191 (Biogen Ma Inc) раскрываются соединения, представляющие собой [(гетеро)арил-3-илметил]пирролидин-1-илметильные и [(гетеро)арил-3-илметил]пиперидин-1-илметильные производные, в качестве ингибиторов OGA; и в WO2018/140299 (Eli Lilly and Company) раскрывается N-[фтор-5-[[2S,4S)-2-метил-4-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]-1-пиперидил]метил]тиазол-2-ил]ацетамид в качестве ингибитора OGA.

30 Все еще существует необходимость в соединениях, являющихся ингибиторами OGA, с преимущественным сочетанием свойств, например, с улучшенной эффективностью, хорошей биодоступностью, фармакокинетикой и способностью проникать в головной мозг и/или улучшенным профилем токсичности. Соответственно, целью настоящего

изобретения является обеспечение соединений, которые преодолевают по меньшей мере некоторые из этих проблем.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I),



и их таутомерные и стереоизомерные формы, а также их дейтерированные формы, где каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из CR^4 и N, при условии, что один из X^1 или X^2 представляет собой N;

- 10 R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OC₁₋₄алкила, OH, -C(=O)NR^xR^y, 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, и C_3 -
- 15 δ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген, при этом 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; C_{1-6} алкила, замещенного оксетанилом, C_{1-6} алкила, где два геминальных атома водорода заменены на
- 20 оксетанилиден; тетрагидропиридила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;
- 25 при условии, что заместитель, представляющий собой -OC₁₋₄алкил или -OH, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра; при этом

каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

каждый из R^2 и R^4 , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из

(а) 5- или 6-членного моноциклического арильного или гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, фенила и пиридила; каждый из которых замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; и при этом по меньшей мере один заместитель расположен при атоме углерода, находящемся в орто-положении относительно NH-линкера, связывающего R^4 с бициклическим ядром; или

(b) 9-10-членного бициклического гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из 1H-индазолила, 1H-бензо[d]имидазолила, 1,8-нафтиридиныла, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,5-b]пиридазинила, индолизинила, 1H-индолила, хинолинила, изохинолинила и тиазоло[4,5-b]пиридинила; необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het;

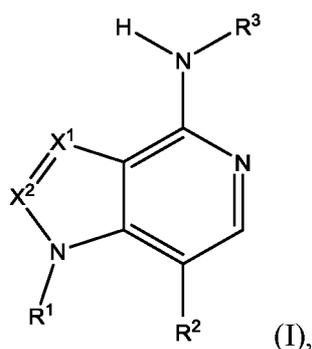
при этом Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, C_{1-4} алкилокси;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты,

для применения в качестве лекарственного препарата; в частности для применения в качестве лекарственного препарата для предупреждения или лечения таупатии, в частности таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Дауна, лобно-височной лобарной

деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом 17 хромосомы, болезни Пика, кортикобазальной дегенерации и заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен; или нейродегенеративного заболевания, которое сопровождается патологией, связанной с тау-белком, в частности нейродегенеративного заболевания, выбранного из бокового амиотрофического склероза или лобно-височной лобарной деменции, обусловленной мутациями в C9ORF72, или для применения в предупреждении или лечении нарушения, выбранного из альфа-синуклеинопатии, в частности болезни Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии или альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше, у субъекта, нуждающегося в этом.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I),



и их таутомерным и стереоизомерным формам, а также их дейтерированным формам, где каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из CR^4 и N, при условии, что один из X^1 или X^2 представляет собой N; R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{2-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OC₁₋₄алкила, OH, -C(=O)NR^xR^y, 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген, при этом 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; C_{1-6} алкила, замещенного оксетанилом, C_{1-6} алкила, где два геминальных атома водорода заменены

на оксетанилиден; тетрагидропиридила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₄алкила;

5 при условии, что заместитель, представляющий собой -OC₁₋₄алкил или -ОН, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра; при этом

каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила; или R^x и R^y вместе

10 с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

каждый из R² и R⁴, при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

15 R³ выбран из группы, состоящей из

(а) 5- или 6-членного моноциклического арильного или гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, фенила и пиридила; каждый из которых замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых

20 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси, полигалоген-C₁₋₄алкилокси, -(C=O)C₁₋₄алкила и Het; и при этом по меньшей мере один заместитель расположен при атоме углерода, находящемся в орто-положении относительно NH-линкера, связывающего R⁴ с бициклическим ядром; или

25 (b) 9-10-членного бициклического гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из 1H-индазолила, 1H-бензо[d]имидазолила, 1,8-нафтиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,5-b]пиридазинила, индолизинила, 1H-индолила, хинолинила, изохинолинила и тиазоло[4,5-b]пиридинила; необязательно замещенного одним или несколькими

30 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси, полигалоген-C₁₋₄алкилокси, -(C=O)C₁₋₄алкила и Het;

при этом Нет выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, C₁₋₄алкилокси;

5 и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и любое из соединений, описанных выше. Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, полученная путем смешивания любого из соединений, описанных выше, и фармацевтически приемлемого носителя. Иллюстрацией настоящего изобретения является способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий смешивание любого из соединений, описанных выше, и фармацевтически приемлемого носителя.

15 Примером настоящего изобретения являются способы предупреждения или лечения нарушения, опосредованные ингибированием O-GlcNAc-гидролазы (OGA), предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

20 Дополнительным примером настоящего изобретения являются способы ингибирования OGA, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически или терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

Примером настоящего изобретения является способ предупреждения или лечения нарушения, выбранного из таупатии, в частности таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Дауна, лобно-височной лобарной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом 17 хромосомы, болезни Пика, кортикобазальной дегенерации и заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен; или нейродегенеративного заболевания, которое сопровождается патологией, связанной с тау-белком, в частности нейродегенеративного заболевания, выбранного из бокового амиотрофического склероза или лобно-височной лобарной деменции, обусловленной мутациями в C9ORF72, или предупреждения или лечения нарушения, выбранного из альфа-синуклеинопатии, в частности болезни Паркинсона, деменции, обусловленной

5 болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии или альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически или терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

10 Другим примером настоящего изобретения является любое из соединений, описанных выше, для применения в предупреждении или лечении таупатии, в частности таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Дауна, лобно-височной лобарной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом 17 хромосомы, болезни Пика, кортикобазальной дегенерации и заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен; или нейродегенеративного заболевания, которое сопровождается патологией, связанной с тау-белком, в частности нейродегенеративного заболевания, выбранного из
15 бокового амиотрофического склероза или лобно-височной лобарной деменции, обусловленной мутациями в C9ORF72, или для применения в предупреждении или лечении нарушения, выбранного из альфа-синуклеинопатии, в частности болезни Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви,
20 множественной системной атрофии или альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше, у субъекта, нуждающегося в этом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 Настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), определенные в данном документе ранее, и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты. Соединения формулы (I) являются ингибиторами O-GlcNAc-гидролазы (OGA) и могут быть применимы в лечении или предупреждении таупатий, в частности таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Дауна, лобно-височной лобарной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом 17 хромосомы, болезни Пика, кортикобазальной дегенерации и заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен; или могут быть применимы в лечении или предупреждении
30 нейродегенеративных заболеваний, которые сопровождаются патологией, связанной с тау-белком, в частности нейродегенеративного заболевания, выбранного из бокового

амиотрофического склероза или лобно-височной лобарной деменции, обусловленной мутациями в C9ORF72,; или могут быть применимы в лечении или предупреждении альфа-синуклеинопатий, в частности болезни Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии или альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), указанные в данном документе, и их таутомеры и стереоизомерные формы, где

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из CR^4 и N, при условии, что один из X^1 или X^2 представляет собой N;

R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{2-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OC₁₋₄алкила, OH, -C(=O)NR^xR^y, 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{1-6} алкила, замещенного оксетанилом, C_{1-6} алкила, где два геминальных атома водорода заменены на оксетанилиден; тетрагидропиранила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

при условии, что заместитель, представляющий собой -OC₁₋₄алкил или -OH, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра; при этом

каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

каждый из R^2 и R^4 , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из

5 (a) 5- или 6-членного моноциклического арильного или гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, фенила и пиридила; каждый из которых замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; и при этом по меньшей мере один
10 заместитель расположен при атоме углерода, находящемся в орто-положении относительно NH-линкера, связывающего R^4 с бициклическим ядром; или

(b) 9-10-членного бициклического гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из 1H-индазолила, 1H-бензо[d]имидазолила, 1,8-нафтиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,5-a]пиридинила,
15 имидазо[1,5-b]пиридазинила, индолизинила, 1H-индолила, хинолинила, изохинолинила и тиазоло[4,5-b]пиридинила; необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила
20 и Het;

при этом Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, C_{1-4} алкилокси.

25 В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), указанные в данном документе, и их таутомеры и стереоизомерные формы, где

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из CR^4 и N, при условии, что один из X^1 или X^2
30 представляет собой N;

R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{2-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OC_{1-4}$ алкила, OH, $-C(=O)NR^xR^y$, 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила,

имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо
выбранными заместителями, представляющими собой галоген; тетрагидропиранила и
5 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила,
имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый
из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них,
каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;
при условии, что заместитель, представляющий собой $-OC_{1-4}$ алкил или $-OH$, при его
наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота
10 бициклического ядра; при этом каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы,
состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и
 C_{3-6} циклоалкила; или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены,
образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила,
пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;
15 каждый из R^2 и R^4 , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из
водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;
 R^3 выбран из группы, состоящей из
(а) 5- или 6-членного моноциклического арильного или гетероарильного радикала,
выбранного из группы, состоящей из пиразолила, фенила и пиридила; каждый из
20 которых замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых
независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4}
алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси,
полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het ; и при этом по меньшей мере один
заместитель расположен при атоме углерода, находящемся в орто-положении
25 относительно NH -линкера, связывающего R^4 с бициклическим ядром; или
(б) $1H$ -имидазолильного радикала, необязательно замещенного одним или несколькими
заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из
галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4}
алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила
30 и Het ;
при этом Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила,
необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из
которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, C_{1-4}
алкилокси.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), указанные в данном документе, и их таутомеры и стереоизомерные формы, где

5 R^1 выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)NR^xR^y$, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген; незамещенного C_{2-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OC_{1-4}$ алкила, OH , 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из
10 группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; тетрагидропиранила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и
15 пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;
при условии, что заместитель, представляющий собой $-OC_{1-4}$ алкил или $-OH$, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра; при этом каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила.

25 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), указанные в данном документе, и их таутомеры и стереоизомерные формы, где
 R^1 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)NR^xR^y$, необязательно замещенный одним или
30 несколькими заместителями, представляющими собой галоген; где каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или R^x и R^y вместе с атомом азота к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из

группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила.

5 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), указанные в данном документе, и их таутомеры и стереоизомерные формы, где

10 R^1 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)NR^xR^y$, в частности $-CH_2-C(=O)NR^xR^y$, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген; где каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

15 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R^1 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил- $C(=O)NR^xR^y$, в частности $-CH_2-C(=O)NR^xR^y$, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген; где каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и полигалоген- C_{1-4} алкила, в частности водорода и C_{1-4} алкила.

20 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{2-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OC_{1-4}$ алкил, OH , оксазолила и C_{3-6} циклоалкила, 25 необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; тетрагидропиранила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из 30 которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{2-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или

несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OC₁₋₄алкила, OH, оксазолила и C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и пиридинила, необязательно замещенного галогеном или C₁₋₄алкилом; при условии, что заместитель, представляющий собой -OC₁₋₄алкил или -OH, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R¹ выбран из группы, состоящей из незамещенного C₂₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OC₁₋₄алкила, OH и C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; при условии, что заместитель, представляющий собой -OC₁₋₄алкил или -OH, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R¹ выбран из группы, состоящей из незамещенного C₂₋₆алкила, в частности C₄₋₆алкила; и C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OC₁₋₄алкила, OH, -C(=O)NR^xR^y, 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, и C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C₁₋₆алкила, замещенного оксетанилом, C₁₋₆алкила, где два геминальных атома водорода заменены на оксетанилиден; тетрагидропиридила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из

группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₄алкила;

5 при условии, что заместитель, представляющий собой -OC₁₋₄алкил или -ОН, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра.

10 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R¹ выбран из группы, состоящей из -C₁₋₄алкил-C(=O)NR^xR^y, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген; C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OC₁₋₄алкила, ОН, 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, и C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; тетрагидропиранила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₄алкила; при условии, что заместитель, представляющий собой -OC₁₋₄алкил или -ОН, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра; при этом каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила; или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила.

30 В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R¹ выбран из 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый

из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₄алкила.

5 В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R¹ выбран из 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила и имидазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₄алкила.

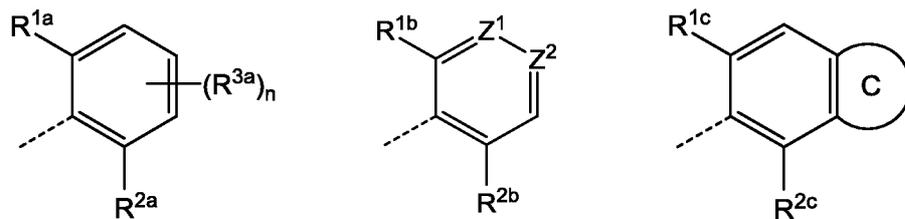
10 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R³ выбран из группы, состоящей из

(a) 5- или 6-членного моноциклического арильного или гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, фенила и пиридила; каждый из
15 которых замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси, полигалоген-C₁₋₄алкилокси, -(C=O)C₁₋₄алкила и Het; и при этом по меньшей мере один заместитель расположен при атоме углерода, находящемся в орто-положении
20 относительно NH-линкера, связывающего R⁴ с бициклическим ядром; или

(b) 1H-индазолила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси, полигалоген-C₁₋₄алкилокси, -(C=O)C₁₋₄алкила
25 и Het;

при этом Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN и C₁₋₄алкилокси.

30 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R³ выбран из группы, состоящей из (a), (b) и (c):



(a),

(b),

(c),

где каждый из R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; при условии, что по меньшей мере одни из R^{1a} или R^{2a} и по меньшей мере одни из R^{1b} или R^{2b} не представляет собой водород;

каждый из Z^1 и Z^2 независимо выбран из N, CH или CR^{3b} , при условии, что по меньшей мере один из Z^1 или Z^2 представляет собой N;

каждый из R^{3a} и R^{3b} , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; при этом

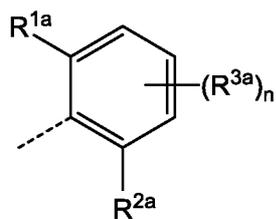
n равняется 0, 1 или 2;

Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$ и C_{1-4} алкилокси;

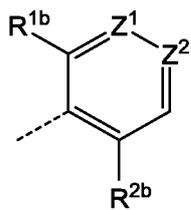
каждый из R^{1c} и R^{2c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси и $-(C=O)C_{1-4}$ алкила; и

C образует конденсированное 5-членное гетероароматическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиразолила и имидазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил.

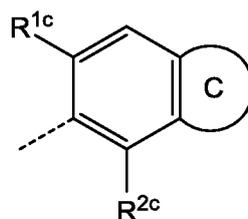
В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R^3 выбран из группы, состоящей из (a), (b) и (c):



(a),



(b),



(c),

где каждый из R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; при условии, что по меньшей мере один из R^{1a} или R^{2a} и по меньшей мере один из R^{1b} или R^{2b} не представляет собой водород;

5 каждый из Z^1 и Z^2 независимо выбран из N, CH или CR^{3b} , при условии, что по меньшей мере один из Z^1 или Z^2 представляет собой N;

каждый из R^{3a} и R^{3b} , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; при этом

10 n равняется 0 или 1;

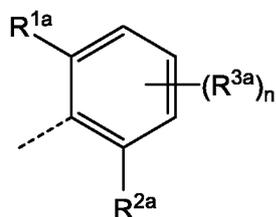
Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$ и C_{1-4} алкилокси;

каждый из R^{1c} и R^{2c} представляет собой водород; и

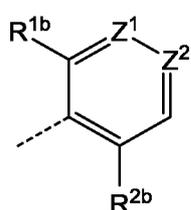
15 C образует конденсированное 5-членное гетероароматическое кольцо, выбранное из пиразолила, необязательно замещенного одним C_{1-4} алкилом.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где

20 R^3 выбран из группы, состоящей из (a) и (b):



(a),



(b),

где каждый из R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила

и Het; при условии, что по меньшей мере одни из R^{1a} или R^{2a} и по меньшей мере одни из R^{1b} или R^{2b} не представляет собой водород;

каждый из Z^1 и Z^2 независимо выбран из N, CH или CR^{3b} , при условии, что по меньшей мере один из Z^1 или Z^2 представляет собой N;

5 каждый из R^{3a} и R^{3b} , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; при этом

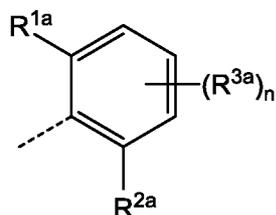
n равняется 0, 1 или 2; и

10 Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN и C_{1-4} алкилокси.

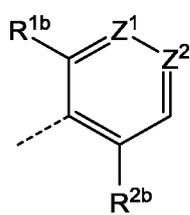
В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на

15 соединения формулы (I), описанные в данном документе, где

R^3 выбран из группы, состоящей из (a) и (b):



(a),



(b),

где каждый из R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het;

20 каждый из Z^1 и Z^2 независимо выбран из N, CH или CR^{3b} , при условии, что по меньшей мере один из Z^1 или Z^2 представляет собой N;

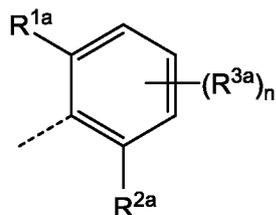
каждый из R^{3a} и R^{3b} , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила

25 и Het; при этом

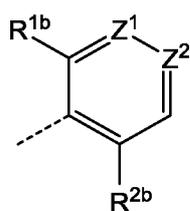
n равняется 0, 1 или 2; и

Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN и C₁₋₄алкилокси.

5 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R³ представляет собой группу (a) или (b):



(a),



(b),

где каждый из R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси и полигалоген-C₁₋₄алкилокси;

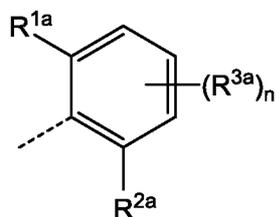
10 каждый из Z¹ и Z² независимо выбран из N, CH или CR^{3b}, при условии, что по меньшей мере один из Z¹ или Z² представляет собой N; и

каждый из R^{3a} и R^{3b}, при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋

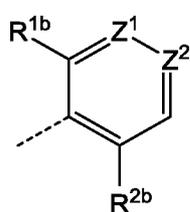
15 алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси и полигалоген-C₁₋₄алкилокси; при этом n равняется 0, 1 или 2.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R³ представляет собой группу (a) или (b):

20



(a),



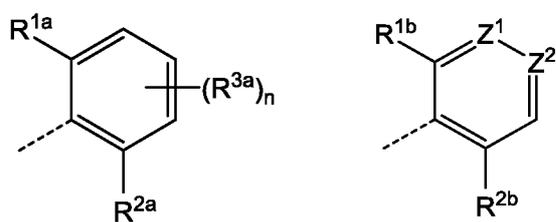
(b),

где каждый из R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси и полигалоген-C₁₋₄алкилокси;

каждый из Z^1 и Z^2 независимо выбран из N, CH или CR^{3b} , при условии, что по меньшей мере один из Z^1 или Z^2 представляет собой N; и

каждый из R^{3a} и R^{3b} , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси и полигалоген- C_{1-4} алкилокси; при этом n равняется 0, 1 или 2.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, где R^3 представляет собой группу (a) или (b):



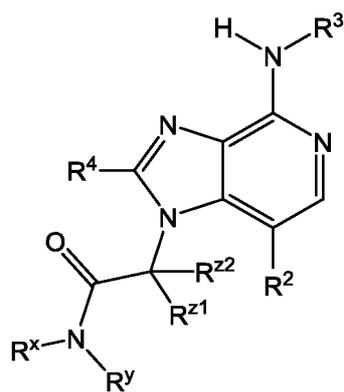
(a),

(b),

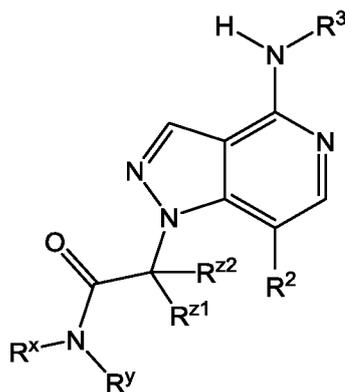
где каждый из R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси и полигалоген- C_{1-4} алкилокси; каждый из Z^1 и Z^2 независимо выбран из N, CH или CR^{3b} , при условии, что по меньшей мере один из Z^1 или Z^2 представляет собой N; и

каждый из R^{3a} и R^{3b} , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси и полигалоген- C_{1-4} алкилокси; при этом n равняется 0 или 1.

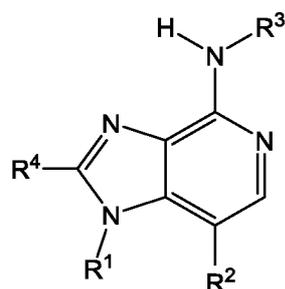
В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), описанные в данном документе, характеризующиеся формулами (I-A), (I-B), (I-C) или (I-D),



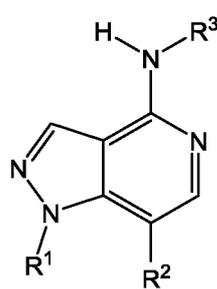
(I-A),



(I-B),



(I-C),



(I-D),

где каждая из переменных определена в данном документе, а каждый из z1 и z2 независимо выбран из водорода, дейтерия и галогена, в частности водорода.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- 5 "Галоген" обозначает фтор, хлор и бром; "C₁₋₄алкил" и "C₁₋₆алкил" обозначают прямую или разветвленную насыщенную алкильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 атома углерода или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, соответственно, например метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, бутил, 1-метилпропил, 2-метил-1-пропил, 1,1-димилэтил и т. п.; "C₁₋₄алкилокси" обозначает радикал в виде простого эфира, где C₁₋₄алкил определен
- 10 ранее; "моно- и полигалоген-C₁₋₄алкил", применяемый в данном документе отдельно или в качестве части другой группы, относится к C₁₋₄алкилу, определенному ранее, замещенному 1, 2, 3 или, если возможно, большим числом атомов галогена, как определено ранее; "моно- или полигалоген-C₁₋₄алкилокси" обозначает радикал в виде простого эфира, где моно- или полигалоген-C₁₋₄алкил определен ранее.
- 15 В целом, предполагается, что термин "замещенный" во всех случаях применения в настоящем изобретении означает, если иное не указано или четко не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, в частности от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом

водорода, при атоме или радикале, обозначенном с применением выражения "замещенный", замещены выбранной совокупностью заместителей из указанной группы, при условии, что не превышает нормальная валентность, и что замещение приводит к получению химически стабильного соединения, т. е. соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и составление в терапевтическое средство.

