

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043389**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.22

(21) Номер заявки
202091395

(22) Дата подачи заявки
2019.01.04

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

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРИДО[4,3-*b*]ИНДОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ, ОБЛЕГЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С АГРЕГАТАМИ ТАУ, ТАКИХ КАК БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

(31) 18150422.6; 18175852.5

(32) 2018.01.05; 2018.06.04

(33) EP

(43) 2020.10.01

(86) PCT/EP2019/050180

(87) WO 2019/134978 2019.07.11

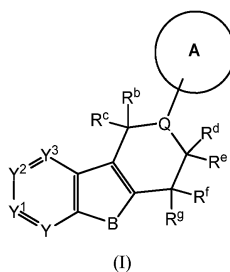
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АС ИММЬОН СА (CH)

(56) WO-A1-2017009454
WO-A1-2011128455
WO-A1-2010080253
WO-A1-2011084439
EP-A1-3118202

(72) Изобретатель:
Нампалли Сринивасачари,
Габелльери Эмануэле (CH), Молетт
Жером (FR)

(74) Представитель:
Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Лыу Т.Н., Строкова О.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, которые можно применять для лечения, облегчения или профилактики группы расстройств и аномалий, связанных с агрегатами тау-белка (связанного с тубулином), включая, но не ограничиваясь этим, нейрофибриллярные клубки (NFT), например болезнь Альцгеймера (AD).

B1**043389****043389****B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые можно применять для лечения, облегчения или профилактики группы расстройств и аномалий, связанных с агрегатами тау-белка (связанного с тубулином), включая, но не ограничиваясь этим, нейрофибриллярные клубки (NFT), такие как болезнь Альцгеймера (AD).

Уровень техники

Многие возрастные заболевания основаны или связаны с внеклеточными или внутриклеточными отложениями амилоидных или амилоидоподобных белков, которые вносят вклад в патогенез, а также в прогрессирование заболевания. Наиболее хорошо охарактеризованным амилоидным белком, который образует внеклеточные агрегаты, является бета-амилоид (A β). Другими примерами амилоидных белков, которые образуют внеклеточные агрегаты, являются прион, ATTR (транстиретин) или ADan (ADanPP). Амилоидоподобные белки, которые образуют в основном внутриклеточные агрегаты, включают в себя, но не ограничиваются ими, тау, альфа-синуклеин, TAR-ДНК-связывающий белок 43 (TDP-43) и хантингтин (htt). Заболевания с участием агрегатов тау обычно указываются как тауопатии, например AD.

Амилоидные или амилоидоподобные отложения возникают в результате неправильного сворачивания белков с последующей агрегацией с образованием бета-листов, в которых множество пептидов или белков удерживаются вместе с помощью межмолекулярных водородных связей. Хотя амилоидные или амилоидоподобные белки имеют разные первичные аминокислотные последовательности, их отложения часто содержат много общих молекулярных компонентов, в частности наличие четвертичных структур β -листа. Связь между амилоидными отложениями и болезнями остается в значительной степени неясной. Было обнаружено, что разнообразные белковые агрегаты, включая как связанные, так и не связанные с патологиями заболевания, являются токсичными, что позволяет предположить, что общие молекулярные особенности амилоида вовлечены или ответственны за возникновение заболевания (Bucciantini et al., Nature, 2002, 416, 507-11). Разнообразные мультимеры бета-листовых агрегированных пептидов или белков также были связаны с токсичностью для различных пептидов или белков в диапазоне от димеров до растворимых низкомолекулярных олигомеров, протофибрилл или нерастворимых фибриллярных отложений.

Болезнь Альцгеймера (AD) представляет собой неврологическое расстройство, которое, как считается, в первую очередь вызывается амилоидными бляшками, внеклеточным накоплением аномального депозита (амилоид-бета) агрегатов A β в мозге. Другими основными neuropathological признаками при AD являются внутриклеточные нейрофибриллярные клубки (NFT), которые возникают в результате агрегации гиперфосфорилированного тау-белка, неправильно свернутого тау или патологического тау и его конформеров. AD разделяет свою этиопатологию со многими нейродегенеративными тауопатиями, в частности с определенными типами лобно-височной деменции (FTD). Тау-белок является свободно растворимым, "естественно развернутым" белком, который активно связывается с микротрубочками (MT), способствуя их сборке и стабильности. MT имеют большое значение для целостности цитоскелета нейронов - и, следовательно, для правильного формирования и функционирования нейронных цепей, следовательно, для обучения и памяти. Связывание тау с MT контролируется динамическим фосфорилированием и дефосфорилированием, что продемонстрировано, главным образом, *in vitro* и в ненейрональных клетках. В мозге больных AD патология тау (тауопатия) развивается позже, чем амилоидная патология, но она все еще обсуждается спорно, если белок A β является возбудителем в AD, который составляет сущность так называемой гипотезы амилоидного каскада (Hardy et al., Science 1992, 256, 184-185; Musiek et al., Nature Neurosciences 2015, 18(6), 800-806). Точные механизмы, которые связывают амилоид с патологией тау, остаются в значительной степени неизвестными, но предлагается задействовать нейрональные сигнальные пути, которые действуют на или посредством GSK3 и cdk5 в качестве основных "тау-киназ" (Muyliaert et al., Rev. Neurol. (Париж), 2006, 162, 903-7; Muyliaert et al., Genes Brain and Behav. 2008, Suppl 1, 57-66). Даже если тауопатия развивается позже, чем амилоид, она является не просто невинным побочным эффектом, но и основным патологическим исполнителем при AD. В экспериментальных мышечных моделях когнитивные дефекты, вызванные амилоидной патологией, почти полностью облегчаются отсутствием тау-белка (Roberson et al., Science, 2007, 316 (5825), 750-4), а тяжесть когнитивной дисфункции и деменции коррелирует с тауопатией, а не с амилоидной патологией.

Заболевания, включающие агрегаты тау, обычно указываются как тауопатии, и они включают в себя, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (AD), семейную AD, PART (первичную возрастную тауопатию), болезнь Крейтцфельда-Якоба, деменцию боксеров, синдром Дауна, болезнь Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозит с включенными тельцами, церебральную амилоидную ангиопатию, вызванную прионовым белком, черепно-мозговую травму (TBI), боковой амиотрофический склероз (ALS), комплекс паркинсонизма-деменции Гуама, негуамовская болезнь двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, кортикобазальную дегенерацию (CBD), диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Галлервордена-Шпатца, множественную системную атрофию (MSA), болезнь Ниманна-Пика типа C, паллидо-понт-

нигральную дегенерацию, болезнь Пика (PiD), прогрессирующий подкорковый глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию с преобладанием клубков, постэнцефалитный паркинсонизм, миотоническую дистрофию, подострый склерозирующий панэнцефалит, мутации в LRRK2, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, другие лобно-височные лобарные дегенерации, гваделупский паркинсонизм, нейродегенерацию с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанную задержку умственного развития, тауопатию белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсию, деменцию с тельцами Леви (LBD), легкое когнитивное нарушение (MCI), рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, диабет у взрослых, старческий амилоидоз сердца, глаукома, ишемический инсульт, психоз при AD и болезнь Хантингтона. (Williams et al., Intern. Med. I, 2006, 36, 652-60; Kovacs et al., J Neuropathol Exp Neurol. 2008; 67 (10): 963-975; Higuchi et al., Neuropsychopharmacology - 5th Generation of Progress, 2002, раздел 9, глава 94: 1339-1354; Hilton et al., Acta Neuropathol. 1995; 90 (1): 101-6; Iqbal et al., Biochimica et Biophysica Acta 1739(2005) 198-210; McQuaid et al., Neuropathol Appl Neurobiol. Апрель 1994 г.; 20(2): 103-10; Vossel et al., Lancet Neurol 2017; 16: 311-22; Stephan et al., Molecular Psychiatry (2012) 17, 1056-1076; Anderson et al., Brain (2008), 131, 1736-1748; Savica et al., JAMA Neurol. 2013; 70 (7): 859-866; Brown et al., Molecular Neurodegeneration 2014, 9:40; El Khoury et al., Front. Cell. Neurosci., 2014, том 8, статья 22: 1-18; Tanskanen et al., Ann. Med. 2008; 40 (3): 232-9; Gupta et al., CAN J OPHTHALMOL - том 43, № 1, 2008: 53-60; Dickson et al., Int J Clin Exp Pathol 2010; 3 (1): 1-23; Fernández-Nogales et al., Nature Medicine, 20, 881-885 (2014); Bi et al., Nature Communications, том 8, номер статьи: 473 (2017); Murray et al., Biol Psychiatry. 1 апреля 2014 года; 75 (7): 542-552).

Из всех препаратов, участвующих в клинических испытаниях для лечения болезни Альцгеймера в 2017 году, те, которые нацелены на тау, являются очень редкими и представляют только 8% клинических испытаний фазы II (Cummings et al., Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 3 (2017) 367-384). Современные терапевтические подходы, которые нацелены на тау-белок, включают главным образом основанные на антителах подходы с основным ограничением нацеливания только на внеклеточный тау. Среди подходов, использующих малые молекулы, было разработано несколько ингибиторов тау-киназы, несмотря на то, что они очень сложны в отношении токсичности и специфичности. Тем не менее, в настоящее время только один ингибитор киназы, nilotinib (Nilotinib), тестируется в клинических испытаниях. Наконец, среди ингибиторов агрегации тау только один, LMTX, в настоящее время находится в клинических испытаниях (Cummings et al., 2017). Хотя в последние годы лечение на основе тау стало предметом все большего внимания, все еще существует большая потребность в дополнительных терапевтических агентах, которые нацелены на патологические конформеры тау, которые, как известно или предполагают, вызывают тауопатию.

WO 2011/128455 относится к конкретным соединениям, которые пригодны для лечения расстройств, связанных с амилоидными белками или амилоидоподобными белками.

WO 2010/080253 относится к производным дипиридилпиррола, которые пригодны при лечении заболеваний, поддающихся ингибированию, регуляции и/или модуляции трансдукции сигнала протеинкиназы.

Краткое изложение сущности изобретения

Целью настоящего изобретения было создание соединений, которые можно применять при лечении, облегчении или профилактике группы расстройств и аномалий, связанных с агрегатами тау-белка, включая, но не ограничиваясь ими, NFT, например болезни Альцгеймера (AD). Кроме того, в данной области существует потребность в соединениях, которые можно применять в качестве терапевтических агентов для (а) уменьшения агрегатов тау/NFT путем распознавания агрегированного тау и дезагрегации тау, например, путем изменения молекулярной конформации агрегата тау, и/или (б) предотвращения образования агрегатов тау и/или (с) внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау, и/или (д) уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo* и/или (е) снижения нейровоспалительных маркеров. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что эти цели могут быть достигнуты с помощью соединений формулы (I), как описано ниже.

Соединения формулы (I) (а) демонстрируют высокую способность уменьшать агрегаты тау путем распознавания агрегированного тау и дезагрегации тау, например, путем изменения молекулярной конформации агрегата тау, и/или (б) предотвращения образования агрегатов тау, и/или (с) внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау, и/или (д) уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*, и/или (е) снижения нейровоспалительных маркеров. Не желая быть связанными какой-либо теорией, предполагается, что соединения формулы (I) ингибируют агрегацию тау или дезагрегируют предварительно образованные агрегаты тау, в том числе, когда присутствуют внутриклеточно. Благодаря своим уникальным структурным особенностям, эти соединения проявляют такие свойства, как соответствующая липофильность и молекулярная масса, поглощение мозгом и фармакокинетика, проницаемость клеток, растворимость и метаболическая стабильность, для того чтобы быть успешным лекарственным средством для лечения, облегчения или профилактики тауопатий.

Было показано, что накопление повреждений Тау NFT хорошо коррелирует с когнитивным дефицитом при AD, как посредством гистопатологического анализа, так и посредством ПЭТ-визуализации тау *in*

vivo. Соединения по данному изобретению могут либо предотвращать образование агрегатов тау, либо дезагрегировать уже существующие агрегаты тау, и, следовательно, можно ожидать, что они предотвращают или уменьшают связанный когнитивный дефицит при AD.

Ультраструктурный анализ показал, что включения тау состоят из парных спиральных филаментов (PHF) или прямых филаментов (SF). Структурный анализ с высоким разрешением показал, что эти филаменты состоят из центральной области, содержащей аминокислоты 306-378 тау, которые принимают структуру поперечной бета/бета-спирали. Соединения по данному изобретению могут распознавать агрегированный тау и дезагрегировать тау, например, путем изменения молекулярной конформации агрегата тау, и, следовательно, можно ожидать, что он облегчает клиренс тау.

Кроме того, было показано, что тау способен как размножаться от клетки к клетке, так и то, что определенные формы тау (выступающие в качестве семян) способны вызывать структурное изменение нативного тау-белка в здоровой клетке, чтобы подвергаться неправильному складыванию и агрегации. Считается, что агрегированный тау ответственен за посев и, следовательно, за распространение патологии тау. Соединения по данному изобретению могут внутриклеточно взаимодействовать с агрегированным тау и, следовательно, можно ожидать, что они уменьшат распространение патологии тау и, наконец, предотвратят или уменьшат связанный с ней когнитивный дефицит при AD.

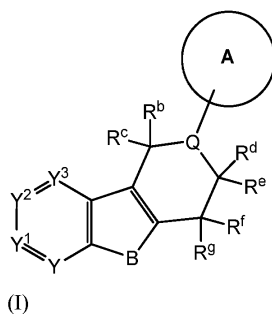
Каскад агрегации тау начинается с неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования. Считается, что эти события предшествуют образованию внутриклеточных тау-нейрональных включений и, следовательно, установлению и распространению тау-патологии. Соединения по данному изобретению могут уменьшать неправильное сворачивание тау и гиперфосфорилирование *in vivo*, и поэтому можно ожидать, что они будут иметь благоприятный эффект при лечении, облегчении или профилактике заболеваний, связанных с тау-патологией.

Наконец, связь между тау-патологией и нейровоспалением в настоящее время хорошо установлена. Нейровоспаление является ключевым событием уже на ранних стадиях AD и считается одной из причин, которые запускают агрегацию тау при PHF. Кроме того, на некоторых мышинных моделях тауопатии было выявлено значительное нейровоспаление, когда в мозге хорошо установлена патология тау, что указывает на то, что тау-патология также может вызывать нейровоспалительный процесс. Эти два открытия указывают на то, что тау-патология и нейровоспаление связаны в цикле положительной обратной связи. Соединения по данному изобретению уменьшают нейровоспалительные маркеры в борьбе с тау-патологией.

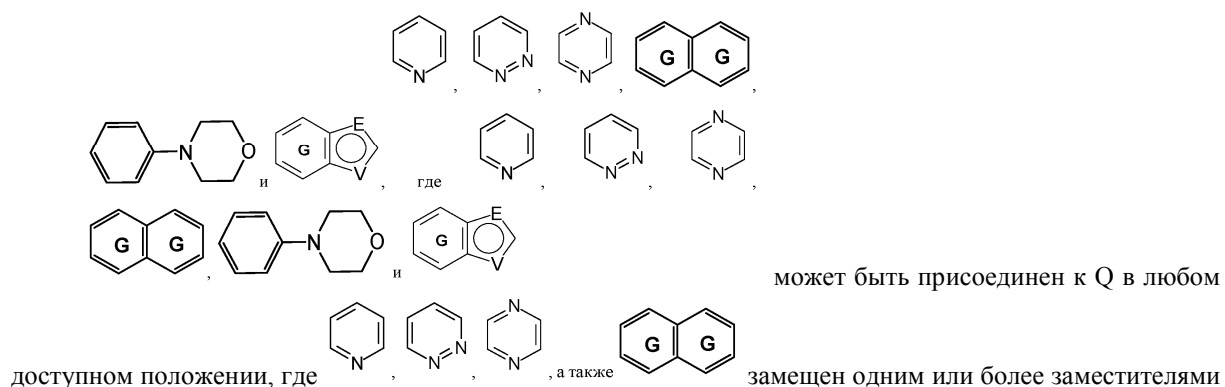
В настоящем изобретении раскрыты новые соединения формулы (I), обладающие способностью (a) уменьшать агрегаты тау, распознавать агрегированный тау и дезагрегировать тау, например, путем изменения молекулярной конформации агрегата тау и/или (b) предотвращать образование агрегатов тау, и/или (c) внутриклеточно взаимодействовать с агрегатами тау, и/или (d) уменьшать неправильное сворачивание тау и гиперфосфорилирование *in vivo*, и/или (f) снижать нейровоспалительные маркеры. В настоящем изобретении предложены способы лечения расстройств и нарушений, связанных с агрегатами тау-белка, включая, но не ограничиваясь ими, NFT, с применением соединения формулы (I) или его фармацевтической композиции. В настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

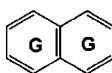
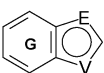
Настоящее изобретение обобщено в следующих пунктах.

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль;
где A выбран из группы, состоящей из



R^j , причем, если A представляет собой , R^j не представляет собой -CN, -галоген или -CF₃, причем если A представляет собой  или , R^j не представляет собой -галоген; и где  может быть необязательно замещен одним или более заместителями R;

V выбран из группы, состоящей из O и NR^a;

E и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, O и S;

G выбран из группы, состоящей из бензольного кольца и пиридинового кольца;

J выбран из группы, состоящей из O и N-R¹;

Q представляет собой N;

Y выбран из группы, состоящей из CZ и N, при условии, что, когда Y представляет собой N, B представляет собой N-алкил или O;

Y¹ представляет собой CZ;

Y² представляет собой CZ;

Y³ представляет собой CZ;

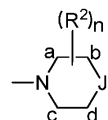
Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, O-алкила и алкила;

R независимо выбран из группы, состоящей из  и -NR³R⁴;

R^a выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R^b, R^c, R^d, R^e, R^f и R^g представляют собой H;

R^j независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -O-алкила, -CF₃, -CN, -NR³R⁴, а также



, где мостик, содержащий атом углерода C₁₋₂, может присутствовать между атомом углерода a и атомом углерода c или d, или мостик, содержащий атом углерода C₁₋₂, может присутствовать между атомом углерода b и атомом углерода c или d;

R¹ выбран из группы, состоящей из H и алкила;

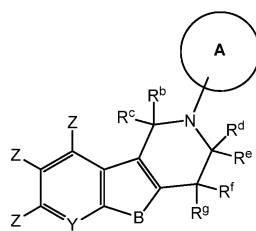
R² представляет собой алкил, причем, если два R² являются геминными, они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, где алкил может быть необязательно замещен -O-алкилом;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4, и

где алкил имеет от 1 до 6 атомов углерода.

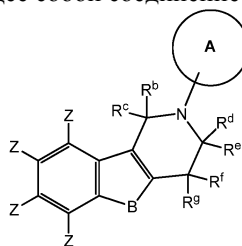
- Соединение по п.1, в котором  представляет собой .
- Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (Ia)



(Ia)

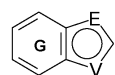
где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, Y и Z имеют значения, определенные в п.1.

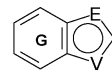
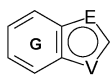
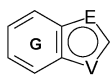
4. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (Ib)



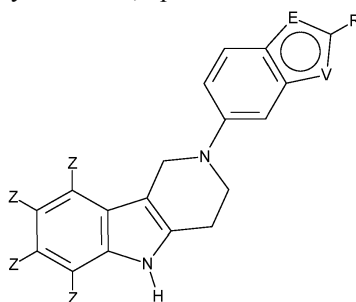
(Ib)

где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и Z имеют значения, определенные в п.1.



5. Соединение по любому одному из пп.1-4, где A представляет собой , в котором  может быть присоединен к Q в любом доступном положении, и причем  может быть необязательно замещен одним или более заместителями R, где G, E, V и R имеют значения, определенные в п.1.

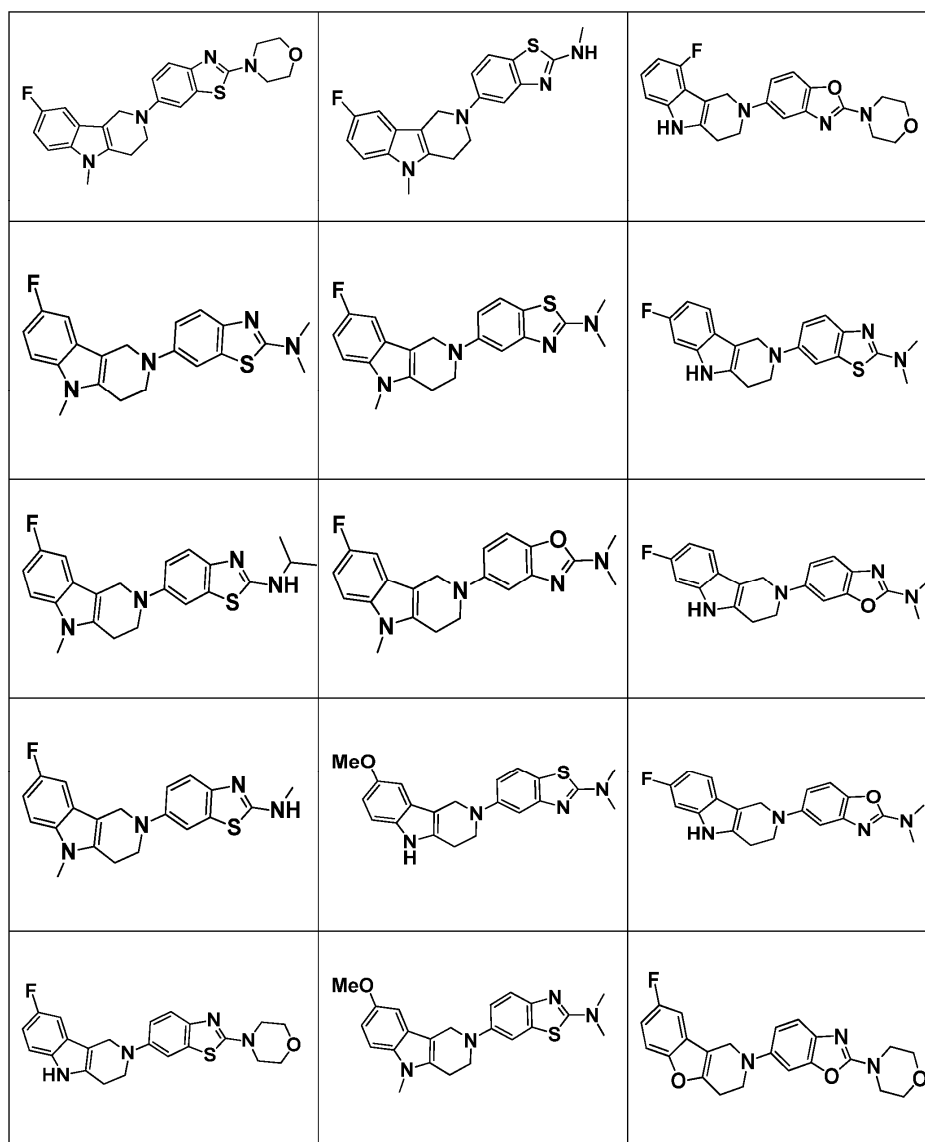
6. Соединение по любому одному из пп.1-5, представляющее собой соединение формулы (Ic)