5 Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Применяемый в данном документе, термин "субъект", таким образом, охватывает пациентов, а также индивидуумов, у которых не наблюдаются симптомы или которые находятся на предсимптоматической стадии, характеризующихся наличием риска развития заболевания или состояния, определенных в данном документе.

15 Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей, у животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, который включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, лечение которого осуществляют. Термин "профилактически эффективное количество", применяемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое в существенной степени снижает возможность возникновения заболевания или нарушения, которые подлежат предупреждению.

20 Подразумевается, что используемый в данном документе термин "композиция" охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают прямо или опосредованно из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Ранее и далее в данном документе термин "соединение формулы (I)" следует понимать как охватывающий его соли присоединения, сольваты и стереоизомеры.

30 Термины "стереоизомеры" или "стереохимически изомерные формы" ранее и далее в настоящем документе используются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение охватывает все стереоизомеры соединения формулы (I) либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси из двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т. е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси.

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация при асимметричном атоме определяется как R или как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер по сути не содержит других изомеров, т. е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других изомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение по сути не содержит (S)-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение по сути не содержит Z-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение по сути не содержит транс-изомера.

Для применения в медицине соли присоединения соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям присоединения". Однако при получении соединений в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемых солей присоединения могут быть применимы другие соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения соединений включают соли присоединения кислот, которые могут быть образованы, например, путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или

фосфорная кислота. Кроме того, если соединения по настоящему изобретению имеют кислотный фрагмент, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения могут включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния; а также соли, образованные с помощью пригодных органических лигандов, например, соли четвертичного аммония.

Типичные кислоты, которые можно применять при получении фармацевтически приемлемых солей присоединения, включают без ограничения следующие: уксусную кислоту,

10 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту,

L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту,

(+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, каприновую кислоту,

15 капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-

гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-

20 D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, бета-

оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту,

(±)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-

яблочную кислоту, малоновую кислоту, (±)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-

25 дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту,

пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту,

стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-

30 винную кислоту, тиоциановую кислоту,

п-толуолсульфоновую кислоту, трифторметилсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту. Типичные основания, которые можно применять при получении фармацевтически приемлемых солей присоединения включают без ограничения следующие: аммиак,

L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, диметилэтанолламин, диэтанолламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этилендиамин, *N*-метилглюкамин, гидрабамин, 1*H*-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, вторичный амин, гидроксид натрия, триэтанолламин, трометамин и гидроксид цинка.

Названия соединений были составлены в соответствии с правилами номенклатуры, принятыми Химической реферативной службой (CAS), или в соответствии с правилами номенклатуры, принятыми Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC).

10

ФАРМАКОЛОГИЯ

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые композиции на их основе ингибируют O-GlcNAc-гидролазу (OGA) и, следовательно, могут быть применимы в лечении или предупреждении заболеваний, в которые вовлечена патология, связанная с тау-белком, также известных как таупатии, и заболеваний с тау-белковыми включениями. Такие заболевания включают без ограничения болезнь Альцгеймера, комплекс бокового амиотрофического склероза и паркинсонизма-деменции, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, хроническую травматическую энцефалопатию, кортикобазальную дегенерацию, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, синдром Дауна, семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (обусловленную мутациями в MAPT), лобно-височную лобарную дегенерацию (в некоторых случаях обусловленную мутациями в C9ORF72), болезнь Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Паркинсона, гваделупский паркинсонизм, миотоническую дистрофию, нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге, болезнь Ниманна-Пика типа С, отличную от болезни Гуам, болезнь двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, болезнь Пика, постэнцефалитический паркинсонизм, церебральную амилоидную ангиопатию, обусловленную белками-прионами, прогрессирующий подкорковый глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич, умственную отсталость, связанную с SLC9A6, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию с преобладанием нейрофибриллярных клубков и таупатию белого вещества с глобулярными глиальными включениями.

30

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые композиции на их основе ингибируют O-GlcNAc-гидролазу (OGA) и, следовательно, могут быть также применимы в лечении или предупреждении заболеваний, в которые вовлечена альфа-синуклеинопатия, в частности болезни Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии или альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин "лечение" относится ко всем способам, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение прогрессирования заболевания или облегчение симптомов, но не обязательно означает полное устранение всех симптомов. Используемый в настоящем документе термин "предупреждение" предназначен для обозначения всех способов, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение начала развития заболевания.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерной форме или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты или основания для применения в лечении или предупреждении заболеваний или состояний, выбранных из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, комплекса бокового амиотрофического склероза и паркинсонизма-деменции, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, хронической травматической энцефалопатии, кортикобазальной дегенерации, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (обусловленной мутациями в MAPT), лобно-височной лобарной дегенерации (в некоторых случаях обусловленной мутациями в C9ORF72), болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, миотонической дистрофии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, болезни Ниманна-Пика типа C, отличной от болезни Гуам болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, болезни Пика, постэнцефалитического паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии, обусловленной белками-прионами, прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича, умственной отсталости, связанной с SLC9A6, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков и таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, болезни Паркинсона,

деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии и альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его
5 стереоизомерной форме или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты или основания для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности, осуществлении контроля или снижении риска развития заболеваний или состояний, выбранных из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, комплекса бокового амиотрофического склероза и паркинсонизма-деменции, заболевания,
10 характеризующегося появлением аргирофильных зерен, хронической травматической энцефалопатии, кортикобазальной дегенерации, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (обусловленной мутациями в MAPP), лобно-височной лобарной дегенерации (в некоторых случаях обусловленной мутациями в C9ORF72), болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, миотонической дистрофии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, болезни Ниманна-Пика типа С, отличной от болезни Гуам болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, болезни Пика, постэнцефалитического
20 паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии, обусловленной белками-прионами, прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича, умственной отсталости, связанной с SLC9A6, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, болезни Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии и альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше. В частности, заболевания или состояния могут, в частности, быть выбраны из таупатии, более конкретно таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Дауна, лобно-височной лобарной
30 деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом 17 хромосомы, болезни Пика, кортикобазальной дегенерации и заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен; или заболевания или состояния могут, в частности, являться нейродегенеративными заболеваниями, которые сопровождаются патологией,

связанной с тау-белком, более конкретно нейродегенеративным заболеванием, выбранным из бокового амиотрофического склероза или лобно-височной лобарной деменции, обусловленной мутациями в C9ORF72.

5 В частности, заболевания или состояния могут, в частности, быть выбраны из альфа-синуклеинопатии, более конкретно таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии и альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше.

10 Доклинические стадии при заболеваниях, относящихся к болезни Альцгеймера и таупатии

В последние годы Национальным институтом Соединенных Штатов Америки (США) по проблемам старения и Международной рабочей группой было предложено руководство для лучшего определения доклинических (бессимптомных) стадий AD (Dubois B, et al. Lancet Neurol. 2014;13:614-629; Sperling, RA, et al. Alzheimers Dement. 15 2011;7:280-292). Согласно гипотетическим моделям предполагается, что накопление A β и агрегация тау-белка начинает происходить за много лет до проявления клинически выраженного нарушения. Ключевыми факторами риска повышенного накопления амилоида, агрегации тау-белка и развития AD являются возраст (т. е. 65 лет или 20 старше), генотип *APOE* и семейный анамнез. Примерно одна треть клинически нормальных индивидуумов старшего возраста, возраст которых превышает 75 лет, демонстрируют признаки накопления A β или тау-белка при проведении исследований с визуализацией амилоида и тау-белка, осуществляемых посредством PET, при этом в последнем случае в настоящее время она является менее совершенной. Кроме того, при 25 проведении измерений в CSF наблюдаются сниженные уровни Abeta, при этом уровни немодифицированного, а также фосфорилированного тау-белка в CSF являются повышенными. Аналогичные результаты наблюдаются в крупных исследованиях результатов вскрытия, и было показано, что наличие агрегатов тау-белка обнаруживается в головном мозге уже при возрасте, составляющем 20 лет и моложе.

30 Амилоид-положительные (A β +) клинически нормальные индивидуумы систематически демонстрируют признаки наличия "AD-подобного эндофенотипа" применительно к другим биомаркерам, включая нарушенную функциональную активность сети как при функциональной магнитно-резонансной томографии (MRI), так и в случае связности в состоянии покоя, гипометаболизм ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (FDG), истончение коры

головного мозга и ускоренные темпы атрофии. Накапливающиеся продольные данные также дают веские основания предполагать, что у A β ⁺ клинически нормальных индивидуумов имеется повышенный риск снижения когнитивных функций и прогрессирования до умеренного когнитивного нарушения (MCI) и AD-обусловленной деменции. В научном сообществе по изучению болезни Альцгеймера существует единогласие касательно того, что такие A β ⁺ клинически нормальные индивидуумы находятся на ранней стадии в континууме патологических проявлений AD. Таким образом, существует мнение, что вмешательство с помощью терапевтического средства, которое снижает продуцирование A β или агрегацию тау-белка, вероятно, будет более эффективным при начале его осуществления на стадии заболевания, предшествующей развитию обширной нейродегенерации. В ряде фармацевтических компаний в настоящее время проводится тестирование в отношении ингибирования BACE при продромальной AD.

Благодаря развитию исследований биомаркеров в настоящее время представляется возможной идентификация болезни Альцгеймера на доклинической стадии перед появлением первых симптомов. Все различные вопросы, касающиеся доклинической болезни Альцгеймера, такие как определения и лексические аспекты, ограничения, естественное развитие болезни, маркеры прогрессирования и этические последствия выявления заболевания на бессимптомной стадии, рассмотрены в *Alzheimer's & Dementia* 12 (2016) 292-323.

При доклинической болезни Альцгеймера или таупатиях может быть определено две категории индивидуумов. Характеризующихся нормальными когнитивными функциями индивидуумов с агрегацией бета-амилоида или тау-белка, выявляемой на PET-снимках, или изменениями уровней A β , тау-белка и фосфо-тау-белка в CSF определяют как находящихся на "бессимптомной стадии с риском развития болезни Альцгеймера (AR-AD)" или находящихся на "бессимптомной стадии таупатии". В случае индивидуумов с характеризующейся полной пенетрантностью аутосомно-доминантной мутацией, обуславливающей семейную форму болезни Альцгеймера, говорится, что у них имеется "предсимптоматическая болезнь Альцгеймера". Наличие аутосомно-доминантных мутаций в пределах тау-белка также было описаны для нескольких форм таупатий.

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерной форме или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты или основания для

применения в осуществлении контроля или снижении риска развития доклинической болезни Альцгеймера, продромальной болезни Альцгеймера или нейродегенерации, связанной с тау-белком, наблюдаемой при различных формах таупатий.

Также было проведено исследование продромальных стадий болезни Паркинсона.

5 Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерной форме или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты или основания для применения в осуществлении контроля или снижении риска развития продромальной болезни Паркинсона.

10 Как уже упоминалось выше в данном документе, термин “лечение” не обязательно означает полное устранение всех симптомов, а может также относиться к симптоматическому лечению любого из упомянутых выше расстройств. Ввиду применимости соединения формулы (I) представлен способ лечения субъектов, таких как теплокровные животные, в том числе люди, страдающих любым из указанных

15 выше в настоящем документе заболеваний, или способ предупреждения у субъектов, таких как теплокровные животные, в том числе люди, любого из указанных выше в настоящем документе заболеваний.

Указанные способы предусматривают введение, т. е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение субъекту, такому как теплокровное животное, в

20 том числе человеку, профилактически или терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его стереоизомерной формы, его фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения любого из упомянутых выше в настоящем документе заболеваний,

25 включающему введение профилактически или терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение также относится к способу модулирования активности O-GlcNAc-гидролазы (OGA), включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом,

30 профилактически или терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как определено в формуле изобретения, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как определено в формуле изобретения.

Способ лечения может также включать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В данных способах лечения соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных методик с применением хорошо известных и общедоступных ингредиентов.

Соединения по настоящему изобретению, которые могут быть подходящими для лечения или предупреждения любого из нарушений, указанных выше, или их симптомов, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия предусматривает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение формулы (I) и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения формулы (I) и каждого дополнительного терапевтического средства в своем собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение формулы (I) и терапевтическое средство можно вводить пациенту вместе в единой дозированной композиции для перорального применения, такой как таблетка или капсула, или каждое средство можно вводить по отдельности в дозированных составах для перорального применения.

Специалисту в данной области хорошо известны альтернативные системы номенклатуры, нозологические подходы и системы классификации для заболеваний или состояний, упоминаемых в данном документе. Например, в пятой редакции Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-5TM) Американской психиатрической ассоциации используются термины, такие как нейрокогнитивные расстройства (NCD) (как тяжелые, так и легкие), в частности нейрокогнитивные расстройства, обусловленные болезнью Альцгеймера. Такие термины могут применяться специалистом в данной области в качестве альтернативной номенклатуры для некоторых заболеваний или состояний, упоминаемых в настоящем документе.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

В настоящем изобретении также предусмотрены композиции для предупреждения или лечения заболеваний, при которых ингибирование O-GlcNAc-гидролазы (OGA) оказывает положительный эффект, таких как болезнь Альцгеймера, прогрессирующий

надъядерный паралич, синдром Дауна, лобно-височная лобарная деменция, лобно-височная деменция с паркинсонизмом 17 хромосомы, болезнь Пика, кортикобазальная дегенерация, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, боковой амиотрофической склероз, лобно-височная лобарная деменция, обусловленная мутациями в C9ORF72, болезнь Паркинсона, деменция, обусловленная болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивное расстройство, обусловленное болезнью Паркинсона), деменция с тельцами Леви, множественная системная атрофия или альфа-синуклеинопатия, обусловленная болезнью Гоше, при этом указанные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с формулой (I) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы он был представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами композиции и не являться вредными для получающих ее пациентов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Терапевтически эффективное количество конкретного соединения, в форме основания или в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать ряд форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции находились в стандартной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня и т. п. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п., в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т. п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы

представляют собой наиболее преимущественные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых, несомненно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет содержать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, улучшающее проникновение, и/или подходящее смачиваемое средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают никаких существенных вредных воздействий на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения или в виде мази.

Особенно преимущественно для простоты введения и однородности дозирования составлять вышеупомянутые фармацевтические композиции в виде стандартной лекарственной формы. Стандартные лекарственные формы в контексте данного описания и формулы изобретения относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единиц дозирования, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т. п., а также их отдельные кратные количества.

Точная доза и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, массы, пола, степени тяжести расстройства и общего физического состояния конкретного пациента, а также от

другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения согласно настоящему изобретению.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от 0,05 до 99% по весу, предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, более предпочтительно от 0,1 до 50% по весу активного ингредиента и от 1 до 99,95% по весу, предпочтительно от 30 до 99,9% по весу, более предпочтительно от 50 до 99,9% по весу фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные значения приводятся в пересчете на общий вес композиции.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня или т. п. Соединения предпочтительно вводят перорально. Точная доза и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения в соответствии с формулой (I), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, массы, пола, степени тяжести расстройства и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения согласно настоящему изобретению.

Количество соединения формулы (I), которое можно объединять с материалом носителя для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, будет варьироваться в зависимости от заболевания, подвергаемого лечению, вида вскармливающего и конкретного способа введения. Однако в качестве общего руководства, подходящие стандартные дозы соединений по настоящему изобретению могут, например, предпочтительно содержать от 0,1 мг до приблизительно 1000 мг активного соединения. Предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 500 мг. Более предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 300 мг. Еще более предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 100 мг. Такие стандартные дозы можно вводить более одного

раза в сутки, например, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки, но предпочтительно 1 или 2 раза в сутки, с тем, чтобы общая доза для взрослого человека массой 70 кг находилась в диапазоне от 0,001 до приблизительно 15 мг на кг массы субъекта в расчете на одно введение. Предпочтительная доза составляет от 0,01 до приблизительно 1,5 мг на кг массы субъекта в расчете на одно введение, и такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев, а в некоторых случаях в течение нескольких лет. Однако следует понимать, что определенный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности определенного используемого соединения; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания индивидуума, лечение которого осуществляют; времени и пути введения; скорости выведения; других лекарственных средств, которые были введены ранее; и тяжести конкретного заболевания, подвергаемого терапии, что хорошо понятно специалистам в данной области.

Типичной дозировкой может быть одна таблетка, содержащая от 1 мг до приблизительно 100 мг или от 1 мг до приблизительно 300 мг, принимаемая один раз в сутки или несколько раз в сутки, или одна капсула или таблетка с медленным высвобождением, принимаемая один раз в сутки и характеризующаяся пропорционально более высоким содержанием активного ингредиента. Эффекта медленного высвобождения можно достигать с помощью материалов капсулы, которые растворяются при различных значениях pH, с помощью капсул с медленным высвобождением при осмотическом давлении или с помощью любых других известных средств, обеспечивающих контролируемое высвобождение.

В некоторых случаях может потребоваться применение дозировок вне этих диапазонов, что будет очевидно специалистам в данной области. Кроме того, следует отметить, что клиницист или лечащий врач будут знать, как и когда начинать, прерывать, корректировать или завершать терапию в соответствии с реакцией отдельного пациента.

В настоящем изобретении также предусмотрен набор, содержащий соединение в соответствии с настоящим изобретением, инструкцию по применению, также известную как "листок-вкладыш", блистерную упаковку или флакон и контейнер. Кроме того, в настоящем изобретении также предусмотрен набор, содержащий фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением, инструкцию по применению, также известную как "листок-вкладыш", блистерную упаковку или флакон и контейнер. Инструкция по применению предпочтительно

включает рекомендации или инструкции для пациента, касающиеся введения соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением. В частности, инструкция по применению включает рекомендации или инструкцию для пациента, касающиеся введения указанного соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, относящиеся к тому, каким образом следует применять соединение или фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением, для предупреждения и/или лечения таупатии у субъекта, нуждающегося в этом. Таким образом, в одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор частей, содержащий соединение формулы (I), или его стереоизомерную форму, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или фармацевтическую композицию, содержащую указанное соединение, и инструкции по предупреждению или лечению таупатии. Набор, упоминаемый в данном документе, может быть, в частности, представлен фармацевтической упаковкой, подходящей для коммерческой продажи.

В отношении композиций, способов и наборов, приведенных выше, специалисту в данной области будет понятно, что предпочтительными соединениями для применения в каждом из них являются такие соединения, отмеченные как предпочтительные выше. Еще более предпочтительными соединениями для композиций, способов и наборов являются такие соединения, которые приведены в неограничивающих примерах ниже.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Далее в данном документе термин "т. пл." означает точку плавления, "мин" означает минуты, "ACN" означает ацетонитрил, "водн." означает водный, "BrettPhos" означает метансульфонат метансульфонат [(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), "DAST" означает трифторид (диэтиламино)серы, "DCM" означает дихлорметан, "DIAD" означает диизопропилазодикарбоксилат, "DIPE" означает диизопропиловый эфир, "DMF" означает диметилформаид, "DMA" означает N,N-диметилацетамид, "DMSO" означает диметилсульфоксид, "EDC-HCl" означает N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид, "FCC" означает колоночная флэш-хроматография, "HOBT" означает 1-гидроксibenзотриазол, "OL" означает органический слой, "PdCl₂(dppf)₂" означает комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, "Pd(PPh₃)₄"

означает тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), "Pd₂(dba)₃" означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), "X-Phos" означает 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, "Xant-Phos" означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, "к. т." или "КТ" означает комнатную температуру, "гас" или "RS" означает рацемический, "LC-MS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "р. с." означает реакционную смесь, "RP" означает обращенную фазу, "R_t" означает время удерживания (в минутах), "МК" означает метилизобутилкетон, "[M+H]⁺" означает протонированную массу свободного основания соединения, "wt" означает вес, "EtOAc" означает этилацетат, "MeOH" означает метанол, "NCS" означает N-хлорсукцинимид, "RBF" означает круглодонную колбу, "насыщ." означает насыщенный, "р-р" или "раств." означает раствор, "THF" означает тетрагидрофуран, "TPP" означает трифенилфосфин.

Во всех случаях указания в данном документе обозначения "RS", оно означает, что соединение представляет собой рацемическую смесь в отношении отмеченного центра, если не указано иное. Стереохимическую конфигурацию центров для ряда соединений могли обозначать как "R" или "S", если смесь(смеси) была(были) разделена(разделены); для некоторых соединений стереохимическую конфигурацию обозначали как "R*" или "S*", если абсолютная стереохимическая конфигурация не определена, хотя само соединение было выделено в виде отдельного стереоизомера и является энантимерно/диастеремерно чистым. Энантимерный избыток соединений, описанных в данном документе, определяли с помощью анализа рацемической смеси посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) с последующим сравнением разделенного(разделенных) энантиомера(энантиомеров) в ходе SFC.

Реакции под действием микроволнового излучения осуществляли в одномодовом реакторе: микроволновом реакторе Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB).

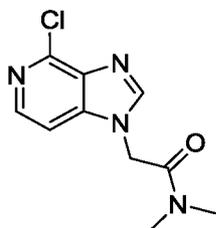
Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на пластинах со слоем силикагеля 60 F254 (Merck) с применением химически чистых растворителей. Хроматографию на открытых колонках осуществляли на силикагеле, размер частиц 60 Å, меш = 230-400 (Merck), при помощи стандартных методик.