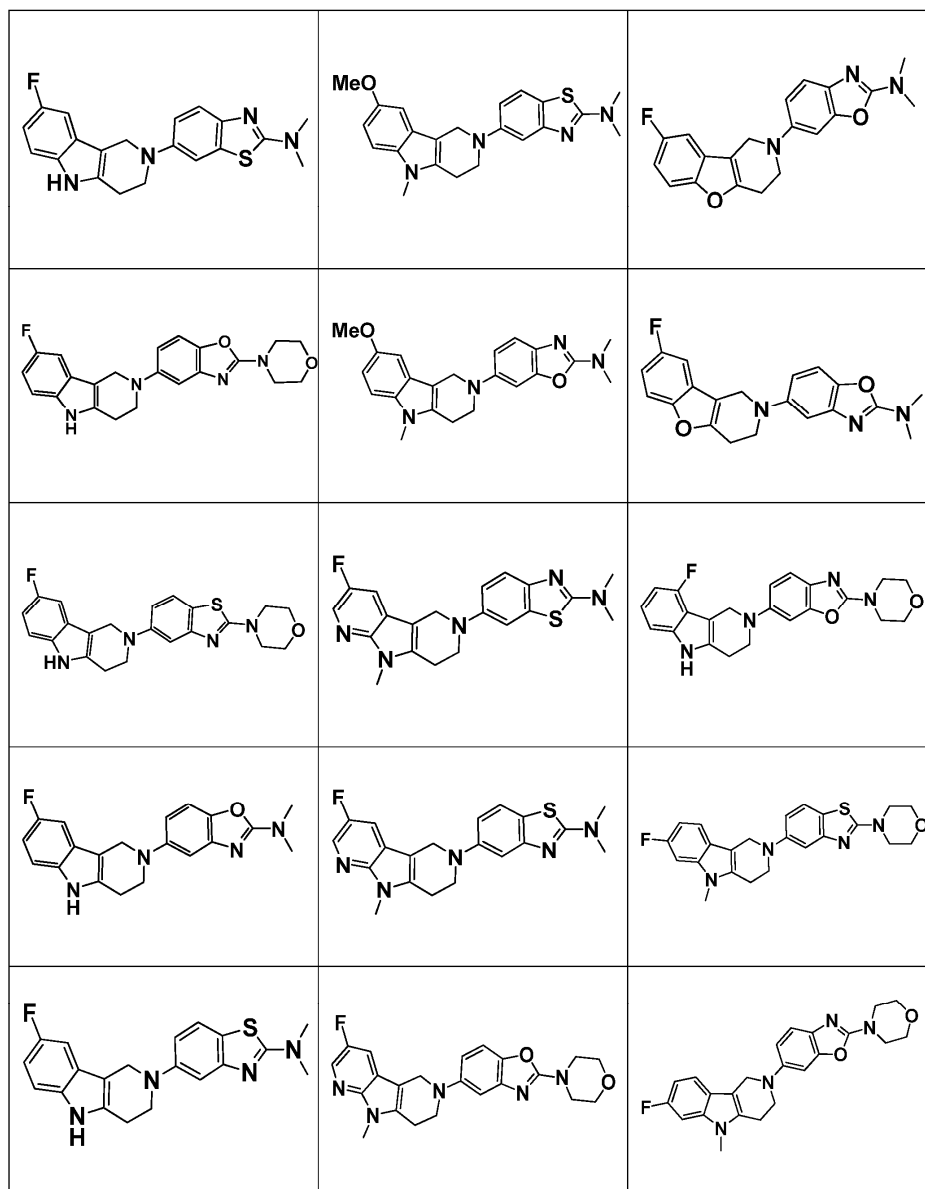


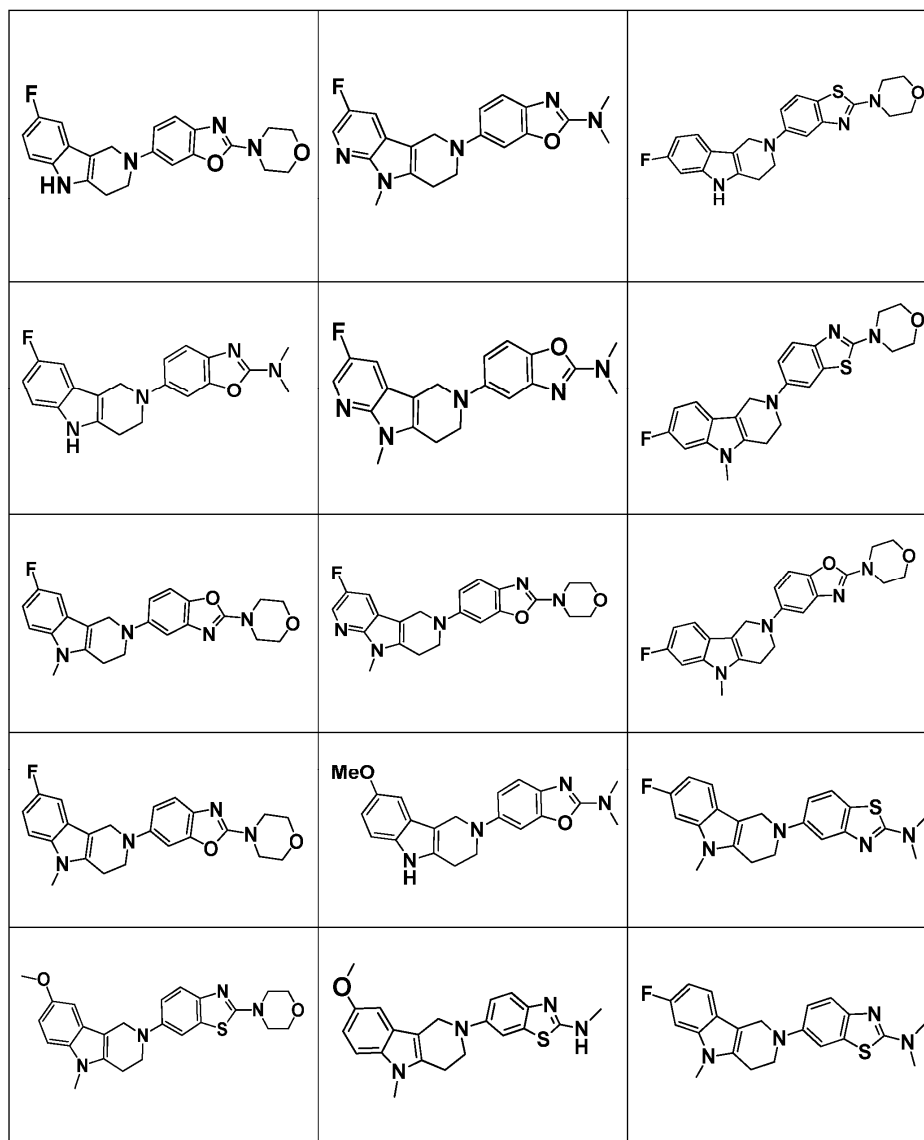
(Ic)

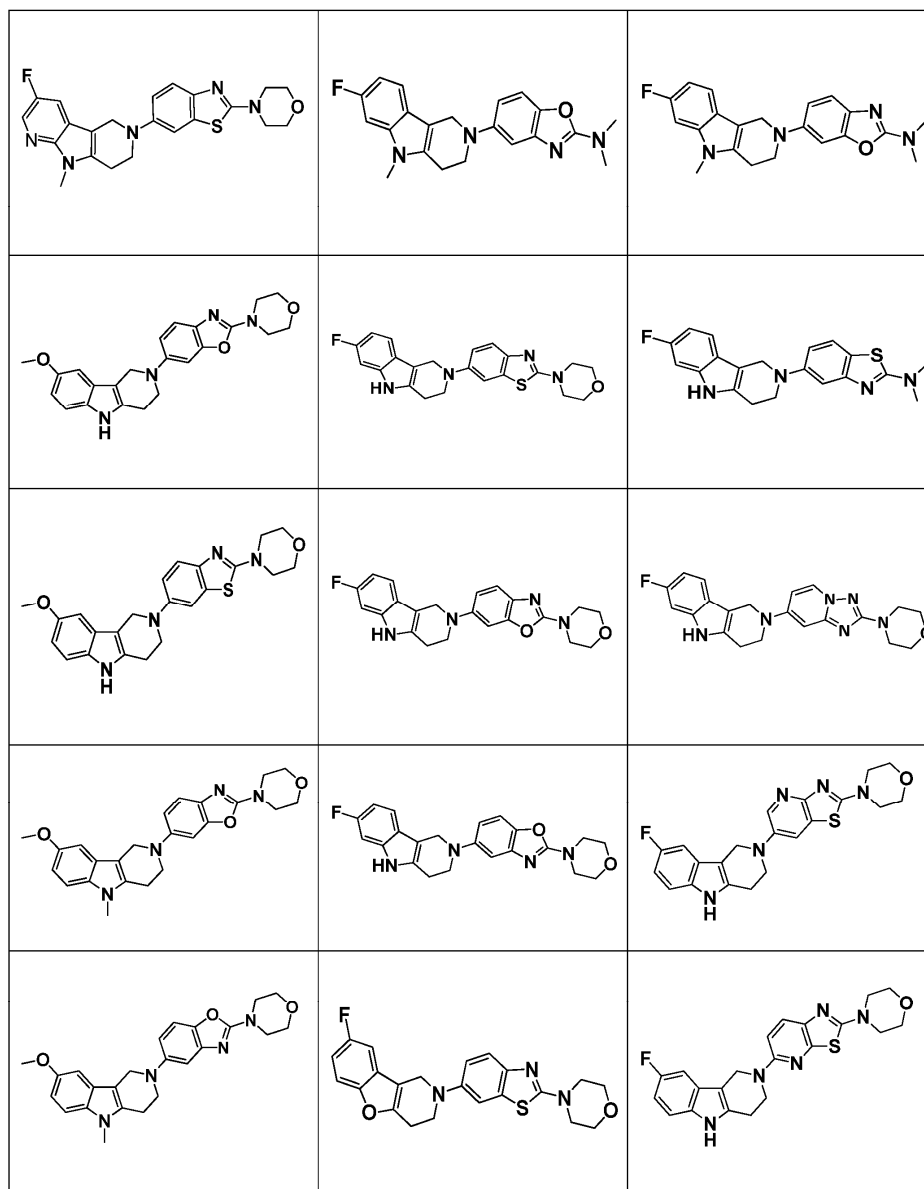
где E, R, V и Z имеют значения, определенные в п.1.