Автоматическую колоночную флэш-хроматографию проводили с использованием готовых к подключению картриджей на силикагеле с зернами неправильной формы с размером частиц 15-40 мкм (одноразовые колонки для флэш-хроматографии с нормальными фазами) в различных системах для флэш-хроматографии: системах SPOT

или LAFLASH от Armen Instrument, или системах PuriFlash® 430evo от Interchim, или системах 971-FP от Agilent, или системах Isolera 1SV от Biotage.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1

5 2-(4-Хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

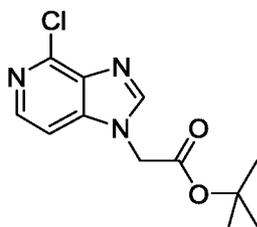


К₂CO₃ (22,73 г, 164 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (21,05 г, 0,14 моль) в DMF (426 мл) при КТ в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (14,83 мл, 0,14 моль) в DMF (100 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали и промывали с помощью CH₃CN. Отфильтрованный осадок удаляли и фильтрат выпаривали под вакуумом. К остатку добавляли DCM и твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью DCM с получением светло-желтого твердого вещества. Фильтрат выпаривали и к остатку снова добавляли DCM. Твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью DMC с получением зеленоватого твердого вещества. Оба твердых вещества по отдельности очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; 7 М раствор аммиака в MeOH в DCM от 0/100 до 7/93). Необходимые фракции собирали и выпаривали под вакуумом с получением I-1 в виде твердого вещества (14,94 г, 46%).

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2

трет-Бутил-2-(4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)ацетат

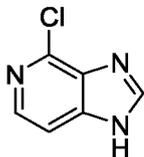
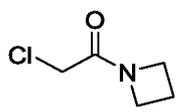
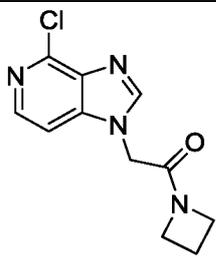
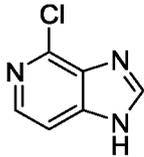
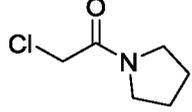
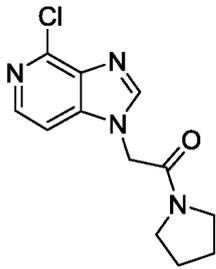
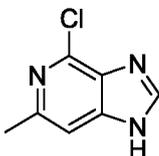
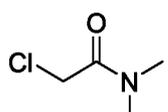
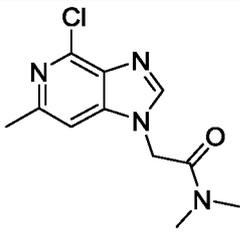


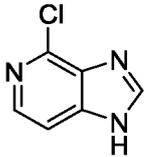
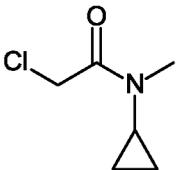
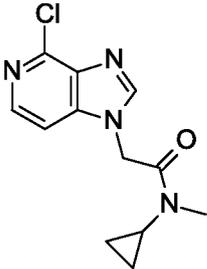
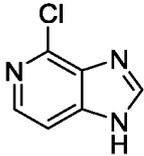
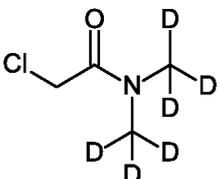
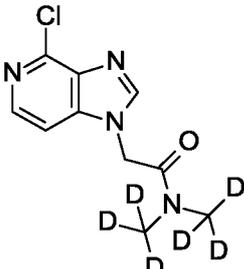
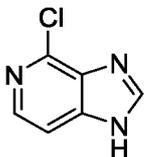
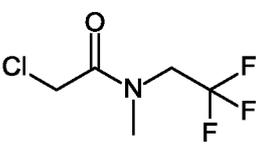
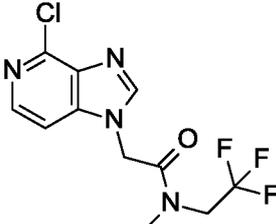
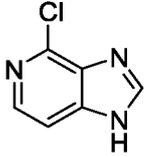
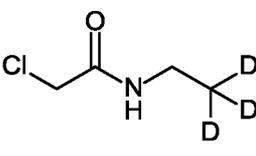
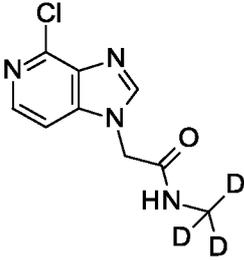
25

К смеси DMF (40 мл), 4-хлор-1H-имидазо(4,5-с)пиридина (1,0 г, 6,5 ммоль) и K₂CO₃ (1,5 г, 6,51 ммоль) добавляли трет-бутилбромацетат (1,18 мл, 7,81 ммоль) и полученное перемешивали в течение 16 ч при КТ. Растворитель выпаривали под вакуумом и

остаток растворяли в EtOAc и воде. Органический слой промывали с помощью воды (x2) и солевого раствора, затем разделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc в гептане от 0/100 до 80/20) с получением I-2 (1,25 г, 66%) в виде твердого вещества после растирания в DIPE.

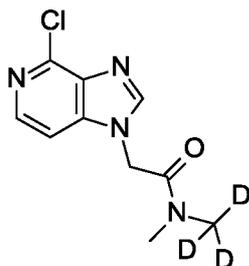
Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным образом из указанных промежуточных соединений и реагентов:

Исходное вещество	Реагент	Промежуточное соединение
 [2770-01-6]	 [63177-41-3]	 I-3
 [2770-01-6]	 [20266-00-6]	 I-4
 [860258-50-0]	 [2675-89-0]	 I-5 (альтернативный синтез)

Исходное вещество	Реагент	Промежуточное соединение
 [2770-01-6]	 [722538-31-0]	 I-6
 [2770-01-6]	 I-7	 I-8
 [2770-01-6]	 [1179829-40-3]	 I-9
 [2770-01-6]	 I-10	 I-11

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12

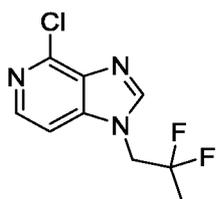
2-(4-Хлоримидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-N-метил-N-(тридейтериометил)ацетамид



Гидрид натрия [7646-69-7] (60% дисперсия в минеральном масле, 39 мг, 0,97 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору I-11 (200 мг, 0,89 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде [68-12-2] (3 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 5 мин, добавляли йодметан [74-884] (60 мкл, 2,28 г/мл, 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. По истечении этого времени смесь гасили с помощью водн. насыщ. раств. NH₄Cl и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента MeOH в DCM от 0/100 до 7/95 с получением I-12 (чистота 91%, 64%) в виде белого твердого вещества.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13

4-Хлор-1-(2,2-дифторпропил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

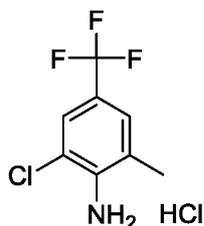


DIAD (0,96 мл, 4,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому и охлажденному (0°C) раствору 4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (0,50 г, 3,26 ммоль), 2,2-дифторпропанола (0,47 г, 4,88 ммоль) и TPP (1,28 г, 4,88 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при КТ. Образования какого-либо продукта не происходило. Смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Наблюдали 2 изомера. Продукт очищали на силикагеле, элюент: 0-2% MeOH в DCM. При использовании данной системы элюентов наиболее полярный изомер являлся необходимым изомером. Другой изомер элюировали из колонки первым, и коэлюировали с помощью трифенилфосфиноксида, и очистке не подвергали. Более полярный необходимый изомер повторно очищали на RP: неподвижная фаза: RP

XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 × 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN . Очищенные фракции выпаривали с получением I-13 (130 мг, 17%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14

5 Гидрохлорид 2-хлор-6-метил-4-(трифторметил)анилина

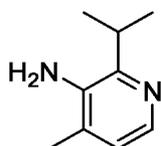


К перемешиваемому раствору (20°C) 2-метил-4-(трифторметил)анилина (5 г, 0,029 моль) в DMF (50 мл) небольшими порциями добавляли NCS (4,28 г, 0,031 моль). Полученный в результате раствор нагревали до 50°C в течение 2 ч, затем охлаждали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью DCM и обрабатывали насыщенным раствором K_2CO_3 (2x), и OL высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневого масла, которое все еще содержало DMF. Полученное очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением 80-г колонки RediSep для флэш-хроматографии с элюированием с помощью 0-40% EtOAc в гептане с получением рыжевато-коричневого масла (5,6 г, выход 93,6%). Полученное растворяли в DIPE, и обрабатывали с помощью 6 М HCl в i-PrOH, и перемешивали в течение ночи. Ярко-белое твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением I-14 (5,6 г, выход 80%).

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15

2-Изопропил-4-метилпиридин-3-амин



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45,1 г, 39,0 ммоль) добавляли к смеси 2-бром-4-метилпиридин-3-амина (73,0 г, 390 ммоль) и пинаколового сложного эфира изопропоксибороновой кислоты (78,7 г, 468 ммоль) в диоксане (741 мл) и водн. растворе NaHCO_3 (742 мл, 1 М, 742 ммоль) в 3-горлой RBF в условиях потока N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, затем ее охлаждали до КТ, фильтровали через Celite®,

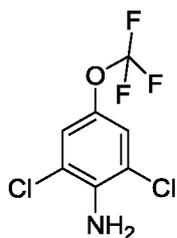
25

промывали с помощью EtOAc и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде темно-желтого масла. Неочищенный продукт растворяли в DCM, затем охлаждали до 0°C, а затем добавляли HCl (400 мл, 2 М, 800 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде темно-желтого масла. Неочищенный продукт растворяли в DCM, затем охлаждали до 0°C, а затем добавляли HCl (400 мл, 2 М, 800 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Водный слой отделяли, затем экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные водные слои помещали в круглодонную колбу, смешивали с DCM (200 мл), затем охлаждали до 0°C. Порциями добавляли Na₂CO₃ (87 г, 82 ммоль), перемешивали 5 мин, затем добавляли 100 мл воды. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением 4-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-амина (55,7 г, 96%), который применяли как таковой на следующей стадии.

К раствору 4-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-амина (24,0 г, 0,162 моль) в EtOH (687 мл) добавляли Pd/C (10%, 2,1 г, 1,9 ммоль), затем полученное перемешивали в атмосфере H₂ в течение 8 часов. Суспензию фильтровали через Celite® и концентрировали под вакуумом с получением желтого масла (24 г). Полученное очищали на силикагеле с применением в качестве элюента градиента 0-2% MeOH в DCM. Необходимые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением I-15 в виде масла (18,8 г, 77%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 16

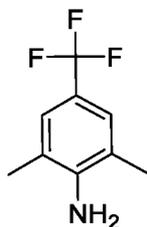
2,6-Дихлор-4-(трифторметокси)анилин



4-(Трифторметокси) анилин (1,15 мл, 1,31 г/мл, 8,47 ммоль) растворяли в DMF (27 мл). Добавляли NCS (1,24 г, 9,32 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество NCS (0,1 экв.) и смесь перемешивали в течение следующих 2 ч при 60°C. Смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 20/80). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением I-16 в виде вязкого оранжевого твердого вещества (1,97 г, выход 93%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 17

2,6-Диметил-4-(трифторметил)анилин

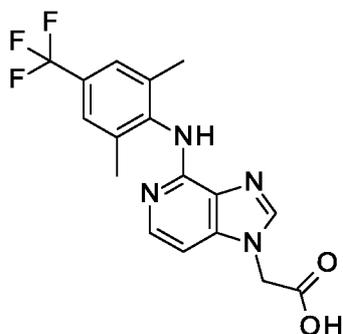


Смесь 2,6-дибром-4-(трифторметил)анилина [72678-19-4] (63,8 г, 200 ммоль) в сухом THF (1000 мл) в 3-л 4-горлой колбе дегазировали в течение 10 мин с помощью азота. Добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) [53199-31-8] (3,0 г, 5,87 ммоль), а затем добавляли хлорид метилцинка [5158-46-3] (300 мл, 2 М, 600 ммоль) с помощью шприца (экзотермическая реакция, темп. 50°C) и смесь перемешивали при охлаждении до комнатной темп. в течение 1 ч. Р. с. осторожно растворяли в 100 мл воды. Раствор фильтровали через Dicalite® и органические вещества выпаривали (30°C, 100 мм р. ст.). К данному водному остатку добавляли дополнительное количество воды (200 мл), и остаток экстрагировали с помощью DCM, и затем органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток перегоняли при пониженном давлении

(температура бани 125°C, 6 мм р. ст.). В результате этого получали одну фракцию I-17 в виде масла (25,04 г, 66%) при атмосферном давлении 6 мм р. ст., 78-82°C.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 18

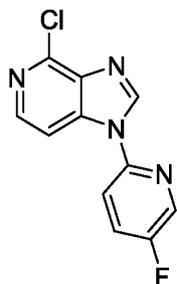
- 5 2-[4-[2,6-Диметил-4-(трифторметил)анилино]имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]уксусная кислота



- 10 I-7 (389 мг, 2,05 ммоль) и Cs₂CO₃ [534-17-8] (1,217 г, 3,735 ммоль) добавляли к раствору I-2 (500 мг, 1,87 ммоль) в tBuOH [75-65-0] (31 мл). Наконец, добавляли BrettPhos [1470372-59-8] (102 мг, 0,11 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в воде. Водн. раствор экстрагировали с помощью DCM (3x), затем объединенные ОЛ высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом.
- 15 Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонок Phenomenex Gemini C18, 100 x 30 мм, 5 мкм; от 81% [25 mM NH₄HCO₃] - 19% [ACN:MeOH (1:1)] до 45% [25 mM NH₄HCO₃] - 55% [ACN:MeOH (1:1)]) с получением 305 мг (44%) промежуточного соединения 18 в виде белого твердого вещества.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 19

- 20 4-Хлор-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

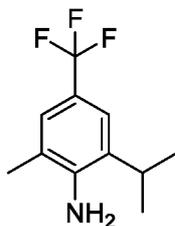


K₂CO₃ (540 мг, 3,91 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридина [2770-01-6] (600 мг, 3,91 ммоль) и 2,5-дифторпиридина [84476-

99-3] (462 мкл, 1,27 г/мл, 5,12 ммоль) в DMF (9 мл) при КТ. Затем реакционную смесь перемешивали при 160°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением I-19 в виде белого твердого вещества (142 мг, 15%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 20

2-Изопропил-6-метил-4-(трифторметил)анилин



2-Метил-4-(трифторметил)анилин [67169-22-6] (1 г, 5,71 ммоль) растворяли в DMF (20 мл). Реакционную смесь охлаждали при 0°C. Добавляли N-бромсукцинимид (1,12 г, 6,28 ммоль). Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 16 ч при к. т. Добавляли EtOAc и насыщ. NaHCO₃, органический слой отделяли, промывали с помощью воды и высушивали над MgSO₄. Раствор фильтровали и все летучие вещества выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 20/80). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 2-бром-6-метил-4-(трифторметил)анилина в виде коричневого вязкого масла (1,38 г, 94%).

Карбонат цезия (2,15 г, 6,61 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном [95464-05-4] (135 мг, 0,17 ммоль) в воде (2,5 мл) и 1,4-диоксане (20 мл), ранее дегазированному с помощью азота, в течение 5 мин. Смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин, затем последовательно добавляли 2-бром-6-метил-4-(трифторметил)анилин (700 мг, 2,76 ммоль) и трифтор(проп-1-ен-2-ил)борат калия [395083-14-4] (612 мг, 4,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под

вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 10/90). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 2-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4-(трифторметил)анилина в виде желтого масла (416 мг, 95%).

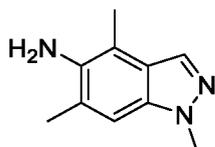
5

Палладий на угле (66 мг, 0,062 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4-(трифторметил)анилина (416 мг, 1,93 ммоль) в метаноле (20 мл) при КТ в атмосфере азота. Затем атмосферу азота заменяли на водород и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и промывали с помощью смеси MeOH/DCM, затем растворители удаляли под вакуумом с получением 2-изопропил-6-метил-4-(трифторметил)анилина в виде коричневого масла (394 мг, 94%).

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 21

15 1,4,6-Триметил-1H-индазол-5-амин



Карбонат цезия (3,68 г, 11,29 ммоль) и йодметан (0,42 мл, 2,28 г/мл, 6,79 ммоль) добавляли к смеси 6-метил-5-нитро-1H-индазола [81115-43-7] (1 г, 5,64 ммоль) в THF (25 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток растворяли в EtOAc и воде. Органический слой промывали с помощью воды (x2) и солевого раствора, затем разделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 1,6-диметил-5-нитро-1H-индазола в виде желтого твердого вещества (573 мг, 53%).

20

25

Pd/C (10%) (80 мг, 0,075 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1,6-диметил-5-нитро-1H-индазола (572 мг, 2,99 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере азота. Смесь гидрировали при атмосферном давлении и КТ в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью метанола. Фильтрат

30

выпаривали под вакуумом с получением 1,6-диметил-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (431, 89%).

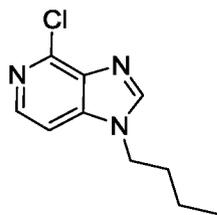
5 1,6-Диметил-1H-индазол-5-амин (0,43 г, 2,67 ммоль) растворяли в DCM (20 мл). Затем раствор Br₂ (0,15 мл, 3,12 г/мл, 2,94 ммоль) в DCM (20 мл) по каплям добавляли к раствору при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли DCM и раствор обрабатывали с помощью воды и органический слой высушивали с помощью MgSO₄. Раствор фильтровали и все летучие вещества выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали
10 посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-1,6-диметил-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (610 мг, 95%).

15 4-Бром-1,6-диметил-1H-индазол-5-амин (610 мг, 2,54 ммоль) и метилбороновую кислоту [13061-96-6] (380 мг, 6,35 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1,4-диоксана (8 мл), воды (2 мл) и карбоната натрия (808 мг, 7,62 ммоль) в атмосфере азота. Затем добавляли PdCl₂(dppf)₂ [95464-05-4] (104 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105°C. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой
20 отделяли, высушивали (MgSO₄) и фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением I-21 в виде желтого твердого вещества (330 мг, 74%).

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 22

1-Бутил-4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин [2137779-69-0]



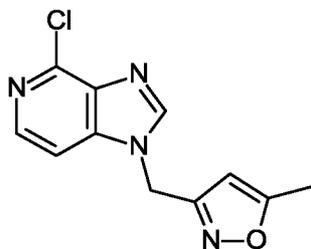
30 4-Хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин [2770-01-6] (500 мг, 3,26 ммоль) растворяли в DMF (7,6 мл) и порциями добавляли гидрид натрия (97,3 мг, 4,2 ммоль) в атмосфере азота

при 0°C. Обеспечивали достижение реакционной смесью КТ и перемешивание продолжали в течение 45 мин. Затем 1-бромбутан [109-65-9] (0,35 мл, 1,269 г/мл, 3,3 ммоль) по каплям добавляли при 0°C, и обеспечивали достижение реакционной смесью КТ, и ее перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ и полученное экстрагировали с помощью EtOAc, затем промывали с помощью воды и солевого раствора, затем высушивали над MgSO₄ и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (гептан/EtOAc от 100/0 до 25/75) с получением I-22 (300 мг, выход 43,945%) в виде бесцветного масла.

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 23

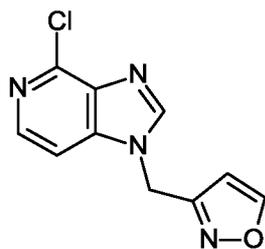
3-[(4-Хлоримидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил]-5-метилизоксазол



3-Хлорметил-5-метилизоксазол [35166-37-1] (180 мг, 1,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридина [2770-01-6] (200 мг, 1,24 ммоль) и K₂CO₃ [584-08-7] (207 мг, 1,49 ммоль) в ацетонитриле [75-05-8] (4 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Смесью разбавляли с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента MeOH в DCM от 0/100 до 3,5/96,5 с получением I-23 (чистота 85%, 64%) в виде белого пенистого твердого вещества.

25 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 24

3-[(4-Хлоримидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил]изоксазол

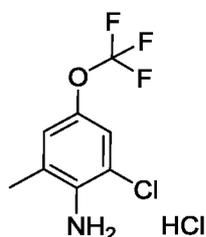


Промежуточное соединение 24 получали способом, аналогичным таковому для I-23, начиная с 3-(хлорметил)изоксазола [57684-71-6] и 4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридина [2770-01-6].

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 25

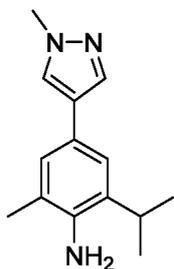
Гидрохлорид 2-хлор-6-метил-4-(трифторметокси)анилина



В пробирку для работы под давлением загружали раствор K₂CO₃ (7,14 г, 0,052 моль) в дистиллированной воде (7 мл), затем добавляли диоксан (70 мл). Суспензию продували с помощью N₂ при добавлении 2-бром-6-хлор-4-(трифторметокси)анилина (5 г, 0,017 моль), комплекса дигидрохлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) с дихлорметаном (1,42 г, 0,0017 моль) и триметилбороксина (2,67 мл, 0,019 моль). Пробирку закупоривали и помещали на масляную баню с температурой 120°C и суспензию перемешивали в течение 16 ч при данной температуре. Полученную суспензию обрабатывали с помощью EtOAc/воды с отделением прозрачной фазы и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3х) и объединенные OL обрабатывали с помощью солевого раствора, MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением масла. Полученное очищали посредством хроматографии на силикагеле с применением 120-г колонки RediSep для флэш-хроматографии с элюированием с помощью градиента 0-10% EtOAc в гептане с получением бесцветного масла. Полученное растворяли в DIPE и обрабатывали 6 н. HCl в iPrOH, что после перемешивания в течение 16 ч при к. т. обеспечивало получение белого твердого вещества, которое собирали путем фильтрации с получением I-25 (2,46 г, выход 55%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 26

2-Изопропил-6-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)анилин

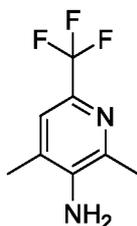


5 К 2-изопропил-6-метиланилину [773887-07-3] (1 г, 6,701 ммоль) в DMF (сухой) (16 мл) при 0° добавляли NBS (1,30 г, 7,4 ммоль). Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до КТ и ее перемешивали в течение ночи. Затем к р. с. добавляли воду и ее экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO₄ и совместно выпаривали с МПК. Неочищенное вещество затем очищали с помощью
10 применения градиента от чистого гептана до 20% EtOAc в качестве элюента. Все фракции с продуктом объединяли и выпаривали с получением 4-бром-2-изопропил-6-метиланилина (1,30 г, выход 85%).

Раствор 4-бром-2-изопропил-6-метиланилина (871 мг, 3,82 ммоль), 1-метил-1Н-
15 пиразол-4-бороновой кислоты (744 мг, 4,58 ммоль) и карбоната натрия (1,2 г, 11 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (16 мл) и воды (0,1 мл) барботировали с помощью N₂ в течение 5 минут. Затем добавляли PdCl₂(dppf)₂ [95464-05-4] (156 мг, 0,191 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 100°C. Добавляли воду и EtOAc и слои разделяли, органический слой высушивали над MgSO₄ и выпаривали. Очистку
20 посредством колоночной хроматографии проводили с применением градиента от чистого гептана до 50% EtOAc в гептане. Необходимые фракции объединяли и растворители выпаривали с получением I-26 (855 мг, выход 98%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 27

25 2,4-Диметил-6-(трифторметил)пиридин-3-амин

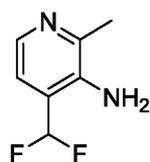


Данную реакцию проводили в двух флаконах для микроволновой обработки:

1. 2,4-Дибром-6-(трифторметил)пиридин-3-амин [1214365-67-9] (900 мг, 2,813 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (7,2 мл) и воды (0,9 мл). К раствору добавляли триметилбороксин [823-96-1] (1,13 мл, 0,896 г/мл, 8,07 ммоль), комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном [95464-05-4] (206 мг, 0,252 ммоль) и K_2CO_3 (1,2 г, 8,5 ммоль) и смесь нагревали при 140° в течение 1 ч с применением микроволнового излучения. К смеси добавляли воду и EtOAc и водный слой экстрагировали. Затем его промывали с помощью солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$ и растворитель выпаривали.
2. 2,4-Дибром-6-(трифторметил)пиридин-3-амин [1214365-67-9] (100 мг, 0,313 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (0,8 мл) и воды (0,1 мл). К раствору добавляли триметилбороксин [823-96-1] (0,126 мл, 0,896 г/мл, 0,896 ммоль), комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном [95464-05-4] (23 мг, 0,028 ммоль) и K_2CO_3 (0,13 г, 0,94 ммоль) и смесь нагревали при 140° в течение 1 ч с применением микроволнового излучения. Обе неочищенные р. с. объединяли и очищали посредством FCC с чистым DCM в качестве элюента. Все фракции с продуктом объединяли и выпаривали с получением I-27 (424 мг, выход 79%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28

- 4-(Дифторметил)-2-метилпиридин-3-амин



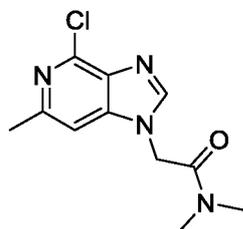
- Алюмогидрид лития [16853-85-3] (0,2 г, 5,14 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-3-амино-2-хлоризоникотината [173435-41-1] (1 г, 4,29 ммоль) в сухом THF (10 мл) при $-20^\circ C$. Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин. Добавляли NH_4Cl (800 мг), MeOH (5 мл) и $MgSO_4$ и смесь перемешивали 15 мин. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; MeOH в DCM от 0/100 до 3,5/96,5). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением (3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)метанола в виде белого твердого вещества (704 мг, 100%).

Перйодинан Десса-Мартина [87413-09-0] (2,82 г, 6,66 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)метанола (704 мг, 4,44 ммоль) в THF (44 мл) и DCM (44 мл). Затем смесь гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 , а также $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1,5 г) и EtOAc (45 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100 до 30/70). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 3-амино-2-хлоризоникотинальдегида в виде желтого твердого вещества (480 мг, 68%).

DAST [38078-09-0] (1,71 мл, 1,22 г/мл, 12,3 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-2-хлоризоникотинальдегида (480 мг, 3,07 ммоль) в безводном DCM (30 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при повышении ее температуры от -78°C до к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO_3 при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 12/88) с получением I-28 в виде оранжевого твердого вещества (170 мг, 30%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29

2-(4-Хлор-6-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



4-Гидрокси-6-метил-3-нитропиридин-2(1H)-он [4966-90-9] (5 г, 29 ммоль) в POCl_3 (20 мл, 1,65 г/мл, 215 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали при к. т., затем концентрировали под вакуумом и выпаривали совместно с толуолом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 20/80). Необходимые фракции собирали

и концентрировали под вакуумом с получением 2,4-дихлор-6-метил-3-нитропиридина в виде белого твердого вещества (2,77 г, 45%).

5 7 н. раствор аммиака в метаноле [7664-41-7] (14,1 мл, 7 М, 98,59 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-6-метил-3-нитропиридина (2,77 г, 13,4 ммоль) в THF (28 мл). Растворитель выпаривали под вакуумом и смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 20/80). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с
10 получением 2-хлор-6-метил-3-нитропиридин-4-амина в виде желтого твердого вещества (1,0 г, 36%).

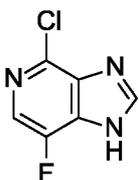
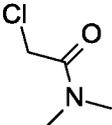
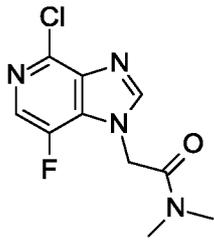
Порошок железа [7439-89-6] (1,52 г, 27,2 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-6-метил-3-нитропиридин-4-амина (1 г, 5,3 ммоль), хлорида аммония (2,42 г, 27,2 ммоль) и воды (4,8 мл) в этаноле (18,5 мл). Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, смесь фильтровали
15 через Celite®. Растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюент: DCM/MeOH, от 100/0 до 95/5). Необходимые фракции собирали и концентрировали с получением 2-хлор-6-метилпиридин-3,4-диамина в виде коричневого твердого вещества (410 мг, 44%).

20 Смесь 2-хлор-6-метилпиридин-3,4-диамина (360 мг, 2,28 ммоль), триэтилортоформиата [122-51-0] (2,2 мл, 0,89 г/мл, 13 ммоль) и уксусного ангидрида [108-24-7] (2,2 мл, 1,08 г/мл, 23 ммоль) перемешивали при 140°C в течение 5 ч. Находящиеся в избытке реагенты удаляли путем выпаривания. Затем смесь обрабатывали с помощью воды и NaOH (10%) добавляли до достижения pH 9 при 0°C. Смесь концентрировали под
25 вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, DCM/MeOH, от 100/0 до 95/5). Необходимые фракции собирали и концентрировали с получением 4-хлор-6-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридина в виде белого твердого вещества (306 мг, 70%).

30 Карбонат калия (577 мг, 2,51 ммоль) добавляли к смеси 4-хлор-6-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (350 мг, 2,09 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) при к. т. в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид [2675-89-0] (226 мкл, 1,18 г/мл, 2,2 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc.

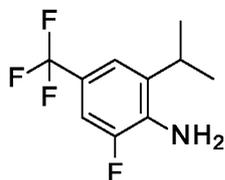
Органический слой промывали с помощью воды (x2) и солевого раствора, затем разделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc в гептане от 0/100 до 80/20) с получением I-29 в виде белого клейкого твердого вещества (307 мг, 58%).

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным способом.

Исходное вещество	Реагент	Соединение
 [405230-97-9]	 [2675-89-0]	 I-30

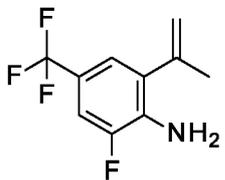
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 31

10 2-Фтор-6-изопропил-4-(трифторметил)анилин



Стадия 1

2-Фтор-6-изопропенил-4-(трифторметил)анилин



15 Карбонат цезия [534-17-8] (1,712 г, 5,256 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном [95464-05-4] (107,563 мг, 0,131 ммоль) в ранее дегазированном растворе воды (2,01 мл) и 1,4-диоксана (16,0 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин, затем последовательно добавляли 2-бром-6-фтор-4-(трифторметил)анилин [1034325-63-7]

(565 мг, 2,19 ммоль) и трифтор(проп-1-ен-2-ил)борат калия [395083-14-4] (486 мг, 3,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч, при этом анализ посредством TLC указывал на полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью нас. водн. раств. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc.

5 Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 10/90). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 217 мг (44,76%) 2-фтор-6-изопропенил-4-(трифторметил)анилина.

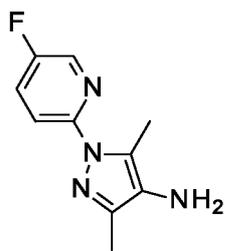
10 Стадия 2

Палладий на угле [7440-05-3] (33,4 мг, 0,031 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-фтор-6-изопропенил-4-(трифторметил)анилина (215 мг, 0,98 ммоль) в метаноле (10 мл) при к. т. в атмосфере азота. Затем атмосферу азота заменяли на водород и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®, промывали с помощью смеси MeOH/DCM и растворители удаляли под вакуумом с получением 168 мг (73,6%) I-31 в виде оранжевого масла.

15

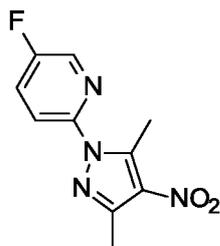
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 32

20 1-(5-Фтор-2-пиридил)-3,5-диметилпиразол-4-амин



Стадия 1

2-(3,5-Диметил-4-нитропиразол-1-ил)-5-фторпиридин



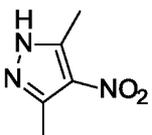
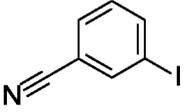
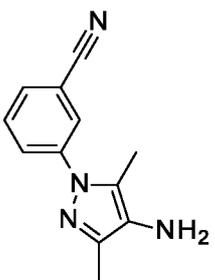
3,5-Диметил-4-нитро-1H-пиразол [14531-55-6] (600 мг, 4,25 ммоль), 2-бром-5-фторпиридин [41404-58-4] (1,53 г, 8,50 ммоль) и K_2CO_3 [584-08-7] (1,24 г, 8,93 ммоль) растворяли в ранее дегазированном DMA (3 мл) в запечатанной пробирке в атмосфере азота. Затем добавляли йодид меди [7681-65-4] (41 мг, 0,21 ммоль) и N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин [61798-24-1] (138 мкл, 0,902 г/мл, 0,85 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 180°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. водн. раств. $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента EtOAc/гептан, от 0/100 до 20/80, с получением 146 мг (14%) 2-(3,5-диметил-4-нитропиразол-1-ил)-5-фторпиридина в виде желтого твердого вещества.

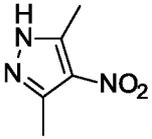
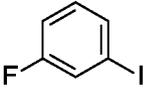
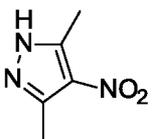
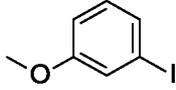
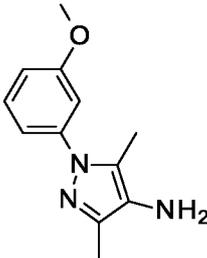
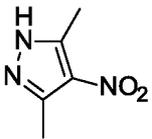
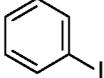
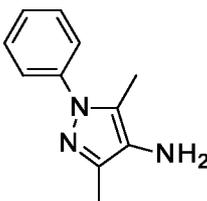
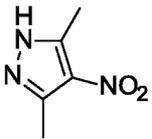
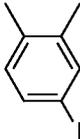
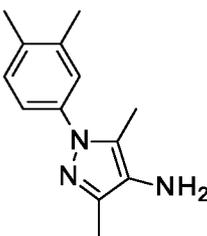
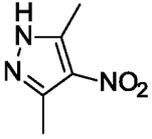
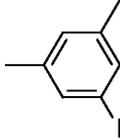
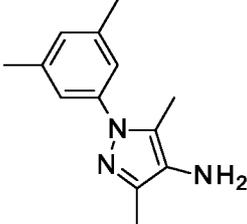
Стадия 2

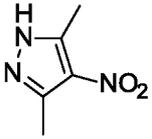
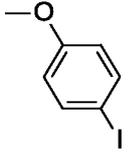
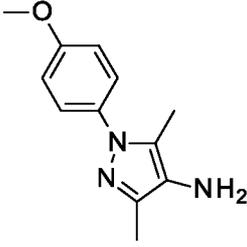
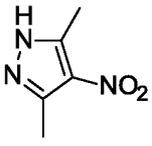
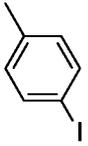
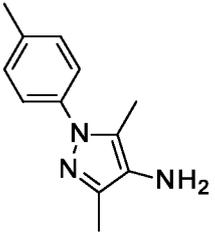
1-(5-Фтор-2-пиридил)-3,5-диметилпиразол-4-амин

Железо [7439-89-6] (0,17 г, 3,09 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-(3,5-диметил-4-нитропиразол-1-ил)-5-фторпиридина (146 мг, 0,62 ммоль) и NH_4Cl [12125-02-9] (132 мг, 2,47 ммоль) в смеси этанола (4 мл) и воды (0,62 мл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч, затем ее фильтровали через слой Celite®, промывали с помощью смеси MeOH/DCM, затем растворители удаляли под вакуумом. Полученный остаток разбавляли с помощью $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью смеси $CHCl_3/MeOH$ (4:1). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом с получением I-32 (106 мг, 82%) в виде желтого масла.

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным способом:

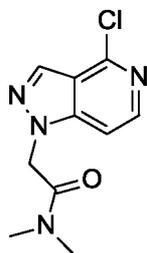
Исходное вещество	Реагент	Соединение
 <p>[14531-55-6]</p>	 <p>[69113-59-3]</p>	 <p>I-33</p>

Исходное вещество	Реагент	Соединение
 [14531-55-6]	 [1121-86-4]	 I-34
 [14531-55-6]	 [766-85-8]	 I-35
 [14531-55-6]	 [591-50-4]	 I-36
 [14531-55-6]	 [31599-61-8]	 I-37
 [14531-55-6]	 [22445-41-6]	 I-38

Исходное вещество	Реагент	Соединение
 [14531-55-6]	 [696-62-8]	 I-39
 [14531-55-6]	 [31599-61-8]	 I-40

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 41

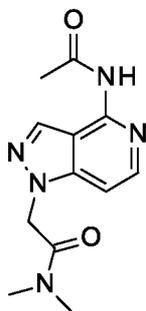
2-(4-Хлорпиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



- 5 К смеси 4-хлор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина [871836-51-0] (846 мг, 5,51 ммоль) в DMF порциями добавляли NaH [7646-69-7] (331 мг, 8,26 ммоль) при КТ и в атмосфере азота (15 мл) на протяжении 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем по каплям добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид [2675-89-0] (0,68 мл, 1,182 г/мл, 6,61 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч.
- 10 Растворитель выпаривали под вакуумом и полученный остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, затем промывали с помощью воды (x2) и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента EtOAc/гептан, от 0/100 до 20/80, с получением I-41 (566 мг, 43%) в виде белого
- 15 твердого вещества.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 42

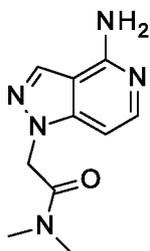
2-(4-Ацетамидопиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



- 5 Ацетамид [60-35-5] (123 мг, 2,07 ммоль) и I-17 (450 мг, 1,88 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору ацетата палладия(II) [3375-31-3] (17,0 мг, 0,075 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена [161265-03-8] (98,2 мг, 0,17 ммоль) и карбоната цезия [534-17-8] (1,23 г, 3,77 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение
- 10 18 ч, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали с помощью воды, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента DCM/MeOH (9:1) в DCM, от 0/100 до 100/0,
- 15 с получением I-42 (390 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 43

2-(4-Аминопиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

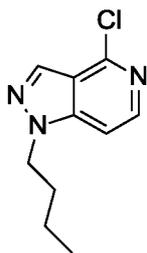


- 20 Раствор хлористоводородной кислоты в метаноле [132228-87-6] (3,6 мл, 1,25 М, 4,48 ммоль) добавляли к раствору I-18 (390 мг, 1,49 ммоль) в MeOH (2 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Другую порцию хлористоводородной кислоты в метаноле [132228-87-6] (1,2 мл, 1,25 М, 1,49 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали и нагревали при 80°C в течение 48 ч. По истечении этого

5 времени растворители выпаривали под вакуумом и полученный остаток разделяли между NaHCO_3 и EtOAc . OL отделяли и водный слой повторно экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением I-43 (431 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 44

1-Бутил-4-хлорпиразоло[4,3-с]пиридин



10 К раствору 4-хлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина [871836-51-0] (100 мг, 0,65 ммоль) в безводном DMF (4,0 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) [7646-69-7] (26,0 мг, 0,65 ммоль) при КТ. Когда выделение газа прекращалось, 1-бромбутан [109-65-9] (70 мкл, 1,276 г/мл, 0,65 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем ее гасили с помощью воды и EtOAc . Водный
15 слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента гептан/ EtOAc от 100/0 до 90/10 с получением I-44 (50 мг
20 36,6%) в виде масла и его региоизомера, представляющего собой 2-бутил-4-хлорпиразоло[4,3-с]пиридин (28 мг, 20,5%), в виде масла.

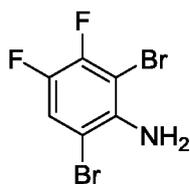
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 45

3,4-Дифтор-2,6-диметиланилин



25 Стадия 1

2,6-Дибром-3,4-дифторанилин



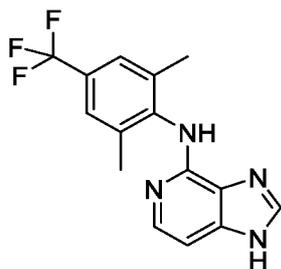
5 N-Бромсукцинимид [128-08-5] (16,2 г, 91,02 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3,4-дифторанилина [3863-11-4] (3,84 мл, 38,73 ммоль) в ацетонитриле (100 мл). Смесь перемешивали при 86°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента EtOAc/гептан от 5/95 до 20/80. Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 2,6-дибром-3,4-дифторанилина (9 г, 79%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2

10 Pd₂dba₃ [51364-51-3] (160 мг, 0,17 ммоль), X-Phos [564483-18-7] (166 мг, 0,35 ммоль) и трикалия фосфат [7778-53-2] (2,22 г, 10,46 ммоль) разбавляли в 1,4-диоксане (35 мл, ранее дегазированный путем барботирования азота в течение 5 минут) в запечатанной пробирке в атмосфере азота. Затем добавляли 2,6-дибром-3,4-дифторанилин (1 г, 3,49 ммоль) и триметилбороксин [823-96-1] (1,46 мл, 0,9 г/мл, 10,46 ммоль) и смесь
15 перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite® и промывали с помощью смеси DCM/MeOH (9:1). Растворители концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (загрузка сухого образца) с применением в качестве элюента градиента EtOAc/гептан от 0/100 до 30/70 с получением двух фракций I-45: фракции 1 (700 мг, 64%) и фракции 2 (79 мг, 14%), обе из которых были представлены в виде красного
20 масла. Фракцию 1 повторно очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента EtOAc/гептан от 0/100 до 30/70 с получением третьей фракции I-45 (288 мг, 52%) в виде красного масла

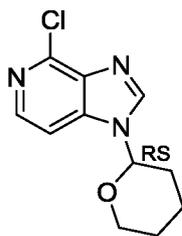
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 46

25 N-(2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-аминопиридин



Стадия 1

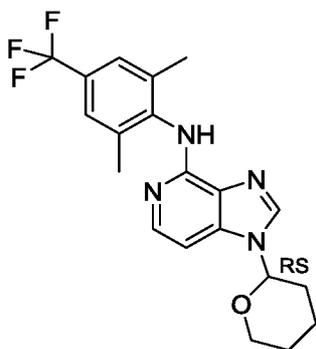
Рас-4-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин пиридин



3,4-Дигидро-2Н-пиран [110-87-2] (2,38 мл, 26,05 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты [6192-52-5] (0,25 г, 1,30 ммоль) добавляли к
5 перемешиваемому раствору 4-хлор-1Н-имидазо[4,5-с]пиридина [2770-01-6] (2 г, 13,02 ммоль) в DCM (60 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 48 ч. Смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (x2). Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной
10 флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента EtOAc/гептан от 0/100 до 100/0. Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением рас-4-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридина (2,5 г, 79%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2

15 N-(2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин



Смесь рас-4-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридина (1 г, 4,21 ммоль), I-27 (0,876 г, 4,63 ммоль) и Cs₂CO₃ [534-17-8] (3,02 г, 9,26 ммоль) в DMA
20 (16 мл) дегазировали с помощью азота. Добавляли Pd(OAc)₂ [3375-31-3] (189 мг, 0,84 ммоль) и Xantphos [161265-03-8] (487 мг, 0,84 ммоль) и смесь нагревали при 130°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт

очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента EtOAc/гептан от 0/100 до 80/20. Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина (906 мг, 55%) в виде желтой пены.

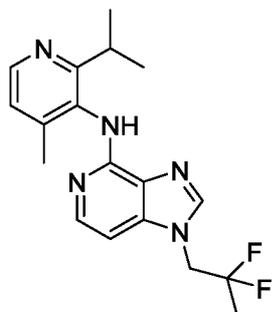
Стадия 3

N-(2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-аминопиридин TFA [76-05-1] (5,91 мл, 76,58 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору N-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина (906 мг, 2,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом. Смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом с получением I-46 (495 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ПОЛУЧЕНИЕ КОНЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

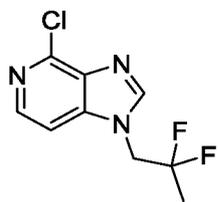
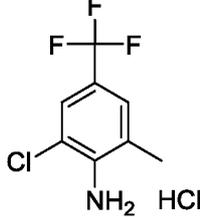
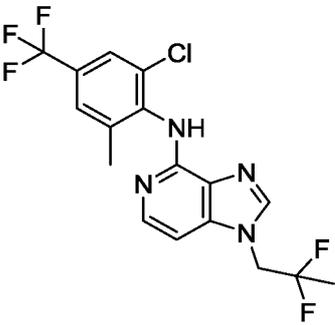
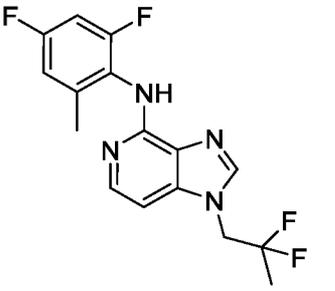
СОЕДИНЕНИЕ 1

1-(2,2-Дифторпропил)-N-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин



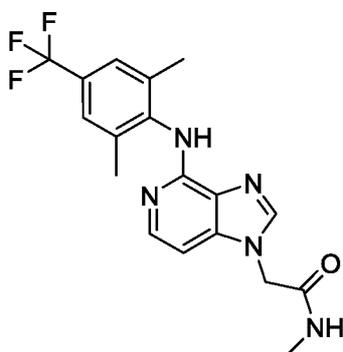
Смесь I-13 (200 мг, 0,863 ммоль), I-15 (160 мг, 1,07 ммоль) и Cs₂CO₃ (563 мг, 1,73 ммоль) в tBuOH (2,4 мл) дегазировали с помощью N₂. Добавляли Pd(OAc)₂ (36 мг, 0,16 ммоль) и Xantphos [161265-03-8] (60,5 мг, 0,104 ммоль) и смесь нагревали в течение 1 ч при 110°C. Смесь разбавляли в DCM и фильтровали через Celite® и растворители концентрировали под вакуумом. Продукт очищали на силикагеле, элюент: 0-5% 7 M NH₃/MeOH в DCM. Необходимые фракции выпаривали и кристаллизовали из DIPE. Кристаллы отфильтровывали и высушивали с получением соед. № 1 в виде белого твердого вещества (139 мг, 47%).