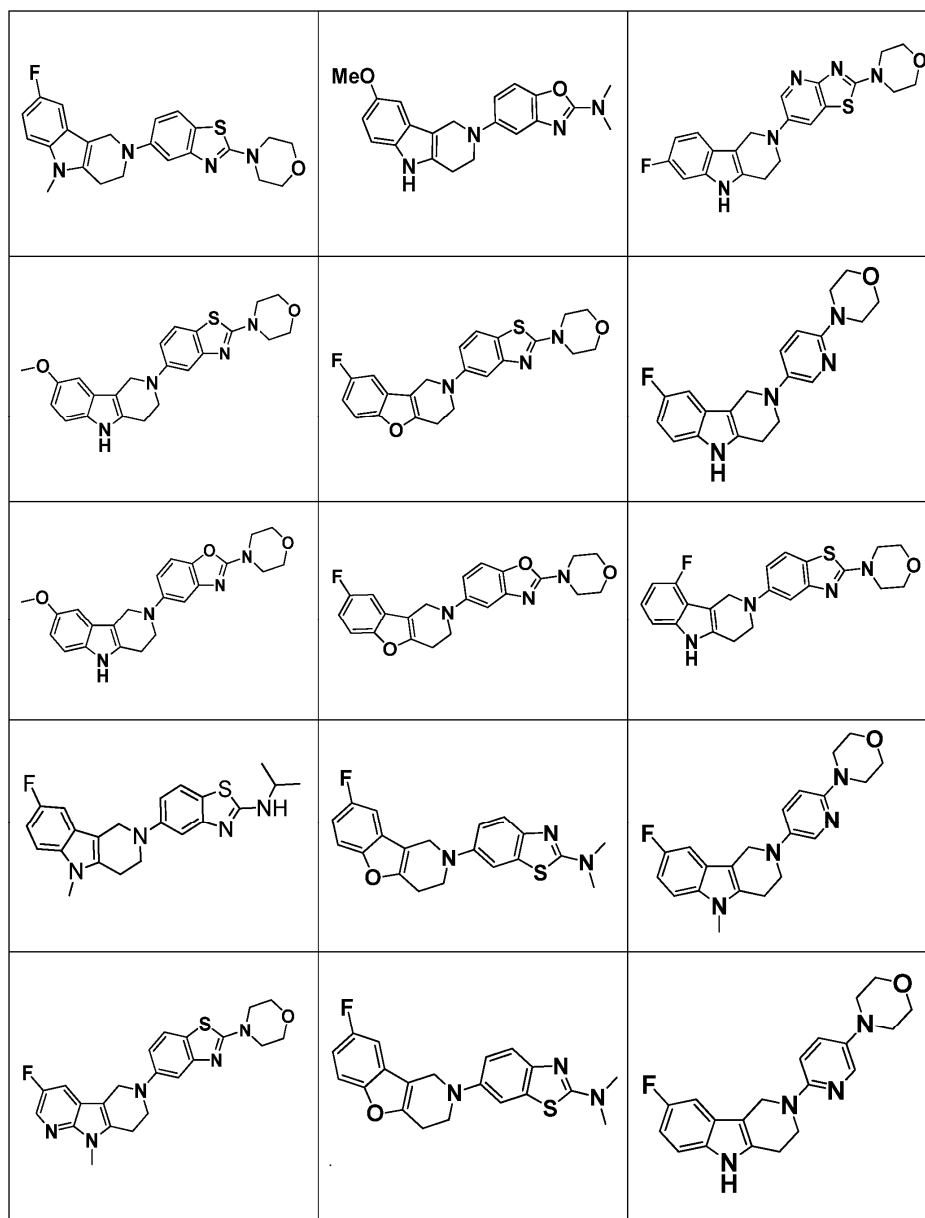
7. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