Следующие соединения синтезировали аналогичным образом из указанных промежуточных соединений и реагентов

Исходное вещество	Реагент	Соединение
 <p>I-13</p>	 <p>I-14</p>	 <p>Соед. № 2</p>
<p>Промежуточное соединение 3</p>	 <p>[1464825-76-0]</p>	 <p>Соед. № 3</p>

СОЕДИНЕНИЕ 4

- 5 2-(4-((2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-N-метилацетамид



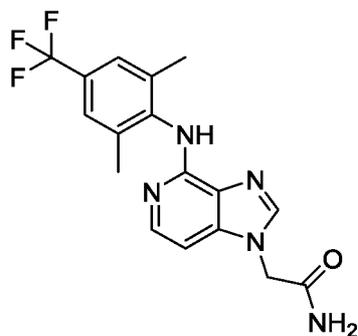
- 10 I-2 (389 мг, 2,05 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,22 г, 3,74 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 8 (500 мг, 1,87 ммоль) и tBuOH (31 мл). Затем добавляли BrettPhos [1470372-59-8] (102 мг, 0,11 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении,

поглощали водой, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Phenomenex Gemini C18, 100 x 30 мм, 5 мкм; от 81% [25 mM NH₄HCO₃] - 19% [ACN:MeOH (1:1)] до 45%
5 [25 mM NH₄HCO₃] - 55% [ACN:MeOH (1:1)]). Необходимые фракции собирали и концентрировали с получением 2-(4-((2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (305 мг, 44%).

10 N-метиylimидазол [616-47-7] (36 мкл, 0,74 г/мл, 0,33 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4-((2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (70 мг, 0,19 ммоль) и гидрохлорида метиламина [593-51-1] (19,5 мг, 0,29 ммоль) в NMP (1,18 мл) и ACN (0,59 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 15 мин до получения гомогенного
15 раствора. Добавляли HOBt [123333-53-9] (39 мг, 0,29 ммоль) и EDC-HCl [25952-53-8] (53 мг, 0,27 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 65°C в течение 1,5 ч, а затем при к. т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт
20 очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; 0-10% MeOH в DCM). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом. Продукт растирали с DIPE с получением соед. № 4 в виде белого твердого вещества (62,5, 85%).

25 СОЕДИНЕНИЕ 5

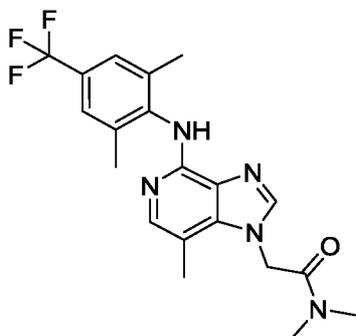
2-[4-[2,6-Диметил-4-(трифторметил)анилино]имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]ацетамид



N-Метилимидазол [616-47-7] (43,07 мкл, 0,742 г/мл, 0,387 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору I-18 (83 мг, 0,228 ммоль) и NH₃ [7664-41-7] (0,5 М в диоксане, 683,461 мкл, 0,342 ммоль) в смеси NMP [872-50-4] (1,4 мл) и ACN (0,698 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 15 мин до получения
5 гомогенного раствора. Добавляли HOBt [123333-53-9] (46,176 мг, 0,342 ммоль) и EDC-NCI [25952-53-8] (63,034 мг, 0,319 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при 65°C в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством
10 колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; MeOH в DCM от 0/100 до 10/90). Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонок Phenomenex Gemini C18, 100 x 30 мм, 5 мкм; от 72% [25 mM NH₄HCO₃] - 28% [ACN:MeOH (1:1)] до 36% [25 mM NH₄HCO₃] - 64% [ACN:MeOH (1:1)]). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом. Продукт растирали с DIPE с
15 получением соед. № 5 в виде белого твердого вещества.

СОЕДИНЕНИЕ 6

2-(4-((2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-7-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

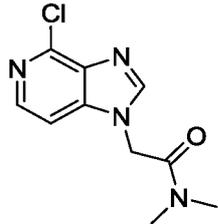
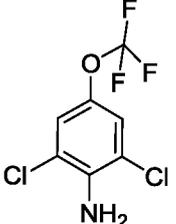
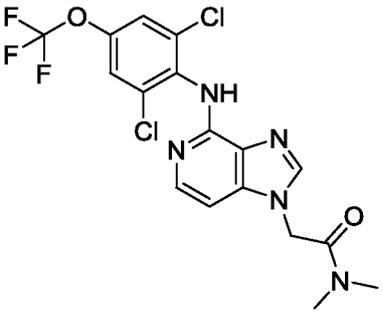


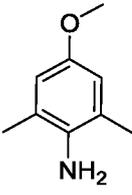
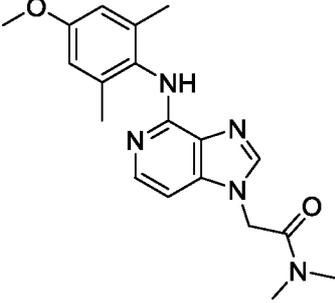
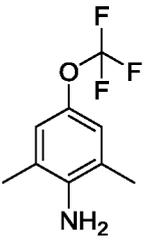
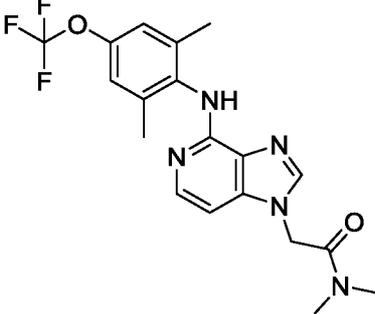
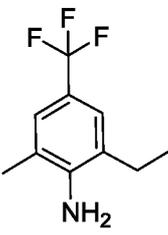
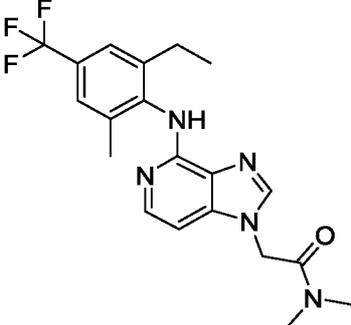
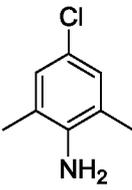
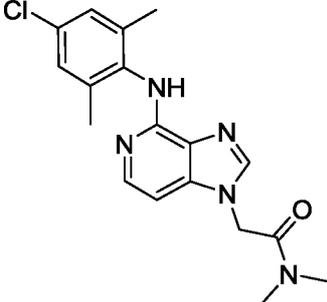
20 N-Йодсукцинимид (95 мг, 0,42 ммоль) порциями добавляли к раствору соединения 61 (150 мг, 0,38 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и
25 растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 30/70). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 2-(4-((2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-7-йод-1H-имидазо[4,5-

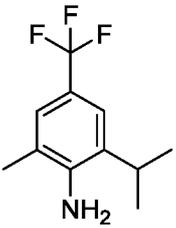
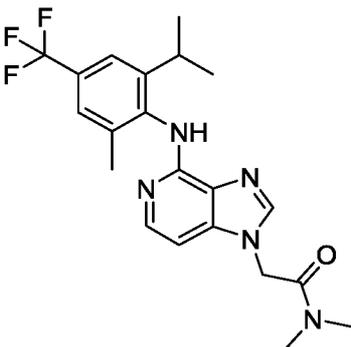
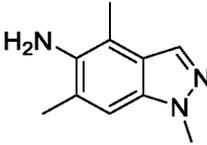
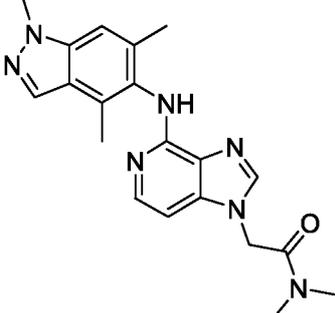
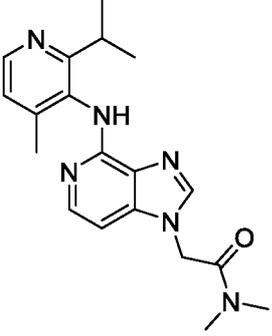
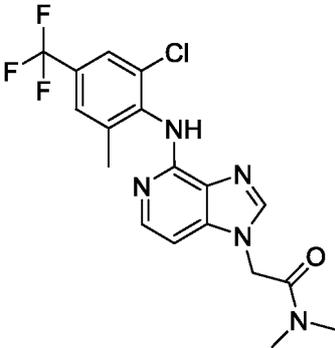
с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамида в виде белого твердого вещества (172 мг, 82%).

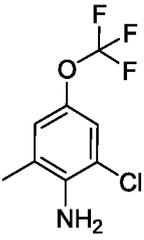
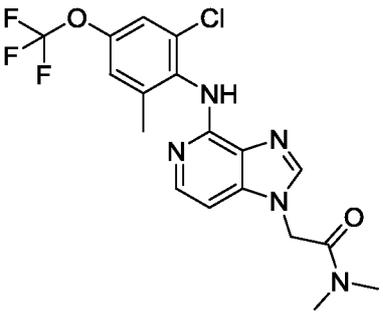
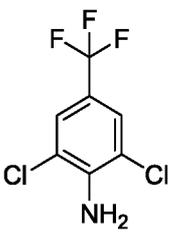
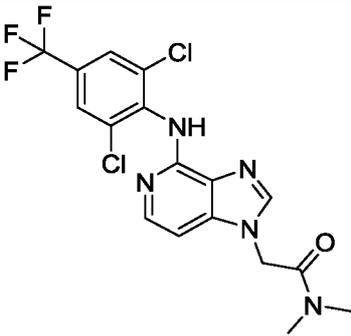
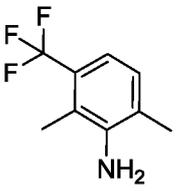
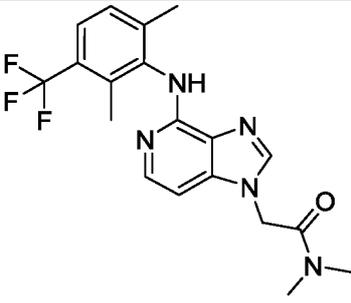
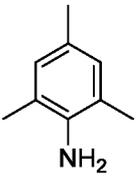
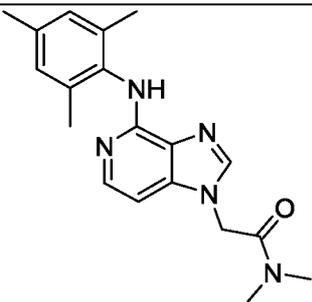
Триметилбороксин [823-96-1] (69 мкл, 0,9 г/мл, 0,49 ммоль) добавляли к
 5 перемешиваемой суспензии 2-(4-((2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-7-йод-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (170 мг, 0,33 ммоль), K₃PO₄ (140 мг, 0,66 ммоль), X-Phos [564483-18-7] (16 мг, 0,033 ммоль) и Pd₂(dba)₃ [51364-51-3] (15,05 мг, 0,016 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Добавляли такие же количества триметилбороксина [823-96-1]
 10 (69 мкл, 0,9 г/мл, 0,49 ммоль), 2-(4-((2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-7-йод-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (170 мг, 0,33 ммоль), X-Phos [564483-18-7] (16 мг, 0,033 ммоль) и Pd₂(dba)₃ [51364-51-3] (15,05 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение следующих 16 ч. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄) и
 15 фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением бледно-желтого клейкого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Phenomenex
 20 Gemini C18, 100 x 30 мм, 5 мкм; от 72% [25 mM NH₄HCO₃] - 28% [ACN:MeOH (1:1)] до 36% [25 mM NH₄HCO₃] - 64% [ACN:MeOH (1:1)]) с получением соед. № 6 после растирания с DIPE в виде грязно-белого твердого вещества (22 мг, 16%).

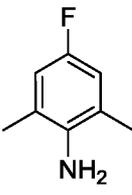
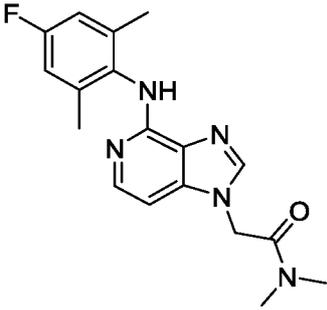
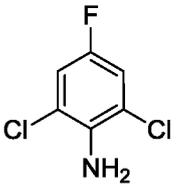
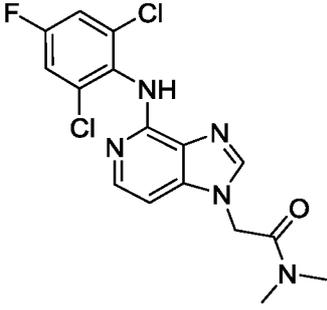
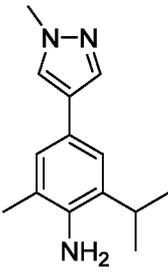
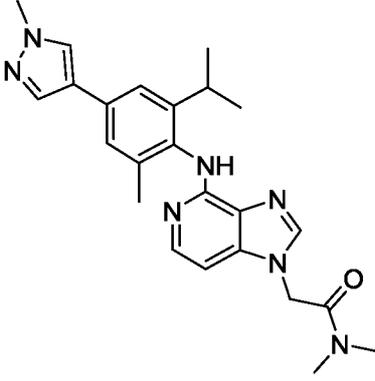
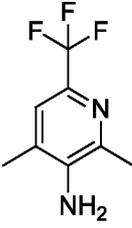
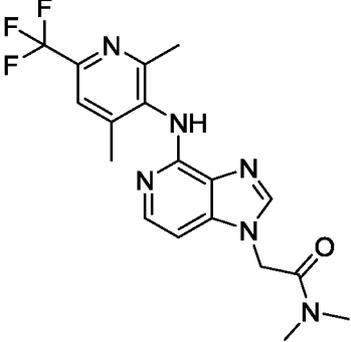
Следующие соединения синтезировали аналогичным образом из указанных
 25 промежуточных соединений и реагентов

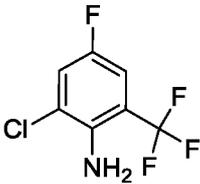
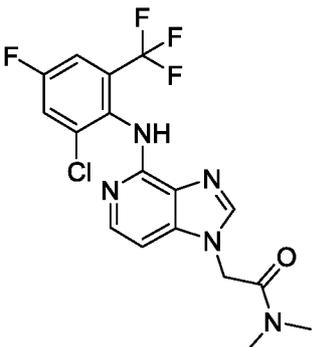
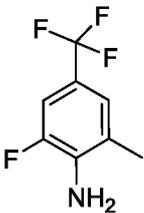
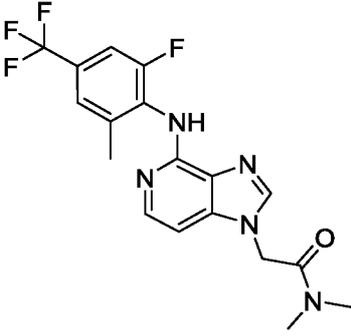
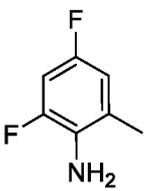
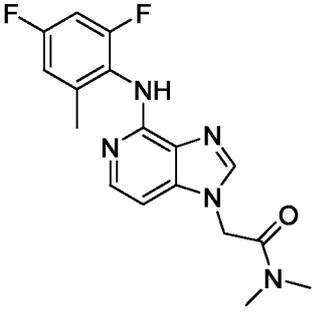
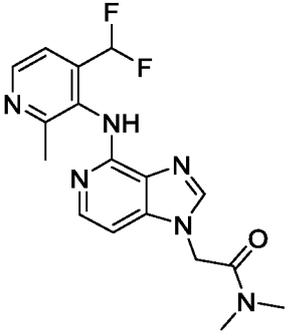
Исходное вещество	Реагент	Соединение
 <p>I-1</p>	 <p>[99479-66-0]</p>	 <p>Соед. № 7</p>

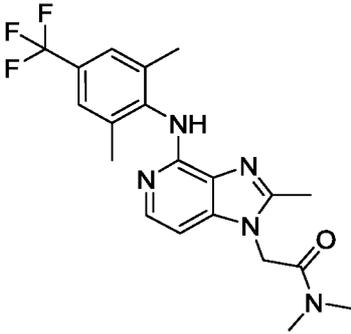
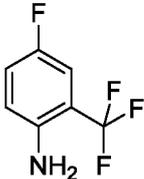
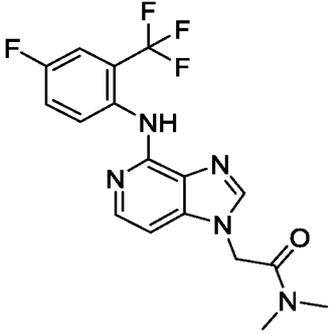
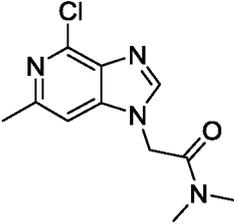
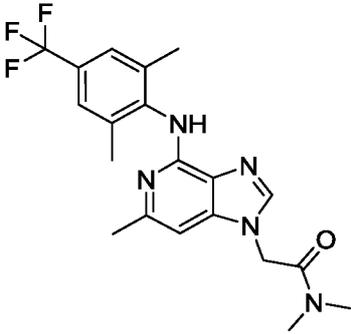
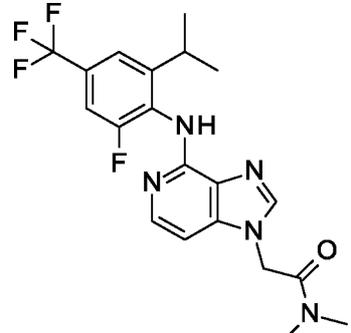
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	 <p>[34743-49-2]</p>	 <p>Соед. № 8</p>
I-1	 <p>[34743-49-2]</p>	 <p>Соед. № 9</p>
I-1	 <p>[2091685-73-1]</p>	 <p>Соед. № 10</p>
I-1	 <p>[24596-18-7]</p>	 <p>Соед. № 11</p>

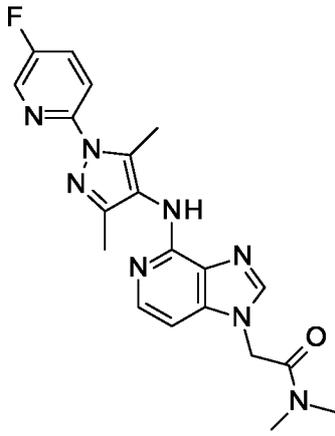
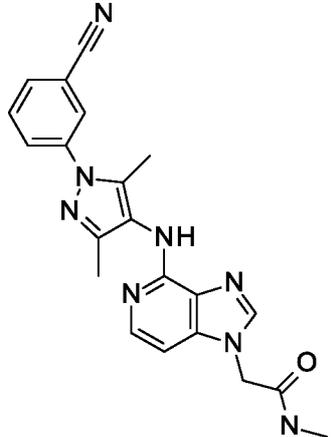
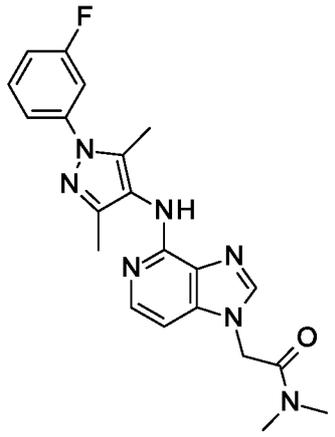
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	 I-20	 Соед. № 12
I-1	 I-21	 Соед. № 13
I-1	I-15	 Соед. № 14
I-1	I-14	 Соед. № 15

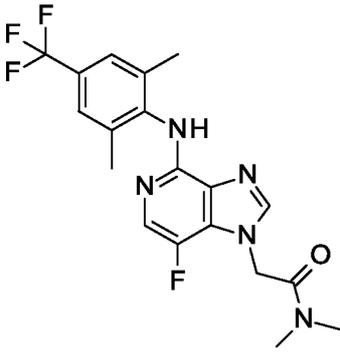
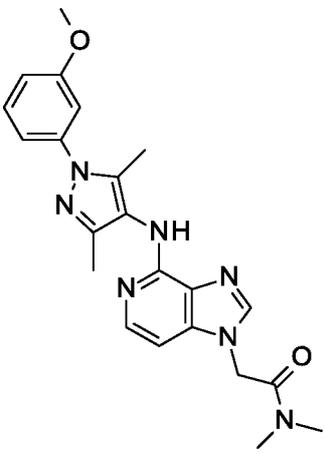
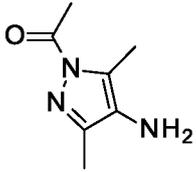
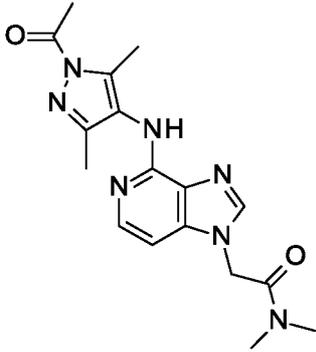
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	 <p>[1805647-51-1]</p>	 <p>Соед. № 16</p>
I-1	 <p>[24279-39-8]</p>	 <p>Соед. № 17</p>
I-1	 <p>[6656-70-8]</p>	 <p>Соед. № 18</p>
I-1	 <p>[88-05-1]</p>	 <p>Соед. № 19</p>

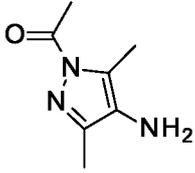
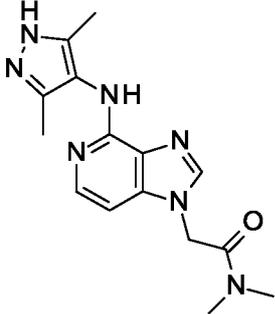
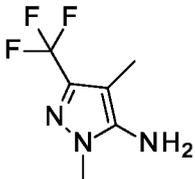
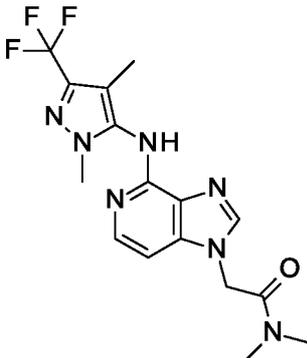
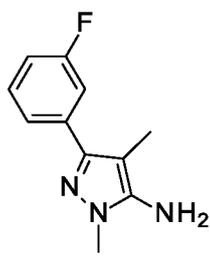
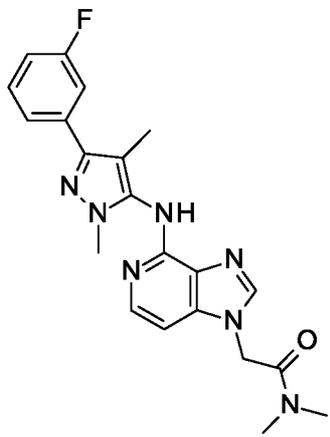
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	 <p>[392-70-1]</p>	 <p>Соед. № 20</p>
I-1	 <p>[344-19-4]</p>	 <p>Соед. № 21</p>
I-1	 <p>I-26</p>	 <p>Соед. № 22</p>
I-1	 <p>I-27</p>	 <p>Соед. № 23</p>

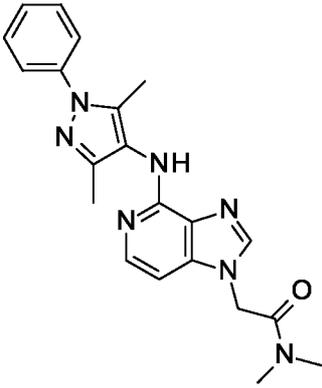
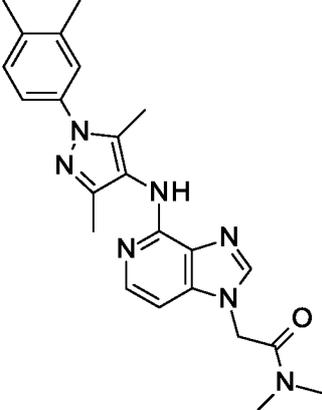
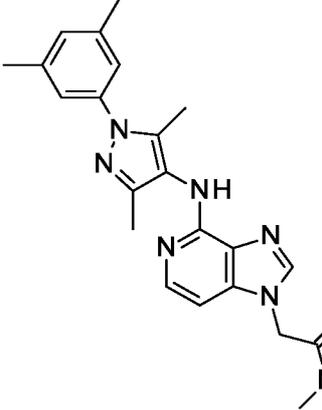
Исходное вещество	Реагент	Соединение
<p>I-1</p>	 <p>[344-19-4]</p>	 <p>Соед. № 24</p>
<p>I-1</p>	 <p>[1806475-69-3]</p>	 <p>Соед. № 25</p>
<p>I-1</p>	 <p>[1464825-76-0]</p>	 <p>Соед. № 26</p>
<p>I-1</p>	 <p>Промежуточное соединение 28</p>	 <p>Соед. № 27</p>

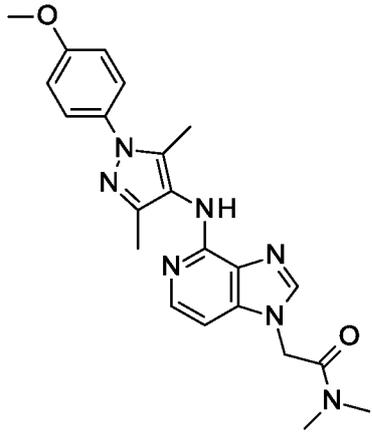
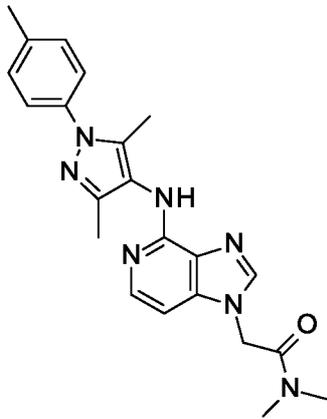
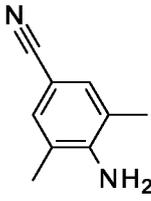
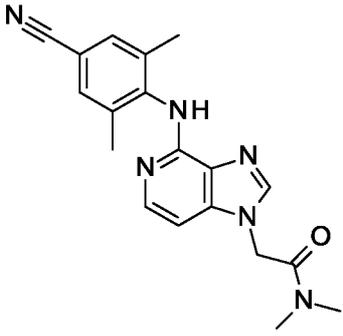
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	Промежуточное соединение 14	 <p>Соед. № 28</p>
I-1	 <p>[393-39-5]</p>	 <p>Соед. № 29</p>
 <p>I-29</p>	I-17	 <p>Соед. № 30</p>
I-1	I-31	 <p>Соед. № 31</p>

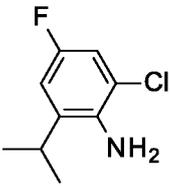
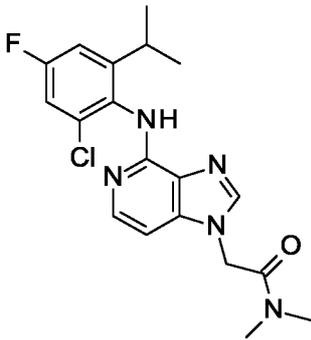
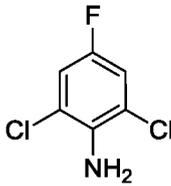
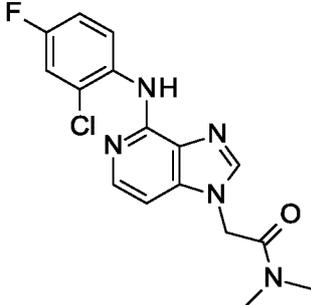
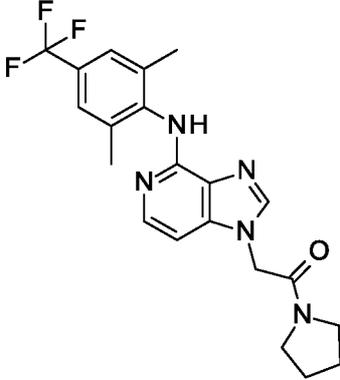
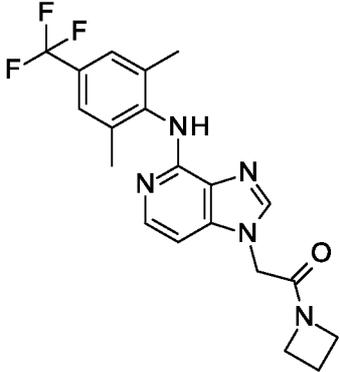
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	I-32	 <p>Соед. № 32</p>
I-1	I-33	 <p>Соед. № 33</p>
I-1	I-34	 <p>Соед. № 34</p>

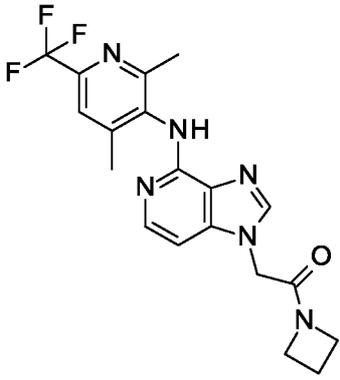
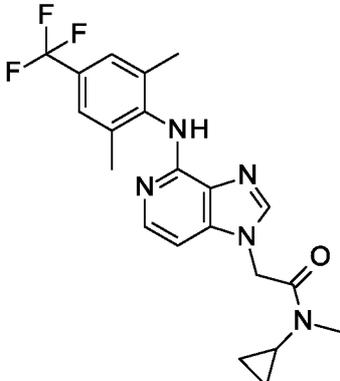
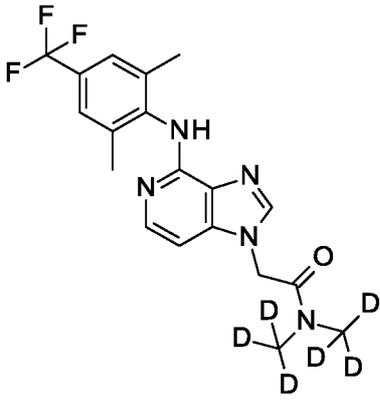
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-30	I-17	 <p>Соед. № 35</p>
I-1	I-35	 <p>Соед. № 36</p>
I-1	 <p>[872407-86-8]</p>	 <p>Соед. № 37</p>

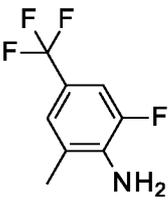
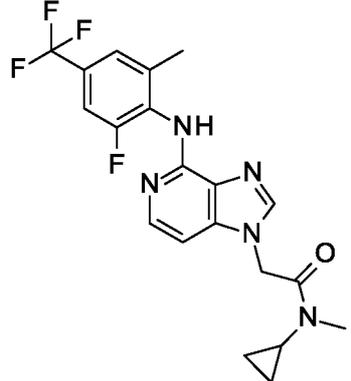
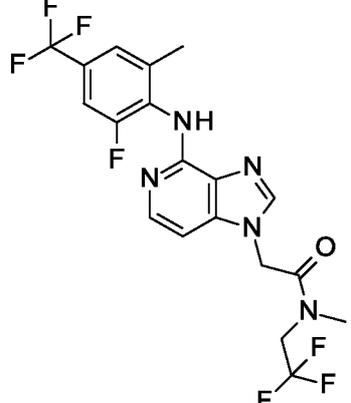
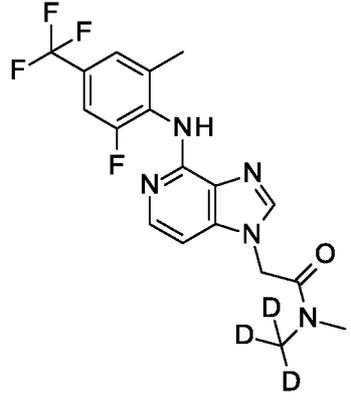
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	 <p>[872407-86-8]</p>	 <p>Соед. № 38</p>
I-1	 <p>[164668-13-7]</p>	 <p>Соед. № 39</p>
I-1	 <p>[1152663-40-5]</p>	 <p>Соед. № 40</p>

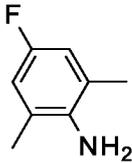
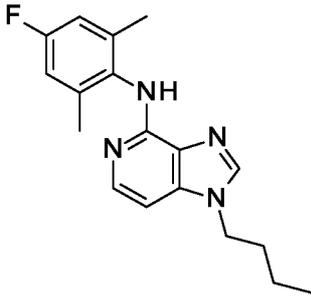
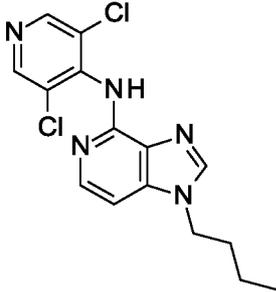
Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	I-36	 <p>Соед. № 41</p>
I-1	I-37	 <p>Соед. № 42</p>
I-1	I-38	 <p>Соед. № 43</p>

Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	I-39	 <p>Соед. № 44</p>
I-1	I-40	 <p>Соед. № 45</p>
I-1	 <p>[74896-24-5]</p>	 <p>Соед. № 46</p>

Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-1	 <p>[1690442-59-1]</p>	 <p>Соед. № 47</p>
I-1	 <p>[344-19-4]</p>	 <p>Соед. № 48</p>
I-4	I-17	 <p>Соед. № 49</p>
I-3	I-17	

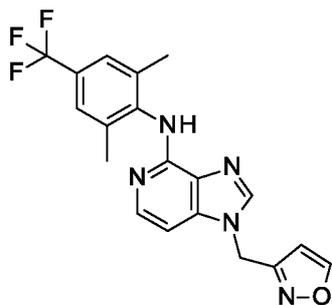
Исходное вещество	Реагент	Соединение
		Соед. № 50
I-3	I-27	 <p>Соед. № 51</p>
I-6	I-17	 <p>Соед. № 52</p>
I-6	I-17	 <p>Соед. № 53</p>

Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-6	 <p>[1806475-69-3]</p>	 <p>Соед. № 54</p>
I-9	 <p>[1806475-69-3]</p>	 <p>Соед. № 55</p>
I-12	I-17	 <p>Соед. № 56</p>

Исходное вещество	Реагент	Соединение
I-22	 [392-70-1]	 Соед. № 57
I-22	 [22889-78-7]	 Соед. № 58

СОЕДИНЕНИЕ 59

N-(2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)-1-(изоксазол-3-илметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин



5

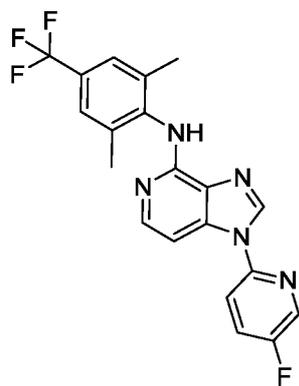
3-(Хлорметил)изоксазол [57684-71-6] (32 мкл, 0,34 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору I-46 (100 мг, 0,33 ммоль) и K_2CO_3 [584-08-7] (55 мг, 0,39 ммоль) в CH_3CN (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через Celite® и промывали с помощью смеси DCM/MeOH (9:1).

10 Растворители концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (загрузка сухого образца) с применением в качестве элюента градиента MeOH/DCM от 0/100 до 1,8/98,2. Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с

помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Phenomenex Gemini C18, 100 x 30 мм, 5 мкм; от 70% [25 mM NH₄HCO₃] - 30% [ACN:MeOH (1:1)] до 27% [25 mM NH₄HCO₃] - 73%[ACN:MeOH (1:1)]. Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением соед. № 59 в виде белого пенистого
5 твердого вещества (13 мг, 10%).

СОЕДИНЕНИЕ 60

N-(2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин

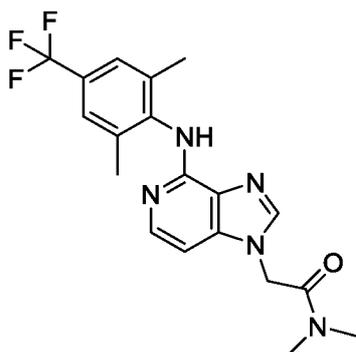


10

Смесь I-18 (142 мг, 0,57 ммоль), I-17 (119 мг, 0,63 ммоль) и Cs₂CO₃ (409 мг, 1,26 ммоль), DMA (2,2 мл) дегазировали с помощью азота. Добавляли Pd(OAc)₂ [3375-31-3] (12,8 мг, 0,057 ммоль) и Xantphos [161265-03-8] (33,1 мг, 0,057 ммоль) и смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном
15 давлении. Остаток разбавляли с помощью воды, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (от 90% [0,1% HCOOH] - 10% [ACN: MeOH 1:1] до 54% [0,1% HCOOH] - 46% [ACN: MeOH 1:1]). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с
20 получением соед. № 60 в виде белого твердого вещества (80 мг, 35%).

СОЕДИНЕНИЕ 61

2-(4-((2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

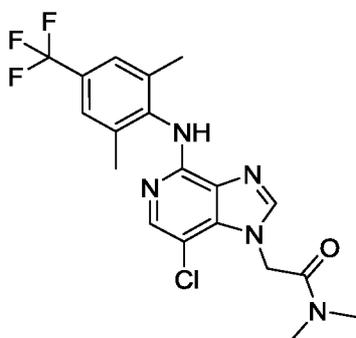


Смесь I-1 (8,03 г, 33,64 ммоль), I-17 (7,0 г, 37 ммоль) и Cs₂CO₃ (24,1 г, 74 ммоль) в DMA (104 мл) дегазировали с помощью азота. Добавляли Pd(OAc)₂ [3375-31-3] (755 мг, 3,36 ммоль) и Xantphos [161265-03-8] (1,95 г, 3,36 ммоль) и смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения добавляли водный раствор 5% LiCl (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4x). Органический слой отделяли и промывали с помощью дополнительного количества водного раствора 5% LiCl. Органический слой отделяли, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; 7 М раствор аммиака в MeOH в DCM от 0/100 до 4/96). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали под вакуумом. Остаток растирали с Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью Et₂O и высушивали при 50°C в течение 3 дней в сушильном шкафу с получением соед. № 61 в виде грязно-белого твердого вещества (7,9 г, 60%).

15

СОЕДИНЕНИЕ 62

2-[7-Хлор-4-[2,6-диметил-4-(трифторметил)анилино]имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]-N,N-диметилацетамид



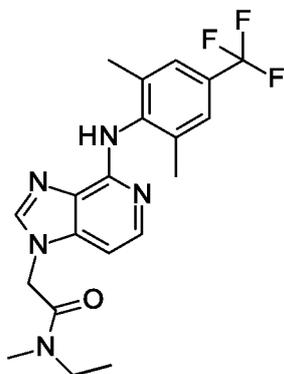
20

NCS [128-09-6] (38 мг, 0,28 ммоль) порциями добавляли к раствору соединения 61 (100 мг, 0,26 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре 16 ч. Смесь разбавляли с помощью насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4), фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Phenomenex Gemini C18, 100 x 30 мм, 5 мкм; от 81% [0,1% HCOOH] - 19% [$\text{ACN}:\text{MeOH}$ (1:1)] до 45% [0,1% HCOOH] - 55% [$\text{ACN}:\text{MeOH}$ (1:1)]). Необходимые фракции собирали и концентрировали. Продукт растирали с DIPE с получением соед. № 62 в виде грязно-белого твердого вещества (52 мг, 47%).

10 СОЕДИНЕНИЕ 63

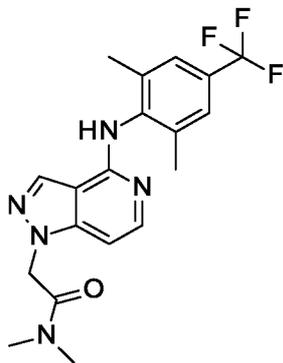
2-[4-[2,6-Диметил-4-(трифторметил)анилино]имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]-N-этил-N-метилацетамид



N-Метилимидазол [616-47-7] (36 мкл, 0,742 г/мл, 0,327 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору I-18 (70 мг, 0,19 ммоль) и N-этилметиламина [624-78-2] (25 мкл, 0,688 г/мл, 0,288 ммоль) в NMP [872-50-4] (1,18 мл) и ACN (0,589 мл) при КТ. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 15 мин до получения гомогенного раствора. Добавляли HOBT [123333-53-9] (39 мг, 0,29 ммоль) и EDC-HCl [25952-53-8] (53 мг, 0,27 ммоль) при КТ и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NaHCO_3 при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворители выпаривали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента градиента MeOH в DCM от 0/100 до 10/90 с получением 69 мг (87%) соед. № 63 в виде белого твердого вещества после растирания с DIPE .

СОЕДИНЕНИЕ 64

2-[4-[2,6-Диметил-4-(трифторметил)анилино]пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]-N,N-диметилацетамид

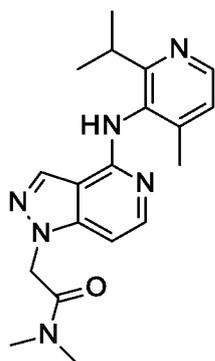


5 Pd₂dba₃ [51364-51-3] (9,7 мг, 0,017 ммоль) добавляли к дегазированному раствору карбоната цезия [534-17-8] (330 мг, 1,01 ммоль) и XantPhos [161265-03-8] (19,5 мг, 0,034 ммоль) в DMF (15 мл) в потоке N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин при 40°C, затем добавляли I-43 (100 мг, 0,34 ммоль) в потоке N₂. Смесь перемешивали при 40°C в течение следующих 5 мин, затем, наконец, добавляли [2-йод-1,3-диметил-5-(трифторметил)бензол [875550-67-7] (121,5 мг, 0,41 ммоль) и
10 реакцию смесь перемешивали в течение 18 ч при 85°C. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением остатка, который объединяли с неочищенным веществом, полученным в ходе аналогичной процедуры, выполненной с использованием 100 мг (0,34 ммоль) I-43, и полученную смесь очищали
15 посредством колоночной флэш-хроматографии с применением в качестве элюента градиента DCM/MeOH (20:1) в DCM от 0/100 до 5/95). Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением соед. № 64 (261 мг, выход 99%) в виде пепельно-белого твердого вещества.

20

СОЕДИНЕНИЕ 65

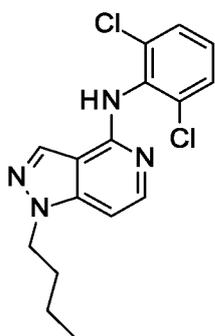
2-[4-[(2-Изопропил-4-метил-3-пиридил)амино]пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]-N,N-диметилацетамид



Pd₂dba₃ [51364-51-3] (4,5 мг, 0,0078 ммоль) добавляли к раствору Cs₂CO₃ [534-17-8] (151,5 мг, 0,46 ммоль) и XantPhos [161265-03-8] (9,0 мг, 0,015 ммоль) в DMF (15 мл) в потоке N₂ и смесь перемешивали в течение 2 мин при 40°C. Добавляли I-41 (50 мг, 0,155 ммоль, партия с чистотой 74%) в потоке N₂ и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 мин, затем добавляли 4-метил-2-(1-метилэтил)-3-пиридинамин [1698293-93-4] (28 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 85°C. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, затем полученный остаток объединяли с неочищенным веществом, полученным в ходе аналогичной процедуры, выполненной с использованием 100 мг (0,31 ммоль, чистота 74%) I-41, и полученное очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: XBridge Prep C18, 3,5 мкм, 4,6 x 100 мм; подвижная фаза: от 95% [65 mM NH₄OAc + ACN (90:10)] - 5% [100% ацетонитрил] до 63% [65 mM NH₄OAc + ACN (90:10)] - 37% [100% ацетонитрил]) с получением соед. № 65 (38 мг, 23%).