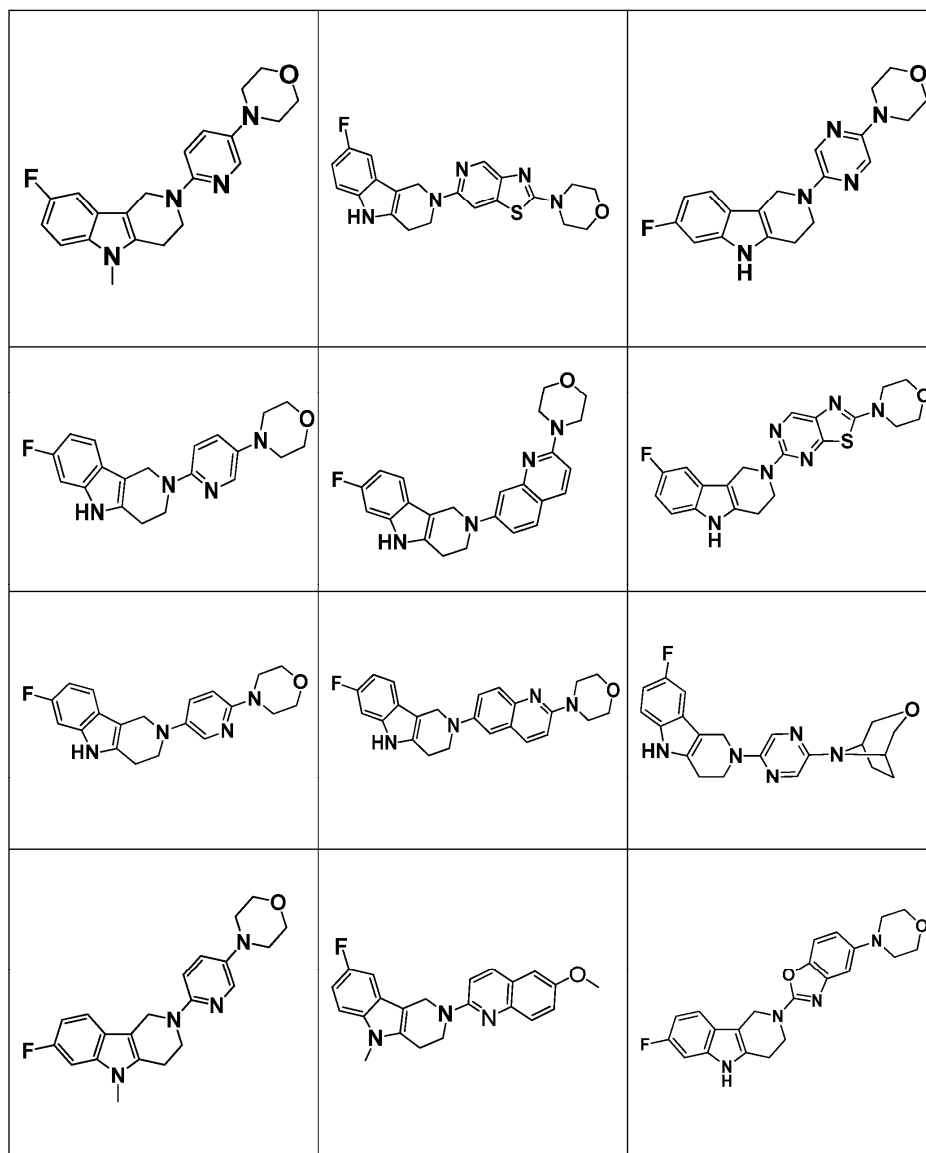


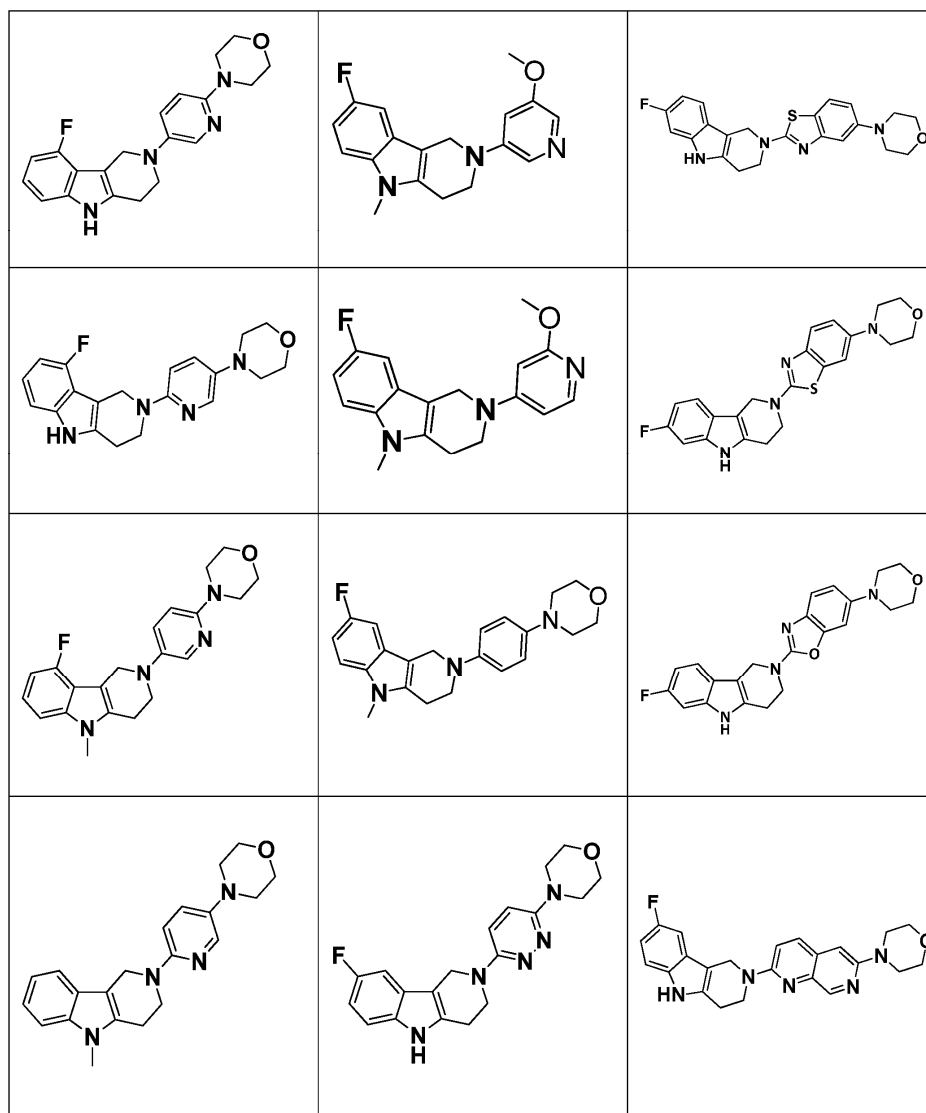


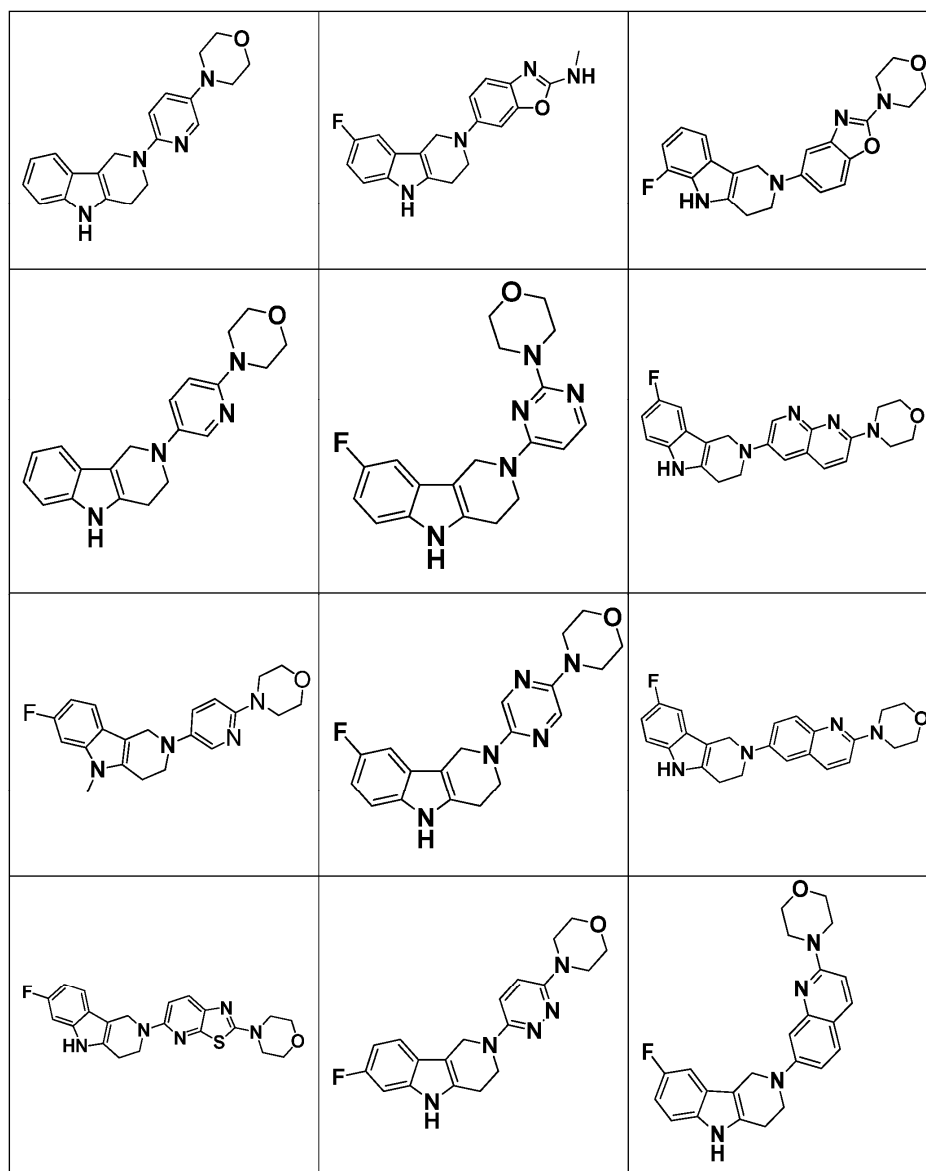


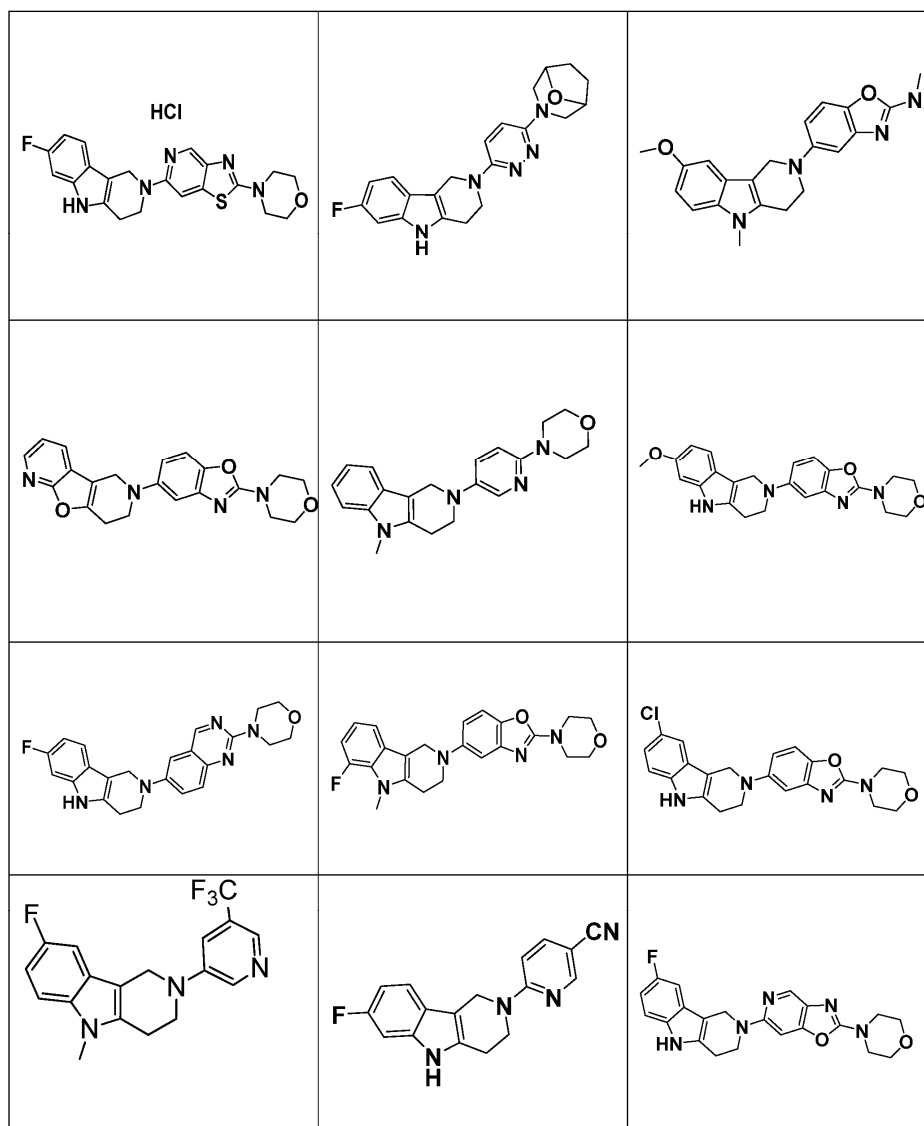


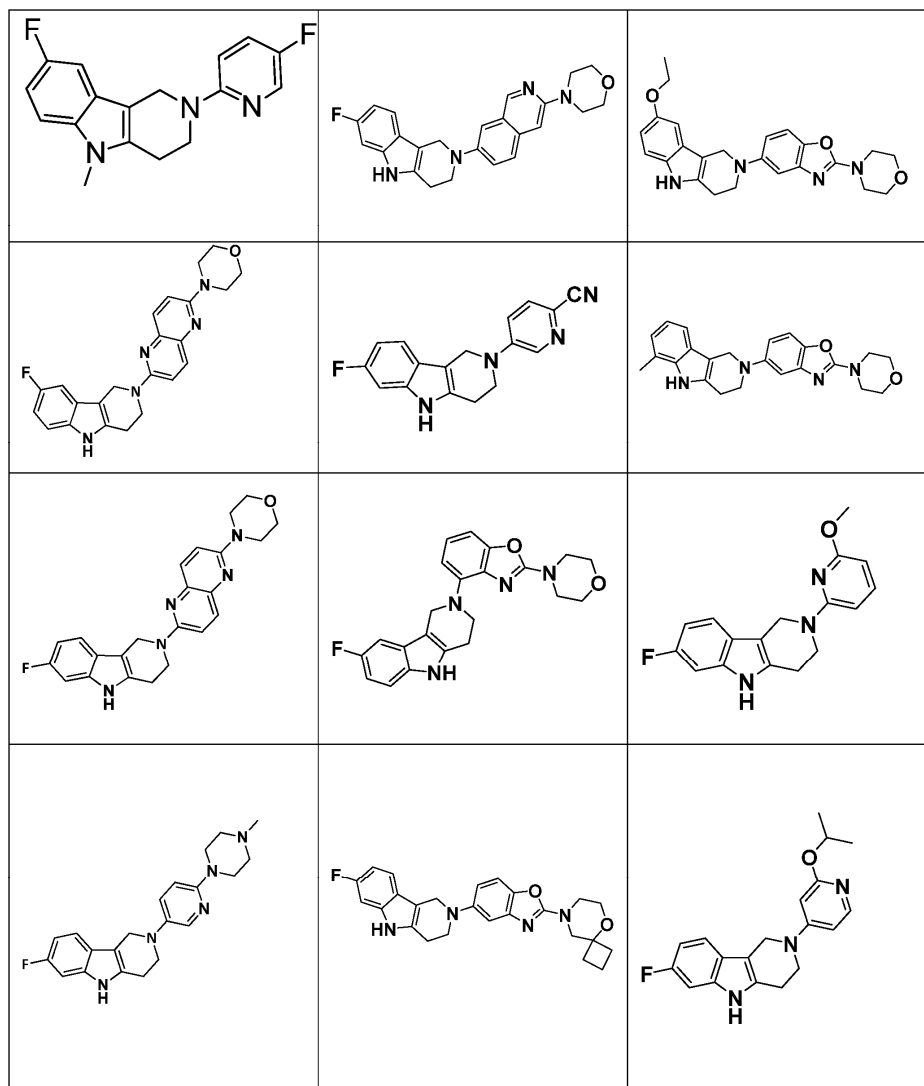


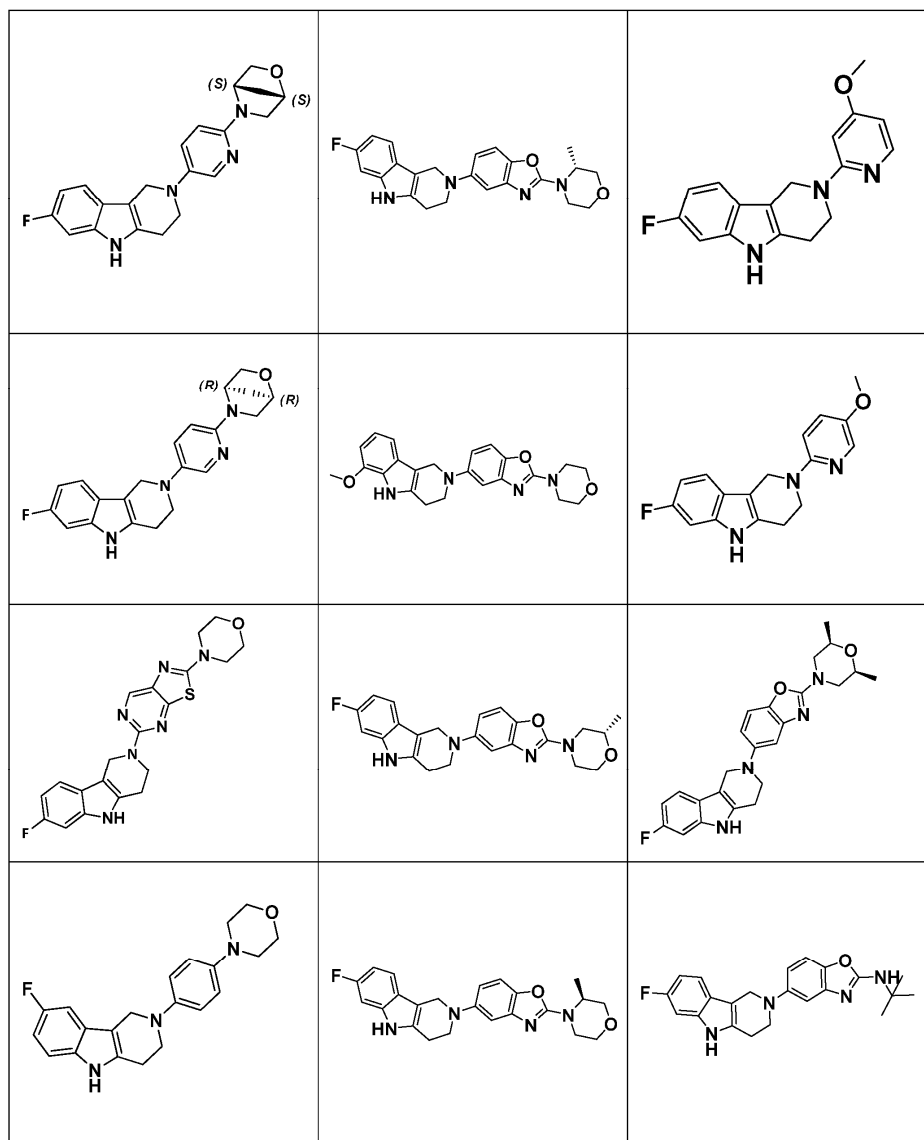


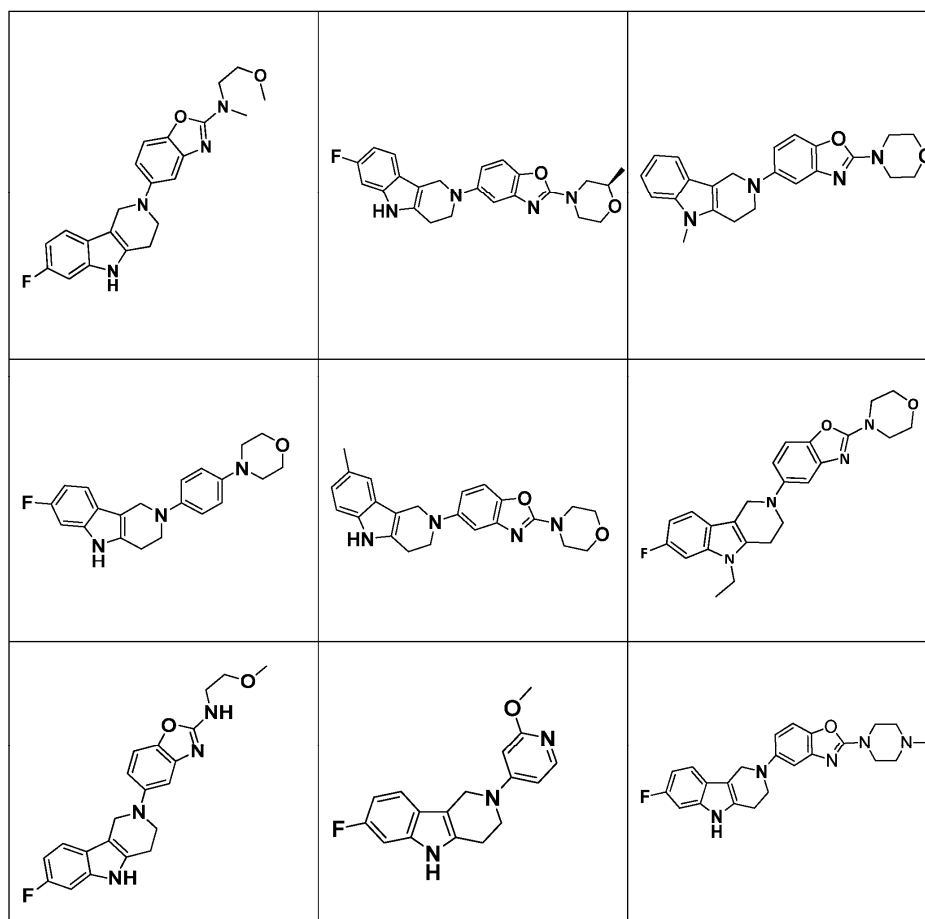






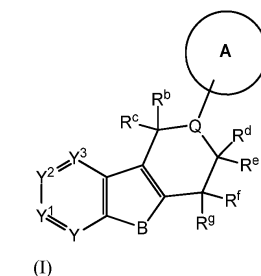




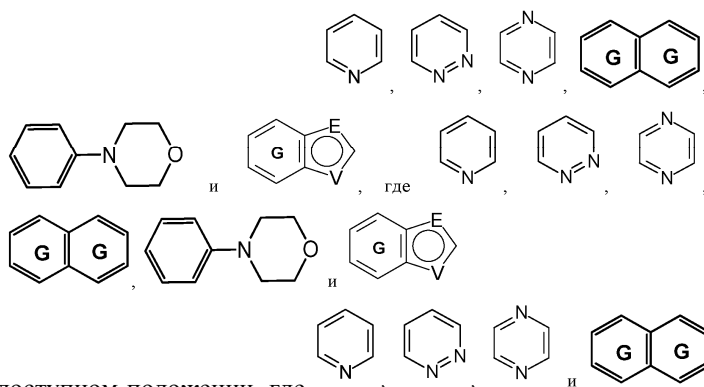


8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-7 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

9. Применение соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли;
для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка,
где A выбран из группы, состоящей из

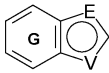


бом доступном положении, где

может быть присоединен к Q в лю-

замещен одним или более заместите-

лами R^j , причем, если А представляет собой , R^j не представляет собой -CN, -галоген или -CF₃, и

где  может быть необязательно замещен одним или более заместителями R;

В выбран из группы, состоящей из О и NR^a;

Е и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, О и S;

G выбран из группы, состоящей из бензольного кольца и пиридинового кольца;

J выбран из группы, состоящей из О и N-R¹;

Q представляет собой N;

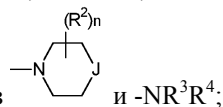
Y выбран из группы, состоящей из CZ и N, при условии, что, когда Y представляет собой N, В представляет собой N-алкил или О;

Y¹ представляет собой CZ; Y² представляет собой CZ;

Y³ представляет собой CZ;

Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, О-алкила и алкила;

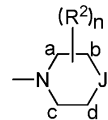
R независимо выбран из группы, состоящей из



R^a выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R^b, R^c, R^d, R^e, R^f и R^g представляют собой H;

R^j независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -О-алкила, -CF₃, -CN, -NR³R⁴, а также



, где мостик, содержащий атом углерода C₁₋₂, может присутствовать между атомом углерода а и атомом углерода с или d, или мостик, содержащий атом углерода C₁₋₂, может присутствовать между атомом углерода b и атомом углерода с или d;