15 СОЕДИНЕНИЕ 66

1-Бутил-N-(2,6-дихлорфенил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-амин

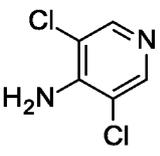
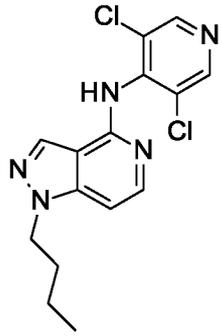
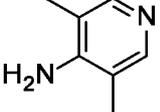
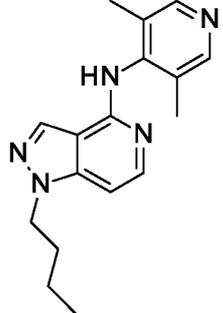


Смесь I-44 (120 мг, 0,57 ммоль), 2,6-дихлоранилина [608-31-1] (464 мг, 2,86 ммоль) и Cs₂CO₃ [534-17-8] (0,522 г, 1,60 ммоль) в tBuOH (2,3 мл) дегазировали с помощью N₂. Добавляли Pd(OAc)₂ [3375-31-3] (5 мг, 0,023 ммоль) и Xantphos [161265-03-8] (13 мг, 0,023 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и полученный остаток разбавляли с помощью воды и экстрагировали с

помощью DCM. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью RP (твердая фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 100 x 4,6 мм, подвижная фаза: 0,2% NH_4HCO_3 + MeOH) с получением соед. № 66 (90 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

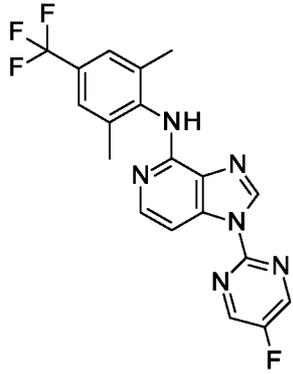
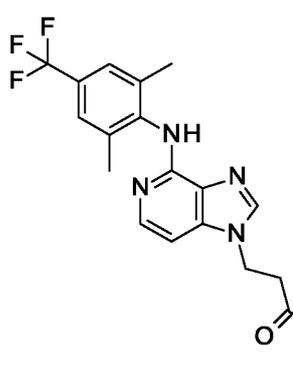
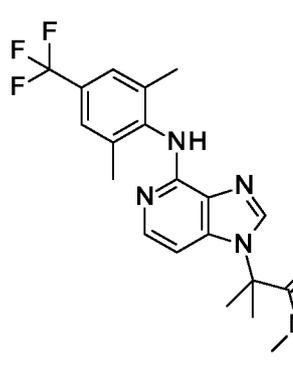
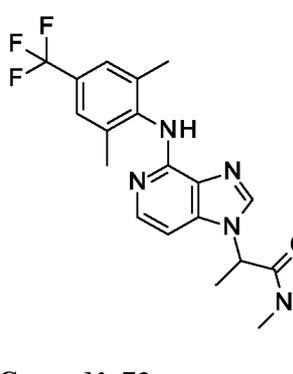
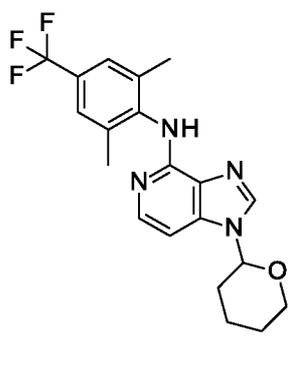
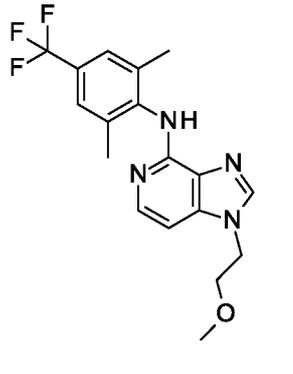
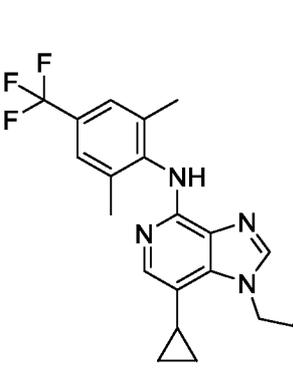
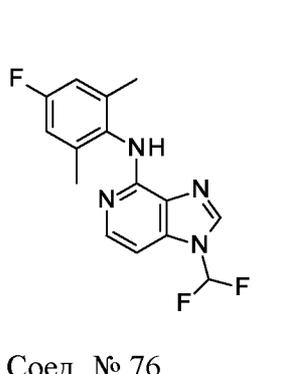
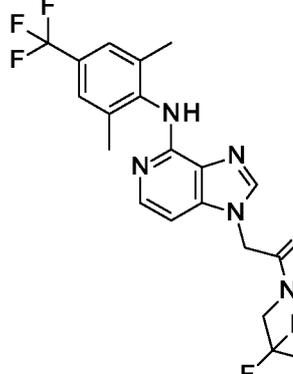
5

Следующие соединения синтезировали аналогичным образом из указанных промежуточных соединений и реагентов:

Исходное вещество	Реагент	Соединение
	 [22889-78-7]	 Соед. № 67
I-44	 [265981-13-3]	 Соед. № 68

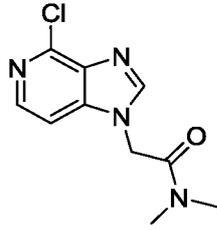
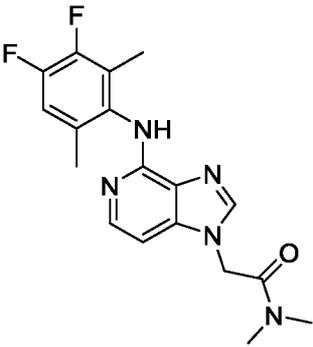
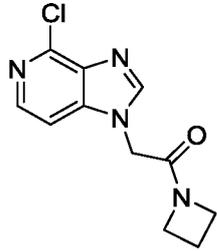
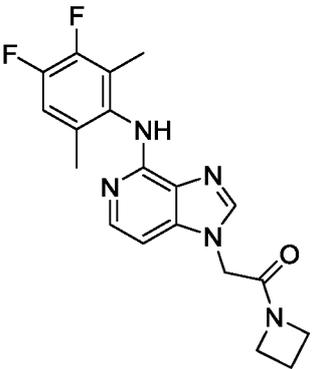
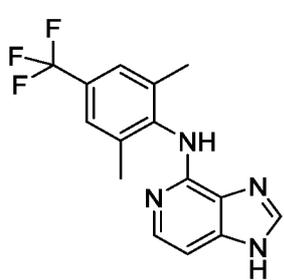
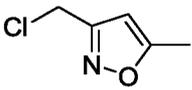
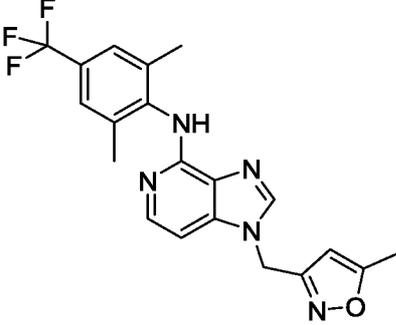
Следующие соединения также получали в соответствии с процедурами, аналогичными таковым, описанным в данном документе:

10

 <p>Соед. № 69</p>	 <p>Соед. № 70</p>	 <p>Соед. № 71</p>
 <p>Соед. № 72</p>	 <p>Соед. № 73</p>	 <p>Соед. № 74</p>
 <p>Соед. № 75</p>	 <p>Соед. № 76</p>	 <p>Соед. № 77</p>

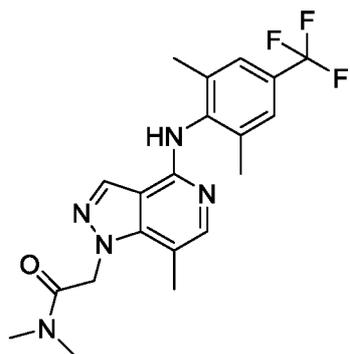
Следующие соединения получали в соответствии с процедурами, аналогичными таковым, описанным в данном документе, из указанных промежуточных соединений и реагентов:

Исходное вещество	Реагент	Соединение
-------------------	---------	------------

Исходное вещество	Реагент	Соединение
 <p>I-1</p>	 <p>I-45</p>	 <p>Соед. № 78</p>
 <p>I-3</p>	<p>I-45</p>	 <p>Соед. № 79</p>
 <p>I-46</p>	 <p>[35166-37-1]</p>	 <p>Соед. № 80</p>

СОЕДИНЕНИЕ 81

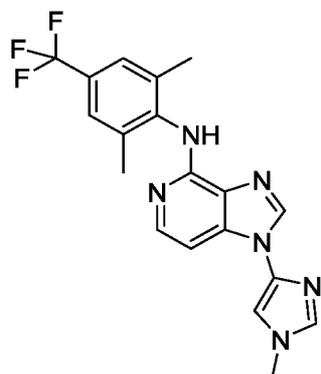
2-(4-((2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)амино)-7-метил-1H-пирозоло[4,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



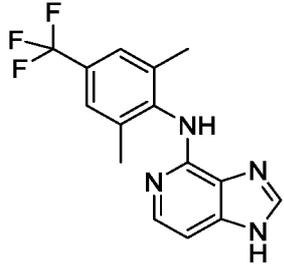
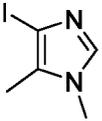
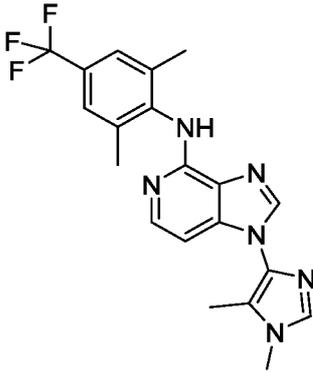
Соединение 81 получали подобно тому, как описано для синтеза соединения 6, начиная с соединения 64.

СОЕДИНЕНИЕ 82

- 5 N-(2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин



- I-46 (120 мг, 0,39 ммоль), 4-йод-1-метил-1H-имидазол [71759-87-0] (166 мг, 0,78 ммоль) и фосфат калия [7778-53-2] (336 мг, 1,57 ммоль) разбавляли в безводном диглиме [111-96-6] (3 мл, ранее дегазированный с помощью азота в течение 5 мин) в запечатанной пробирке в атмосфере азота. Затем добавляли йодид меди (I) [7681-65-4] (23 мг, 0,12 ммоль) и транс-1,2-циклогександиамин [1121-22-8] (14 мкл, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через Celite® и промывали с помощью смеси DCM/MeOH (9:1). Растворители концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (загрузка сухого образца) с применением в качестве элюента градиента MeOH/DCM от 0/100 до 2/98. Необходимые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением соед. № 82 (36 мг, 22%) в виде желтого клейкого твердого вещества.
- 20 Следующие соединения синтезировали аналогичным образом из указанных промежуточных соединений и реагентов

Исходное вещество	Реагент	Соединение
 <p>I-46</p>	 <p>I-14 [133838-77-4]</p>	 <p>Соед. № 83</p>

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Точки ПЛАВЛЕНИЯ

Значения представляют собой либо максимальные значения, либо диапазоны температур плавления и получены с экспериментальными погрешностями, которые
5 обычно связаны с данным аналитическим способом.

DSC823e или DSC1 STAR (указан как (a)) и MP50 от Mettler Toledo:

Для нескольких соединений определяли точки плавления с помощью DSC823e или
10 DSC1 STAR (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли при градиенте температур 10°C/минута. Максимальная температура составляла 300°C.

Для нескольких соединений точки плавления определяли с помощью MP50 (Mettler-Toledo) (указан как (b)). Точки плавления измеряли при градиенте температур 10°C/минута.

15 LCMS

ОБЩАЯ ПРОЦЕДУРА

Измерение с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) осуществляли с применением насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или
20 UV-детектора и колонки, указанной в соответствующих способах. При необходимости добавляли дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона

сканирования, минимального времени измерения и т. п.) с целью получения ионов, обеспечивающих определение номинального моноизотопного молекулярного веса (MW) соединения и/или точного моноизотопного молекулярного веса соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

5 Соединения описывали по их значениям экспериментального времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, то в таблице данных указанный молекулярный ион представляет собой $[M+H]^+$ (протонированную молекулу) и/или $[M-H]^-$ (депротонированную молекулу). В случае, если соединение не было способно к прямой ионизации, указан тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, $[M+CH_3COO]^-$ и т. п.). Для
10 молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т. д.) указанное значение представляет собой значение, полученное для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

В дальнейшем в данном документе "SQD" обозначает одноквадрупольный детектор,
15 "MSD" обозначает масс-селективный детектор, "QTOF" обозначает квадрупольный времяпролетный, "к. т" обозначает комнатную температуру, "BEH" обозначает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "CSH" обозначает гибрид с заряженной поверхностью, "UPLC" обозначает сверхэффективную жидкостную хроматографию, "DAD"
20 обозначает детектор на диодной матрице.

ТАБЛИЦА 1. Способы LC-MS (скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (T) в °C; время анализа в мин)

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- T колонки	Время анализа (мин)
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин, до 0% А за 0,90 мин, до 5% А за 0,5 мин	0,6 ----- 55	3,5
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А в течение 2,10 мин, до 0% А на 0,90 мин, до 5% А на 0,5 мин	0,6 ----- 55	3,5
3	Agilent: 1100- DAD и MSD	YMC: Pack ODS-AQ	A: 0,1% HCOOH в воде, B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А в течение 4,8	2,6	6

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т колонки	Время анализа (мин)
		(3 мкм, 4,6 x 50 мм)		мин, удерживание в течение 1 мин, возвращение к 95% А на 0,2 мин.		

ТАБЛИЦА 2. Аналитический данные – LCMS: $[M+H]^+$ означает массу протонированной молекулы соединения в форме свободного основания, $[M-H]^-$ означает массу депротонированной молекулы соединения в форме свободного основания или указанного типа аддукта $[M+CH_3COO]^-$. R_t означает время удерживания (в мин) Для некоторых соединений определяли точную массу.

Соед. №	Т. пл. (°C)	R_t	% площади УФ	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$
1		0,75	97,57	346	344
2		2,06	100	405	403
3	174,99	0,86	98,14	339	397 $[M+CH_3COO]^-$
4	275,1	1,85	99	378	
5	266,8	1,82	99	364	
6	238,3	2,05	99	406	
7	201,5	2,05	99	448	
8	230,0	1,56	96	354,1	
9	186,5	1,99	99	408	
10	211,6	2,197	99	406,17	
11	209,8	1,77	99	358	
12	234,4	2,27	99	420	
13	265,1	1,42	99	378	
14	223,3	0,56	100	353	-
15	214,14	1,76	100	412	410
16	182,81	0,92	98,5	428	426
17	238,4	2,04	99	432	
18	250	1,87	99	392	
19	270,2	1,68	99	338	
20	216,7	1,15	99	342	
21	243,4	1,48	99	382	
22	234,4	1,98	99	432	
23	233,3	1,515	99	393,1	
24	219,9	1,60	99	416	
25	226,6	1,84	99	396	
26		1,47	95,98	346	404 $[M+CH_3COO]^-$
27	216,6	1,12	99	361,16	

Соед. №	Т. пл. (°С)	R _t	% площади УФ	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻
28	236,6	1,97	99	406,1	
29	246,7	1,55	99	382	
30	188,2	2,13	99	406	
31	191,4	2,25	96	424	
32	256,6	1,58	99	409	
33	239,9	1,62	99	415,2	
34	181,5	1,71	95	408,1	
35	236,7	2,39	99	410,1	
36	179,7	1,74	95	420	
37	175,4	1,25	97	356	
38	283,5	0,85	98	314	
39	240,0	1,63	99	382,1	
40	230	1,89	99	408,2	
41	126,3	1,71	99	390,2	
42	144,7	2,05	96	418,2	
43	154,7	2,09	97	418,2	
44	199,9	1,83	99	420,0	
45	214,9	1,95	99	404,2	
46	263,4	1,425	99	349,1	
47	251,8	1,85	98	390	
48	>300	1,99	99	346	
49	196,6	2,09	99	418	
50	176,4	1,93	99	404	
51		1,53	98	405	
52	199,8	2,19	99	418,2	
53	208,2	1,99	99	398,2	
54	219,8	2,18	99	422	
55	238,3	2,39	99	464	
56	212,2	1,94	99	395,1	
57	184,45	1,97	96,81	313	
58		1,74	100	336	334
59	154,7	2,222	99	388,1	
60	186,5	2,38	99	402	
61	207,65	1,92	100	392,2	390,2
62	239,9	2,78	98	426	
63	186,5 (b)	1,97	99	406	
64	196,5(b)	2,09	99	392	
65	211,5(b)	1,3	98	353	
66	144,7(a)	1,97	96,09	335	333
67		1,8	99,16	336	334
68		1,65	97,5	296	294
69	198,2 (b)	2,57	98	403	
70	194,9 (b)	2,12	97	406	

Соед. №	Т. пл. (°C)	R _t	% площади УФ	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻
71	260,1 (b)	2,21	99	420	
72	199,9 (b)	2,13	99	406	
73	169,8 (b)	2,44	97	391,1	
74	161,5 (b)	2,20	98	365,1	
75	246,7 (b)	2,30	99	432,2	
76	194,8 (b)	1,77	99	307,1	
77	228,3 (b)	2,42	99	460,1	
78	198,1 (b)	1,63	96	360	
79	214,8 (b)	1,65	99	372	
80	164,7 (b)	2,30	99	402,1	
81	211,6 (b)	2,20	99	406,1	
82	184,8 (b)	2,15	99	387,1	
83		2,20	95	401,1	

ЯМР

Для ряда соединений спектры ¹H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AV III HD с рабочей частотой 400 МГц, на Bruker Avance NEO с рабочей частотой 500 МГц или на спектрометре Bruker Avance NEO с рабочей частотой 400 МГц с применением ХЛОРОФОРМ-*d* (дейтерированный хлороформ, CDCl₃) или DMSO-*d*₆ (дейтерированный DMSO, диметилсульфоксид-*d*₆) в качестве растворителя. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS), который применяли в качестве внутреннего стандарта.

5 Соед. № 10: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ = 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=5,8, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,81 (d, *J*=5,8, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,62 (q, *J*=7,5, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,06 (t, *J*=7,5, 3H).

10 Соед. № 12: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ = 8,41 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (d, *J*=5,8, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 6,79 (d, *J*=5,8, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,10 (d, *J*=6,9, 6H).

15 Соед. № 13: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ = 8,15 (s, 1H), 8,02 – 7,98 (m, 2H), 7,52 (d, *J*=5,7, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,74 (d, *J*=5,8, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

20 Соед. № 42: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,43 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,82 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

Соед. № 45: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta = 8,05$ (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (d, $J=5,8$, 1H), 7,41 (d, $J=8,4$, 2H), 7,31 (d, $J=8,2$, 2H), 6,79 (d, $J=5,8$, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

5 Соед. № 47: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,3, 2,9$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J = 10,0, 2,9$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

Соед. № 52: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta = 8,43$ (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59 (d, $J=5,8$, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,85 (d, $J=5,8$, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,00 – 0,88 (m, 4H).

10 Соед. № 53: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,43 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,21 (s, 6H)

Соед. № 59: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,92 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).

15 Соед. № 61: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,21 (s, 6 H), 2,88 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 5,23 (s, 2 H), 6,82 (d, $J = 5,70$ Гц, 1 H), 7,45 (s, 2 H), 7,59 (d, $J = 5,70$ Гц, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

20 Соед. № 63: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,43 (s, 3H), 8,06 (d, $J = 12,2$ Гц, 3H), 7,59 (d, $J = 5,8$ Гц, 3H), 7,45 (s, 6H), 6,80 (dd, $J = 12,1, 5,8$ Гц, 3H), 5,24 (s, 0,9H), 5,20 (s, 1,1H), 3,09 (s, 1,7H), 2,85 (s, 1,3H), 2,21 (s, 6H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Гц, 1,3H), 1,04 (t, $J = 7,1$ Гц, 1,7H). Наблюдали два ротамера, соотношение 60:40.

Соед. № 64: ^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 2,31 (s, 6 H), 3,00 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 6,55 (br s, 1 H), 6,75 (br d, $J = 6,05$ Гц, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,95 (br d, $J = 5,91$ Гц, 1 H).

25 Соед. № 65: ^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 1,15 - 1,23 (m, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 3,37 - 3,58 (m, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 6,73 (br d, $J=5,91$ Гц, 1 H) 6,82 (br s, 1 H) 7,13 (br d, $J=4,67$ Гц, 1 H) 7,91 (br d, $J=5,91$ Гц, 1 H) 8,53 (d, $J=4,67$ Гц, 1 H)

30 Соед. № 66: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, $J = 7,37$ Гц, 3 H), 1,24 (sxt, $J = 7,44$ Гц, 2 H), 1,78 (quin, $J = 7,21$ Гц, 2 H), 4,29 (t, $J = 6,93$ Гц, 2 H), 6,87 (br d, $J = 5,50$ Гц, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,14$ Гц, 2 H), 7,59 (br s, 1 H), 7,99 (br s, 1 H), 9,38 (br s, 1 H).

Соед. № 67: ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 0,94 (t, $J = 7,32$ Гц, 3 H), 1,26 - 1,38 (m, 2 H), 1,77 - 1,96 (m, 2 H), 4,21 - 4,29 (m, 2 H), 6,57 (d, $J = 6,92$ Гц, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 6,51$ Гц, 1 H), 8,49 (s, 2 H), 9,43 (br s, 1 H).

Соед. № 68: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 0,94 (t, *J* = 7,37 Гц, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,78 - 1,94 (m, 2 H), 1,94 - 2,17 (m, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 4,26 (t, *J* = 7,15 Гц, 2 H), 6,72 (d, *J* = 6,16 Гц, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,84 (br d, *J* = 6,16 Гц, 1 H), 8,39 (s, 2 H).

Соед. № 78: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 2,20 (d, *J*=2,4 Гц, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 4,93 (s, 2 H) 6,65 (d, *J*=5,9 Гц, 1 H) 6,75 (br s, 1 H) 6,89 - 6,97 (m, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,88 (d, *J*=5,8 Гц, 1 H).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

1) OGA – БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

10 Анализ основан на ингибировании гидролиза флуоресцеин-моно-β-D-N-ацетилглюкозамина (FM-GlcNAc) (Mariappa et al. 2015, Biochem J 470:255) рекомбинантным человеческим экспрессируемым менингиомой антигеном 5 (MGEA5), также называемым O-GlcNAказой (OGA). Гидролиз FM-GlcNAc (Маркер Gene technologies, № по кат. M1485) приводит к образованию β-D-N-глюкозаминацетата и
15 флуоресцеина. Флуоресценция последнего может быть измерена при длине волны возбуждения 485 нм и длине волны излучения 538 нм. Повышение ферментативной активности приводит к повышению уровня сигнала флуоресценции. Полноразмерный фермент OGA приобретали у OriGene (№ по кат. TP322411). Фермент хранили в 25 mM Tris.HCl, pH 7,3, 100 mM глицине, 10% глицерине при -20°C. Тиамет G и GlcNAc-
20 статин тестировали в качестве эталонных соединений (Yuzwa et al. 2008 Nature Chemical Biology 4:483; Yuzwa et al. 2012 Nature Chemical Biology 8:393). Анализ проводили в 200 mM буфере на основе цитрата/фосфата, дополненного 0,005% Tween-
25 20. 35,6 г Na₂HPO₄ 2 H₂O (Sigma, № C0759) растворяли в 1 л воды с получением 200 mM раствора. 19,2 г лимонной кислоты (Merck, № 1.06580) растворяли в 1 л воды с получением 100 mM раствора. pH натрий-фосфатного раствора доводили с помощью раствора лимонной кислоты до 7,2. Буфер для остановки реакции состоит из 500 mM карбонатного буфера, pH 11,0. 734 мг
FM-GlcNAc растворяли в 5,48 мл DMSO с получением 250 mM раствора и хранили при -20°C. OGA применяли при концентрации, составляющей 2 нМ, а FM-GlcNAc при
30 конечной концентрации, составляющей 100 мкМ. Разбавления получали в буфере для анализа.

50 нл соединения, растворенного DMSO, вносили в аналитические планшеты Black Proxiplate TM 384 Plus (Perkin Elmer, № 6008269) и впоследствии добавляли 3 мкл ферментативной смеси fl-OGA. Планшеты предварительно инкубировали в течение

60 мин при комнатной температуре, а затем добавляли 2 мкл смеси субстрата для FM-GlcNAc. Конечные концентрации DMSO не превышали 1%. Планшеты кратковременно центрифугировали в течение 1 мин при 1000 об/мин и инкубировали при комнатной температуре в течение 6 ч. Для остановки реакции добавляли 5 мкл останавливающего буфера и планшеты снова центрифугировали в течение 1 мин при 1000 об/мин. Флуоресценцию количественно определяли на Fluoroskan Ascent от Thermo Scientific или EnVision от PerkinElmer при длине волны возбуждения 485 нм и длине волны излучения 538 нм.

Для анализа наиболее соответствующую кривую устанавливали методом наименьшей суммы квадратов. На его основании получали значение IC_{50} и коэффициент Хилла. Контроль верхнего уровня (без ингибитора) и контроль нижнего уровня (насыщающие концентрации стандартного ингибитора) применяли для определения минимальных и максимальных значений.

2) OGA - КЛЕТочный АНАЛИЗ

Клетки HEK293, индуцируемые в отношении экспрессии характеризующегося мутацией P301L человеческого тау-белка (изоформа 2N4R), получали в Janssen. Тиамет-Г применяли для валидации обоих планшетов (контроль верхнего уровня) и в качестве эталонного соединения (валидация эталонного значения EC_{50} в рамках анализа). Ингибирование OGA оценивали посредством иммуноцитохимического (ИСС) обнаружения O-GlcNAc-гликозилированных белков путем применения моноклонального антитела (CTD110.6; Cell Signaling, № 9875), выявляющего O-GlcNAc-гликозилированные остатки, как описано ранее (Dorfmueller et al. 2010 Chemistry & biology, 17:1250). Ингибирование OGA будет приводить к повышению уровней O-GlcNAc-гликозилированных белков, приводя к получению повышенного сигнала в ходе эксперимента. Клеточные ядра окрашивали с помощью Hoechst для проведения контроля качества культуры клеток и грубой оценки непосредственной токсичности соединений, при ее наличии. Визуализацию с получением изображений результатов ИСС проводили на микроскопе для планшетов Opera Phenix от Perkin Elmer, а количественное определение выполняли с помощью предоставленного программного обеспечения Harmony 4.1 от Perkin Elmer.

Клетки размножали в DMEM с высоким содержанием глюкозы (Sigma, № D5796), следуя стандартным процедурам. За 2 дня до проведения клеточного анализа клетки разделяли, подсчитывали и высевали в покрытый поли-D-лизином (PDL) 96-луночный

(Greiner, № 655946) планшет при плотности клеток, составляющей 12000 клеток на см² (4000 клеток на лунку), в 100 мкл аналитической среды (среду с низким содержанием глюкозы применяют для снижения базальных уровней GlcNAc-гликозилирования) (Park et al. 2014 The Journal of biological chemistry 289:13519). В день тестирования соединений среду из аналитических планшетов удаляли и дополняли 90 мкл свежей аналитической среды. По 10 мкл соединений при 10-кратной конечной концентрации добавляли в лунки. Планшеты центрифугировали незадолго до инкубирования в клеточном инкубаторе в течение 6 часов. Концентрацию DMSO доводили до 0,2%. Среду удаляли путем применения вакуума. Для проведения окрашивания клеточную среду удаляли и клетки однократно промывали с помощью 100 мкл D-PBS (Sigma, № D8537). Начиная со следующей стадии и далее, если не указано иное, аналитический объем всегда составлял 50 мкл, а инкубацию проводили без перемешивания и при комнатной температуре. Клетки фиксировали в 50 мкл 4% раствора параформальдегида (PFA, Alpha aesar, № 043368) в PBS в течение 15 минут при комнатной температуре. Раствор PFA в PBS затем удаляли и клетки однократно промывали в 10 мМ буфере на основе Tris (LifeTechnologies, № 15567-027), 150 мМ NaCl (LifeTechnologies, № 24740-0110), 0,1% Triton X (Alpha aesar, № A16046), pH 7,5 (буфер для ICC), перед пермеабелизацией в том же буфере в течение 10 минут. Впоследствии образцы подвергали блокированию в буфере для ICC, содержащем 5% козьей сыворотки (Sigma, № G9023), в течение 45-60 минут при комнатной температуре. Затем образцы инкубировали с первичным антителом (1/1000, полученное от коммерческого поставщика, см. выше) при 4°C в течение ночи и впоследствии промывали 3 раза в течение 5 минут в буфере для ICC. Образцы инкубировали со вторичным флуоресцентным антителом (разбавление 1/500, Lifetechnologies, № A-21042) и ядра окрашивали с помощью Hoechst 33342 при конечной концентрации, составляющей 1 мкг/мл, в буфере для ICC (Lifetechnologies, № H3570) в течение 1 часа. Перед проведением анализа образцы промывали вручную 2 два раза в течение 5 минут в основном буфере для ICC.

Визуализацию проводили с применением Phenix Opera от Perkin Elmer с применением 20x объектива для погружения в воду и записью 9 полей зрения на лунку. Считываемые при 488 нм значения интенсивности применяли в качестве меры уровня O-GlcNAc-гликозилирования для общего количества белков в лунках. Для оценки потенциальной токсичности соединений ядра подсчитывали с применением окрашивания с помощью Hoechst. IC₅₀-значения рассчитывали с применением

параметрической нелинейной регрессионной модели для аппроксимации. В качестве случая с максимальным ингибированием тиамет G при концентрации 200 мкМ присутствовал в каждом планшете. Кроме того, зависимость ответа от концентрации тиамета G рассчитывали для каждого планшета.

5

ТАБЛИЦА 5. Результаты, полученные в биохимических и клеточных анализах. Иллюстративные соединения по настоящему изобретению тестировали согласно процедуре, описанной выше, с результатами, представленными в таблице ниже (н. о. означает не определено). Значения, указанные в таблице ниже, приведены в соответствии с допустимыми погрешностями, которые обусловлены применяемыми анализом и оборудованием.

10

Соед. №	Ферментативный анализ с hOGA; pIC ₅₀	Ферментативный анализ, E _{max} (%)	Клеточный анализ с hOGA; pEC ₅₀	Клеточный анализ, E _{max} (%)
1	8,29	101	7,34	81
2	8,22	99	7,02	87
3	7,59	101	6,13	57
4	8,47	98	7,26	101
5	6,92	91	6,35	67
6	7,72	99	6,54	60
7	8,16	102	6,43	66
8	8,26	97	7,57	98
9	8,17	99	7,23	82
10	8,03	100	7	100
11	8,00	99	6,68	62
12	7,97	101	7,33	88
13	7,86	98	7,16	113
14	7,85	100	6,37	75
15	7,85	98	6,69	64
16	7,87	101	6,5	66
17	7,79	99	6,5	77
18	7,79	99	6,2	56
19	7,7	98	6,27	62
20	7,73	98	6,77	83
21	7,51	95	6,91	69
22	7,38	98	<6	31
23	7,34	99	5,99	51
24	7,34	96	6,4	82
25	6,87	96	<6	29
26	6,72	98	<6	8
27	6,43	89	<6	18
28	6,32	85	<6	22
29	6	100	<6,7	2
30	5,23	55	<6	12
31	7,06	104	<6	36
32	6,76	100	<6	34
33	7,69	97	6,32	63
34	7,44	99	6,25	54
35	6,75	96	<6	25

Соед. №	Ферментативный анализ с hOGA; pIC ₅₀	Ферментативный анализ, E _{max} (%)	Клеточный анализ с hOGA; pEC ₅₀	Клеточный анализ, E _{max} (%)
36	7,53	101	6,22	55
37	<5	2	<6	8
38	6,04	90	<6	6
39	6,2	94	<6	12
40	6,98	102	<6	27
41	7,55	95	<6	44
42	7,66	93	6,53	70
43	7,83	99	6,36	65
44	7,56	99	6,34	64
45	7,63	94	6,26	94
46	7,87	92	6,33	69
47	7,87	97	7,17	110
48	5,55	66	Н. д.	Н. д.
49	7,03	95	6,19	57
50	6,9	94	6,03	48
51	5,83	82	<6	15
52	8,09	102	6,86	73
53	8,14	103	6,87	87
54	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.
55	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.
56	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.
57	7,27	99	6,29	62
58	6,28	95	Н. д.	Н. д.
59	8,04	101	6,7	72
60	6,93	100	6,03	44
61	8,03	98	6,97	87
62	6,16	91	<6	13
63	8,03	98	7,05	100
64	7,37	101	6,63	78
65	6,76	97	<6	24
66	7,07	104	<6	45
67	6,29	94	<6	6
68	5,12	61		
69	6,14	80	<6	6
70	<5	7	<6	7
71	<5	6	<6	27
72	6,26	92	<6	2
73	6,77	100	<6	42
74	5,64	83	<6	6
75	6,28	97	<6	22
76	н. о.			
77	7,23	103	6,37	67
78	н. о.			
79	н. о.			
80	8,05	104	6,7	94
81	7,16	100	6,27	66
82	6,76	97		
83	н. о.			

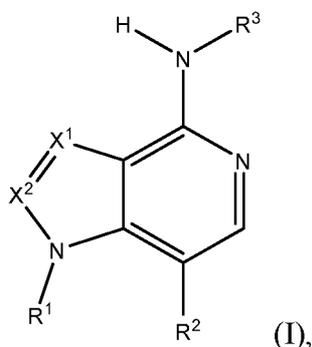
Иллюстративные соединения по настоящему изобретению тестировали согласно процедуре, описанной выше, с результатами, представленными в таблице ниже (н. о. означает не определено). Значения, указанные в таблице ниже, приведены в

соответствии с допустимыми погрешностями и представляют собой усредненные значения для нескольких анализов конкретного соединения, которые были получены после повторной калибровки оборудования.

Соед. №	Ферментативный анализ с hOGA; pIC ₅₀	Клеточный анализ с hOGA; pEC ₅₀
69	н. о.	6,14
70	н. о.	<6
71	н. о.	<6
72	н. о.	<6
73	6,91	6,42
74	н. о.	<6
78	7,67	6,37
79	6,6	<6
81	н. о.	6,82
82	6,77	<6
83	5,93	<6

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



5 или его таутомер или стереоизомерная форма, или его дейтерированная форма, где каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из CR^4 и N, при условии, что один из X^1 или X^2 представляет собой N;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OC₁₋₄алкила, OH, -C(=O)NR^xR^y, 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген, при этом 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; C_{1-6} алкила, замещенного оксетанилом, C_{1-6} алкила, где два геминальных атома водорода заменены на оксетанилиден; тетрагидропиридила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

при условии, что заместитель, представляющий собой -OC₁₋₄алкил или -OH, при его наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота бициклического ядра; при этом

каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо,

выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

каждый из R^2 и R^4 , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

5 R^3 выбран из группы, состоящей из

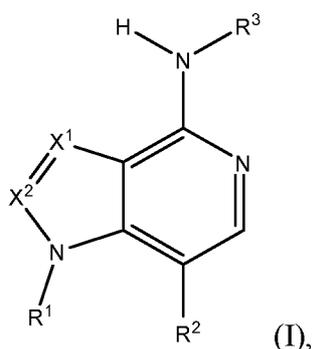
(а) 5- или 6-членного моноциклического арильного или гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, фенила и пиридила; каждый из которых замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; и при этом по меньшей мере один заместитель расположен при атоме углерода, находящемся в орто-положении относительно NH-линкера, связывающего R^4 с бициклическим ядром; или

15 (b) 9-10-членного бициклического гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из 1H-индазолила, 1H-бензо[d]имидазолила, 1,8-нафтиридиныла, пиразоло[1,5-a]пиридиныла, имидазо[1,2-a]пиридиныла, имидазо[1,5-a]пиридиныла, имидазо[1,5-b]пиридазинила, индолизинила, 1H-индолила, хинолиныла, изохинолиныла и тиазоло[4,5-b]пиридиныла; необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het;

20 при этом Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, C_{1-4} алкилокси;

25 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в качестве лекарственного препарата.

2. Соединение формулы (I),



или его таутомер или стереоизомерная форма, или его дейтерированная форма, где
каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из CR^4 и N, при условии, что один из X^1 или X^2
5 представляет собой N;

R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{2-6} алкила; C_{1-6} алкила,
замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо
выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OC_{1-4}$ алкила, OH , $-C(=O)NR^xR^y$, 5- или
6-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиразолила,
10 имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и
пиримидинила, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими
независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген, при этом 5-
или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя независимо
выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; C_{1-6} алкила,
15 замещенного оксетанилом, C_{1-6} алкила, где два геминальных атома водорода заменены
на оксетанилиден; тетрагидропиранила и 5- или 6-членного гетероарила, выбранного из
группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила,
пиридила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен
заместителями или двумя из них, каждый из которых независимо выбран из группы,
20 состоящей из галогена и C_{1-4} алкила;

при условии, что заместитель, представляющий собой $-OC_{1-4}$ алкил или $-OH$, при его
наличии, отдален на по меньшей мере два атома углерода от атома азота
бициклического ядра; при этом

каждый из R^x и R^y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила,
25 моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или R^x и R^y вместе
с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо,
выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила,
пиперазинила и морфолинила;

каждый из R^2 и R^4 , при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из

5 (а) 5- или 6-членного моноциклического арильного или гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, фенила и пиридила; каждый из которых замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; и при этом по меньшей мере один
10 заместитель расположен при атоме углерода, находящемся в орто-положении относительно NH-линкера, связывающего R^4 с бициклическим ядром; или

(b) 9-10-членного бициклического гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из 1H-индазолила, 1H-бензо[d]имидазолила, 1,8-нафтиридинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,5-a]пиридинила,
15 имидазо[1,5-b]пиридазинила, индолизинила, 1H-индолила, хинолинила, изохинолинила и тиазоло[4,5-b]пиридинила; необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила
20 и Het;

при этом Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, C_{1-4} алкилокси;

25 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

3. Соединение по п. 2, где R^3 выбран из группы, состоящей из

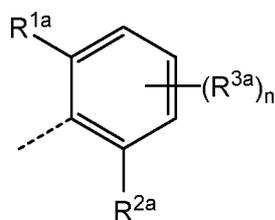
(а) 5- или 6-членного моноциклического арильного или гетероарильного радикала, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, фенила и пиридила; каждый из
30 которых замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, -CN, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси, $-(C=O)C_{1-4}$ алкила и Het; и при этом по меньшей мере один

заместитель расположен при атоме углерода, находящемся в орто-положении относительно NH-линкера, связывающего R⁴ с бициклическим ядром; или

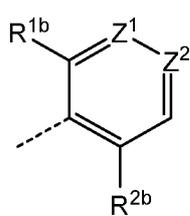
(b) 1H-индазолила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси, полигалоген-C₁₋₄алкилокси, -(C=O)C₁₋₄алкила и Het;

при этом Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN и C₁₋₄алкилокси.

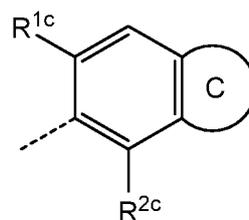
4. Соединение по п. 2 или п. 3, где R³ выбран из группы, состоящей из (a), (b) и (c):



(a),



(b),



(c),

где каждый из R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси, полигалоген-C₁₋₄алкилокси, -(C=O)C₁₋₄алкила и Het; при условии, что по меньшей мере одни из R^{1a} или R^{2a} и по меньшей мере одни из R^{1b} или R^{2b} не представляет собой водород;

каждый из Z¹ и Z² независимо выбран из N, CH или CR^{3b}, при условии, что по меньшей мере один из Z¹ или Z² представляет собой N;

каждый из R^{3a} и R^{3b}, при его наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN, моногалоген-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси, моногалоген-C₁₋₄алкилокси, полигалоген-C₁₋₄алкилокси, -(C=O)C₁₋₄алкила и Het; при этом

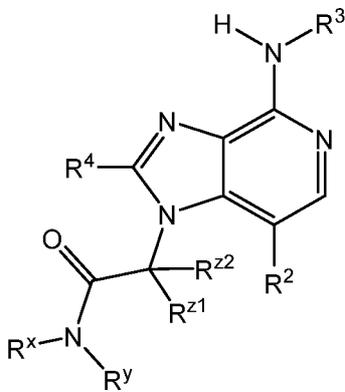
n равняется 0, 1 или 2;

Het выбран из группы, состоящей из пиразолила, фенила, пиридила, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -CN и C₁₋₄алкилокси;

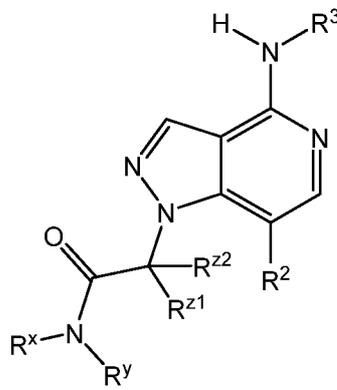
каждый из R^{1c} и R^{2c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-CN$, моногалоген- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, моногалоген- C_{1-4} алкилокси, полигалоген- C_{1-4} алкилокси и $-(C=O)C_{1-4}$ алкила; и

5 С образует конденсированное 5-членное гетероароматическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиразолила и имидазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил.

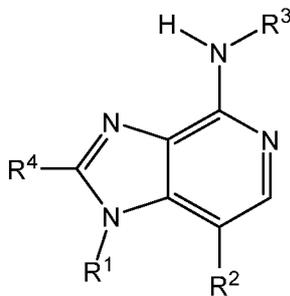
10 5. Соединение по любому из пп. 2-4, где соединение формулы (I) характеризуется формулой (I-A), (I-B), (I-C) или (I-D),



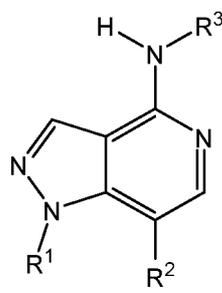
(I-A),



(I-B),



(I-C),



(I-D),

где каждый из $z1$ и $z2$ независимо выбран из водорода, дейтерия и галогена, а остальные переменные определены в любом из пп. 2-4.

15 6. Фармацевтическая композиция, содержащая профилактически или терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 2-5 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Способ получения фармацевтической композиции по п. 6, включающий смешивание фармацевтически приемлемого носителя с профилактически или терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп. 2-5.
- 5 8. Соединение по любому из пп. 2-5 или фармацевтическая композиция по п. 6 для применения в качестве лекарственного препарата.
9. Соединение для применения по п. 1 для лечения или предупреждения таупатии или альфа-синуклеинопатии.
- 10 10. Соединение по любому из пп. 2-5 или фармацевтическая композиция по п. 6 для применения в лечении или предупреждении таупатии или альфа-синуклеинопатии.
11. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 9 или
15 п. 10, где таупатия выбрана из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, комплекса бокового амиотрофического склероза и паркинсонизма-деменции, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, хронической травматической энцефалопатии, кортикобазальной дегенерации, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с
20 хромосомой 17 (обусловленной мутациями в MAPT), лобно-височной лобарной дегенерации (в некоторых случаях обусловленной мутациями в C9ORF72), болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезни Паркинсона, гваделупского паркинсонизма, миотонической дистрофии, нейродегенерации с накоплением железа в
25 головном мозге, болезни Ниманна-Пика типа C, отличной от болезни Гуам болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, болезни Пика, постэнцефалитического паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии, обусловленной белками-прионами, прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича, умственной отсталости, связанной с
30 SLC9A6, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков и таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями; и альфа-синуклеинопатия выбрана из группы, состоящей из болезни Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви,

множественной системной атрофии и альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше.

5 **12.** Соединение для применения по п. 1 в осуществлении контроля или снижении риска развития доклинической болезни Альцгеймера, продромальной болезни Альцгеймера или нейродегенерации, связанной с тау-белком, наблюдаемой при различных формах таупатий.

10 **13.** Соединение по любому из пп. 2-5 или фармацевтическая композиция по п. 6 для применения в осуществлении контроля или снижении риска развития доклинической болезни Альцгеймера, продромальной болезни Альцгеймера или нейродегенерации, связанной с тау-белком, наблюдаемой при различных формах таупатий.

15 **14.** Соединение для применения по п. 1 для осуществления контроля или снижения риска развития продромальной болезни Паркинсона.

20 **15.** Соединение по любому из пп. 2-5 или фармацевтическая композиция по п. 6 для применения в осуществлении контроля или снижении риска развития продромальной болезни Паркинсона.

25 **16.** Способ предупреждения или лечения нарушения, выбранного из группы, состоящей из таупатии или альфа-синуклеинопатии, в частности таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, комплекса бокового амиотрофического склероза и паркинсонизма-деменции, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, хронической травматической энцефалопатии, кортикобазальной дегенерации, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (обусловленной мутациями в МАРТ), лобно-височной лобарной дегенерации (в некоторых случаях обусловленной мутациями в C9ORF72), болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезни Паркинсона, гваделупского паркинсонизма, миотонической дистрофии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, болезни Ниманна-Пика типа С, отличной от болезни Гуам болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, болезни Пика, постэнцефалитического

30

паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии, обусловленной белками-прионами, прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича, умственной отсталости, связанной с SLC9A6, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков и таупатии

5 белого вещества с глобулярными глиальными включениями, или, в частности, альфа-синуклеинопатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона (или нейрокогнитивного расстройства, обусловленного болезнью Паркинсона), деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии и альфа-синуклеинопатии, обусловленной болезнью Гоше,

10 включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически или терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 2-4 или фармацевтической композиции по п. 6.