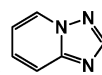
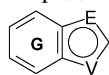
R¹ выбран из группы, состоящей из H и алкила;

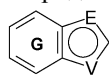
R² представляет собой алкил, причем, если два R² являются геминальными, они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, где алкил может быть необязательно замещен -О-алкилом;

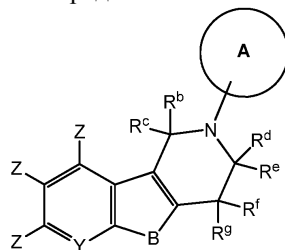
n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

где алкил имеет от 1 до 6 атомов углерода.



10. Применение по п.9, в котором  представляет собой

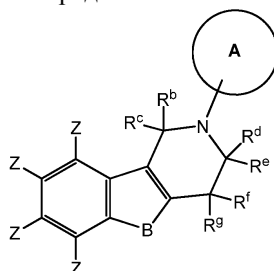
11. Применение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia)



(Ia)

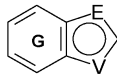
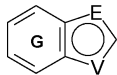
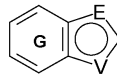
где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, Y и Z имеют значения, определенные в п.9.

12. Применение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы (Ib)

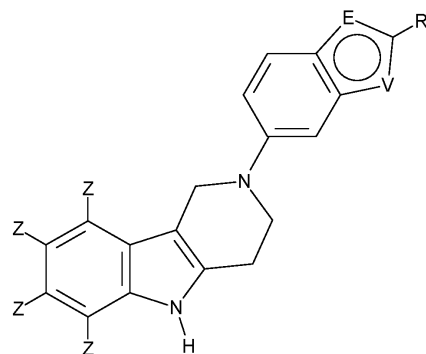


(Ib)

где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и Z имеют значения, определенные в п.9.

13. Применение по любому одному из пп.9-12, где А представляет собой  , в котором  может быть присоединен к Q в любом доступном положении, и причем  может быть необязательно замещен одним или более заместителями R, где G, E, V и R имеют значения, определенные в п.9.

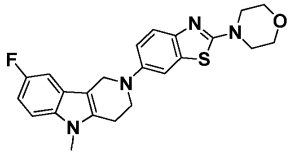
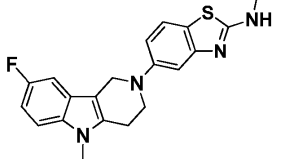
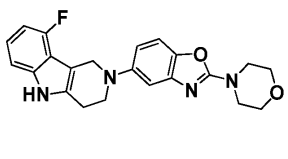
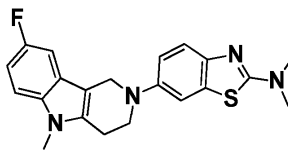
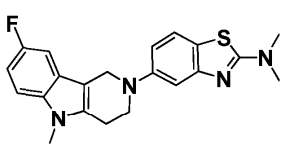
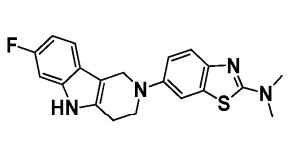
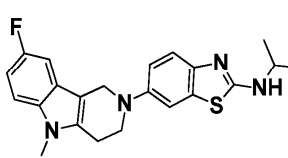
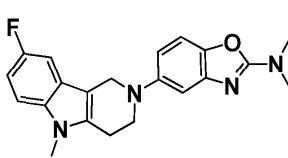
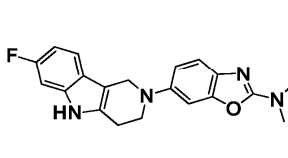
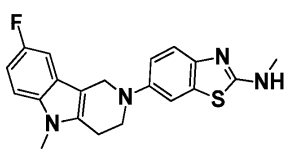
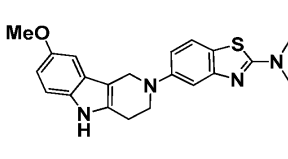
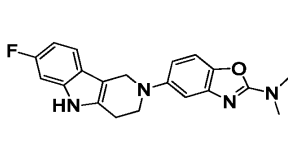
14. Применение по любому одному из пп.9-13, где соединение представляет собой соединение формулы (Ic)

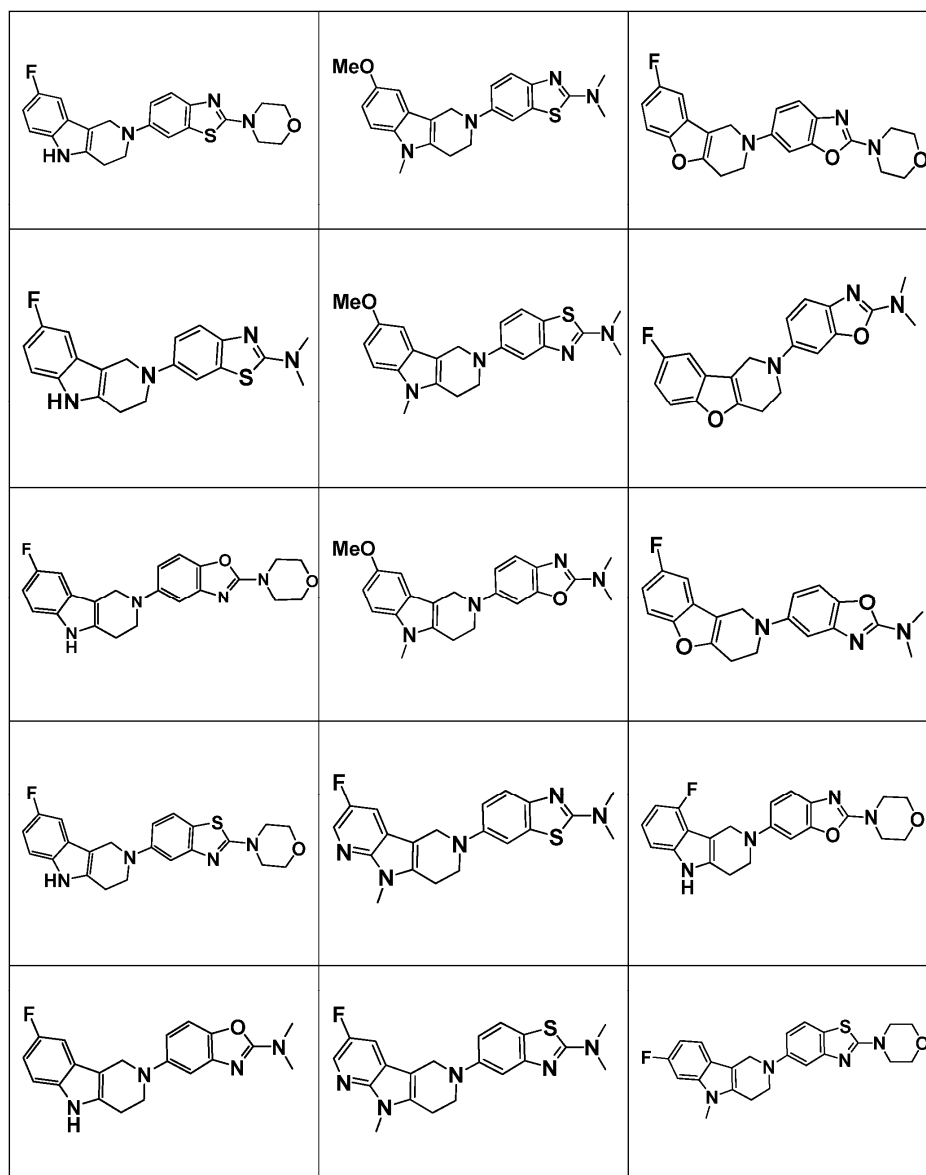


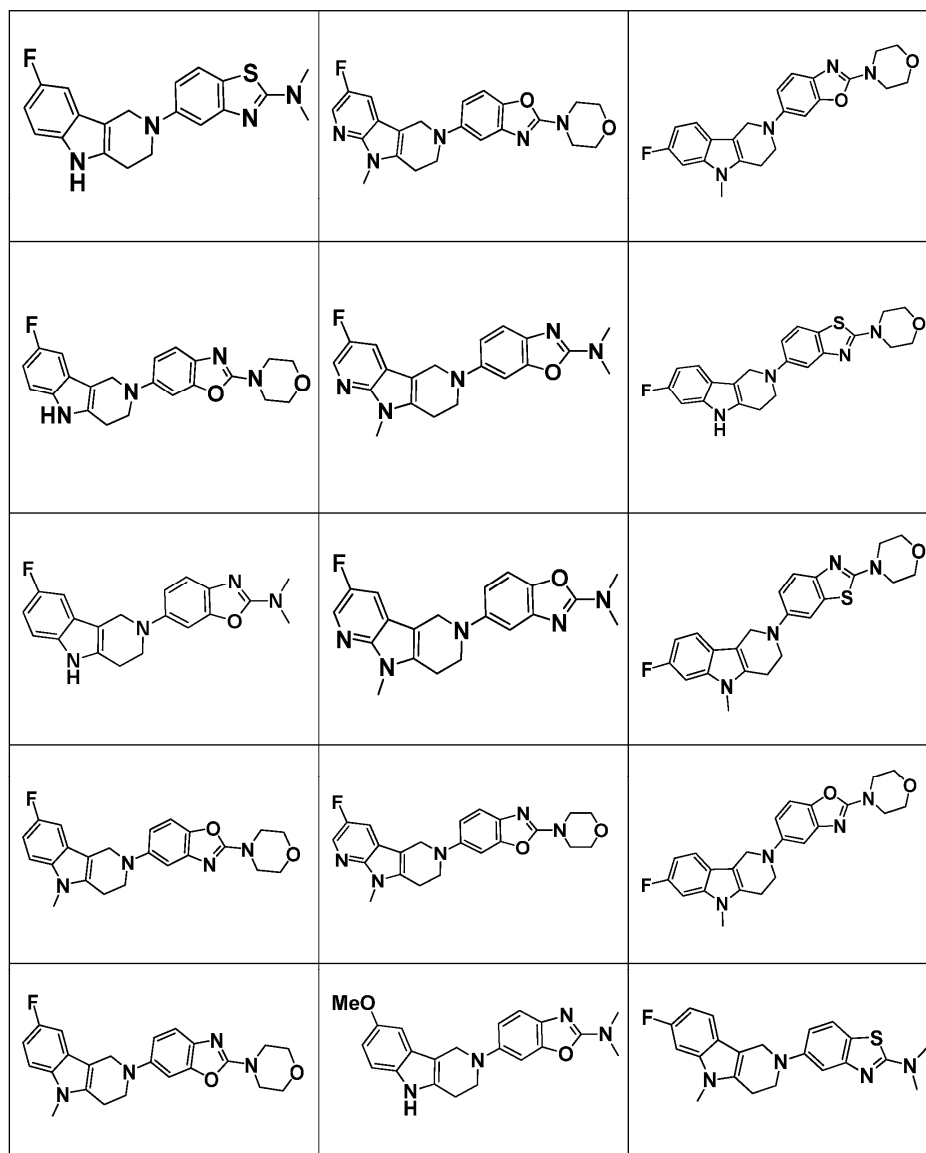
(Ic)

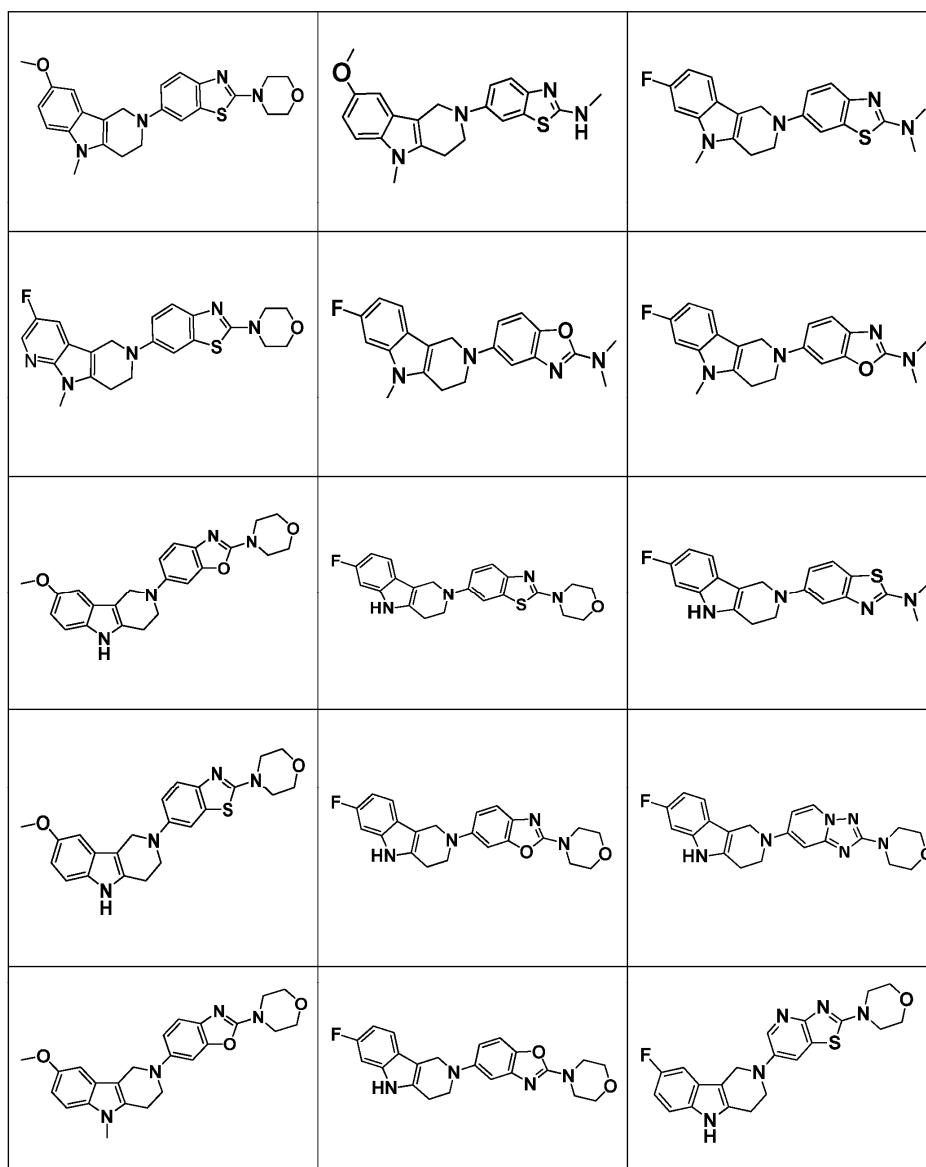
где E, R, V и Z имеют значения, определенные в п.9.

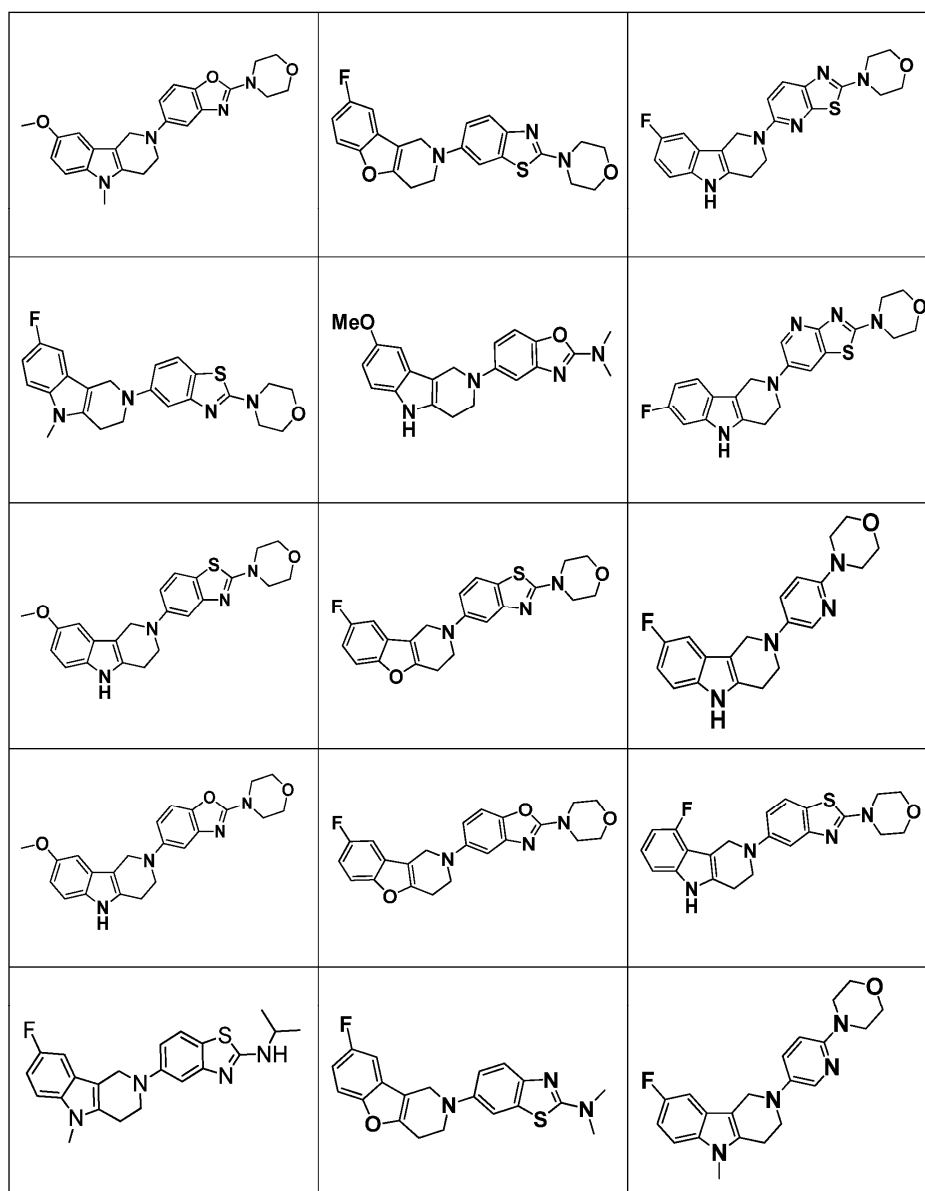
15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка, где соединение выбрано из группы, состоящей из

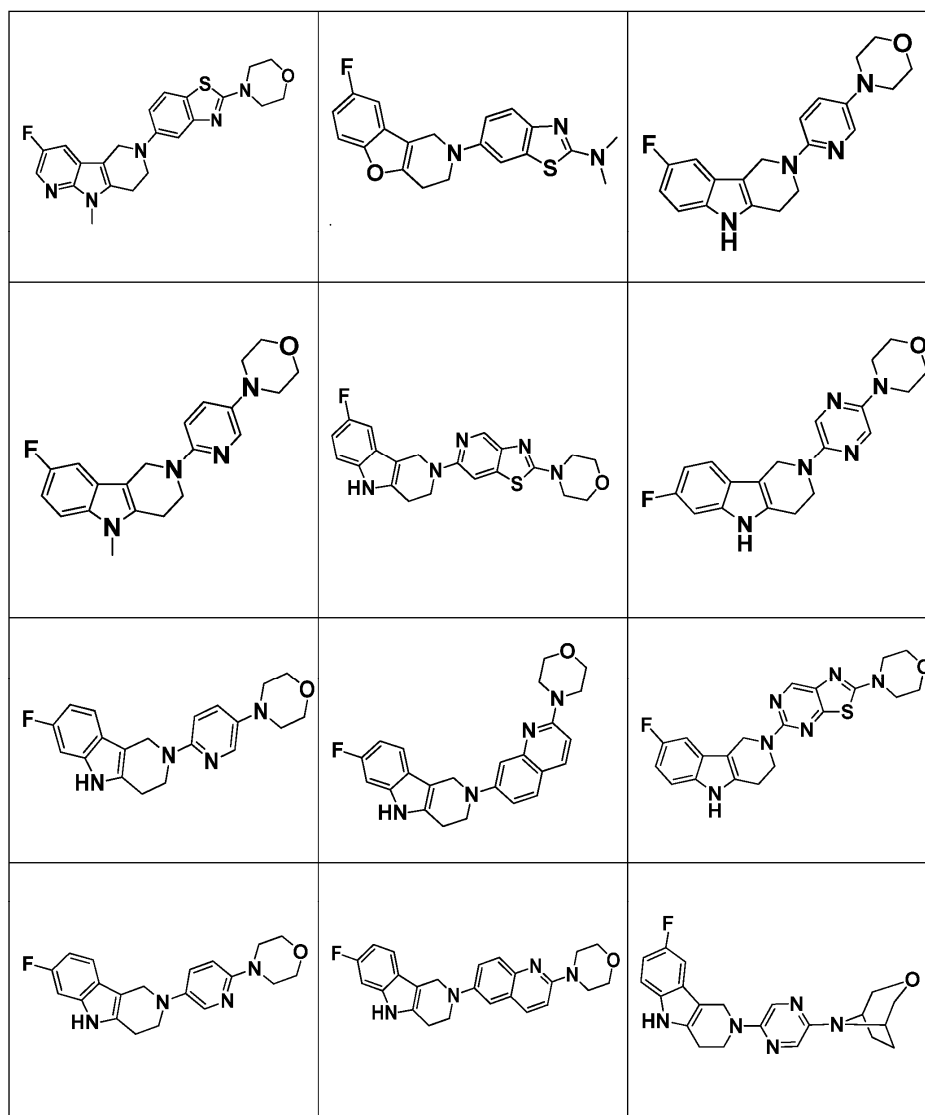
		
		
		
		

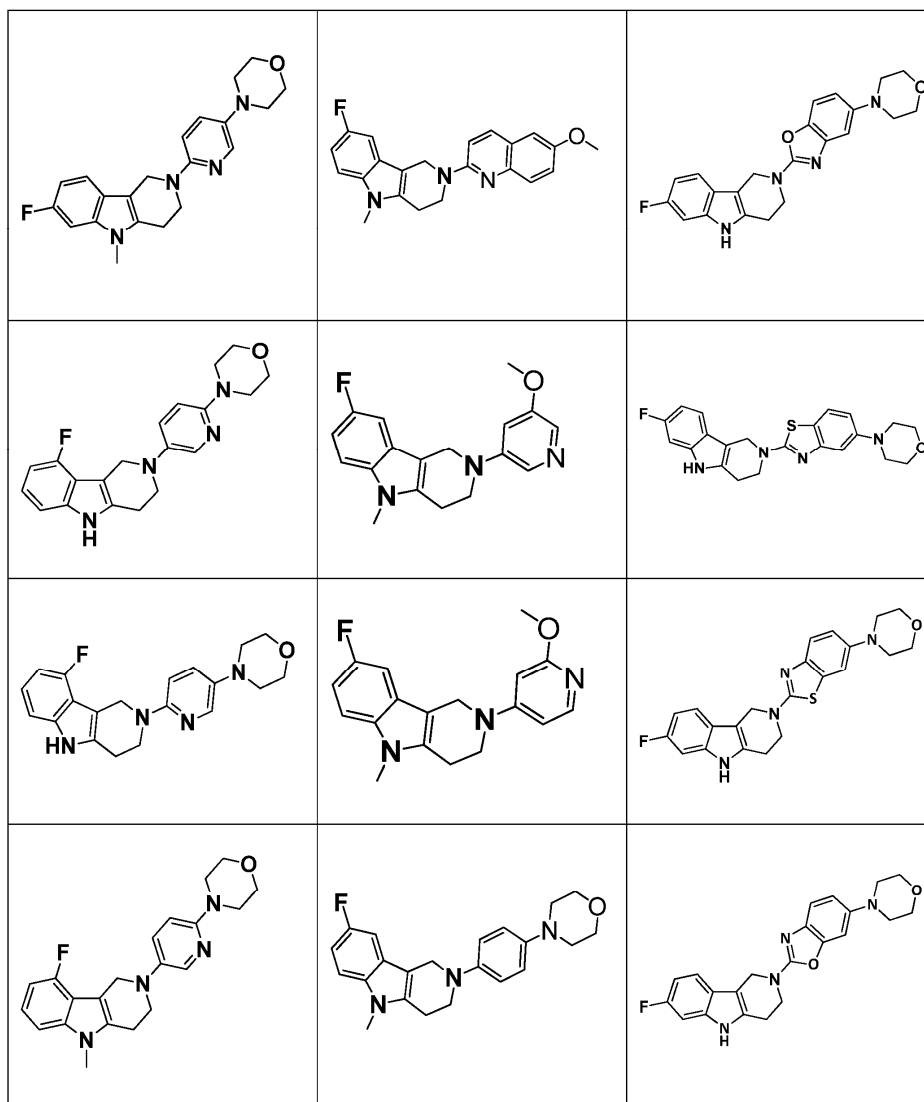


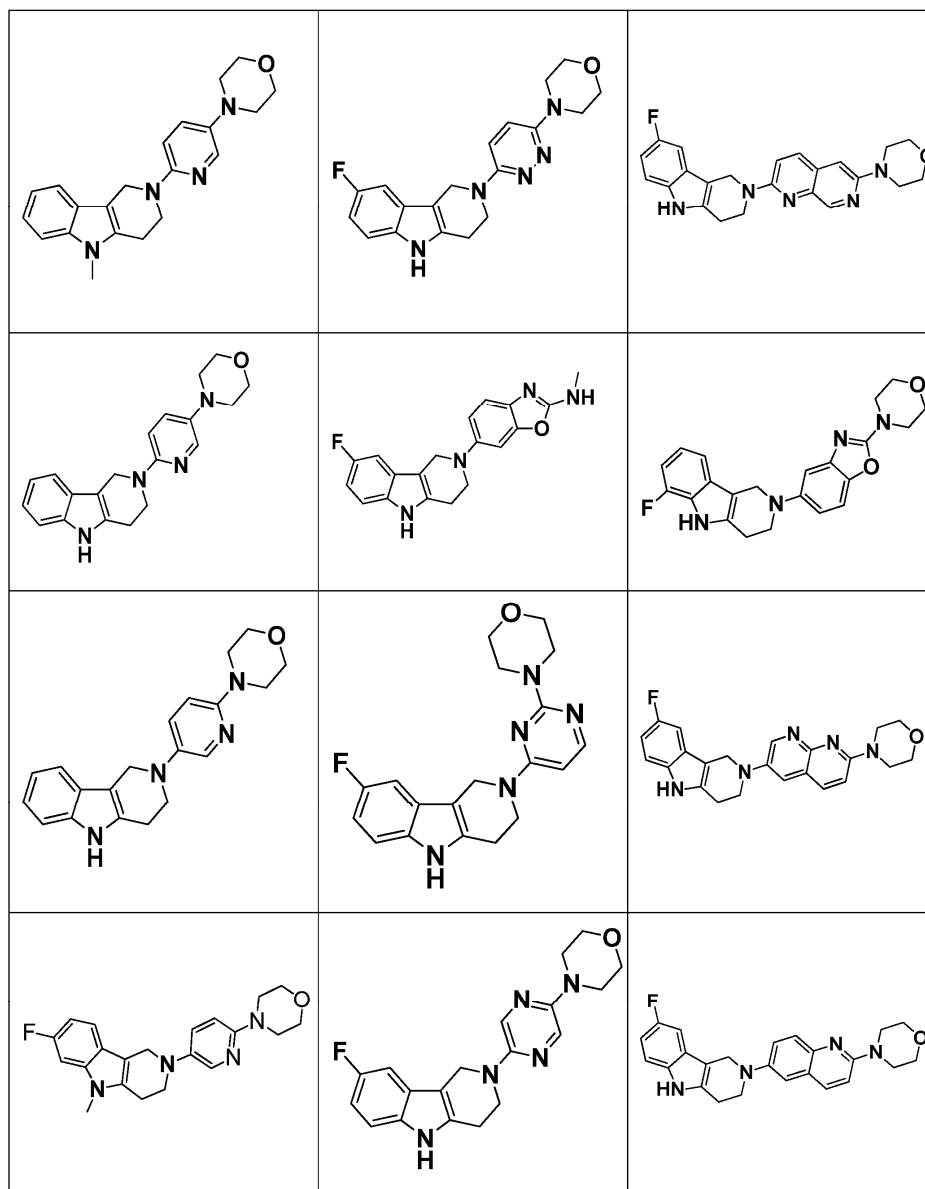


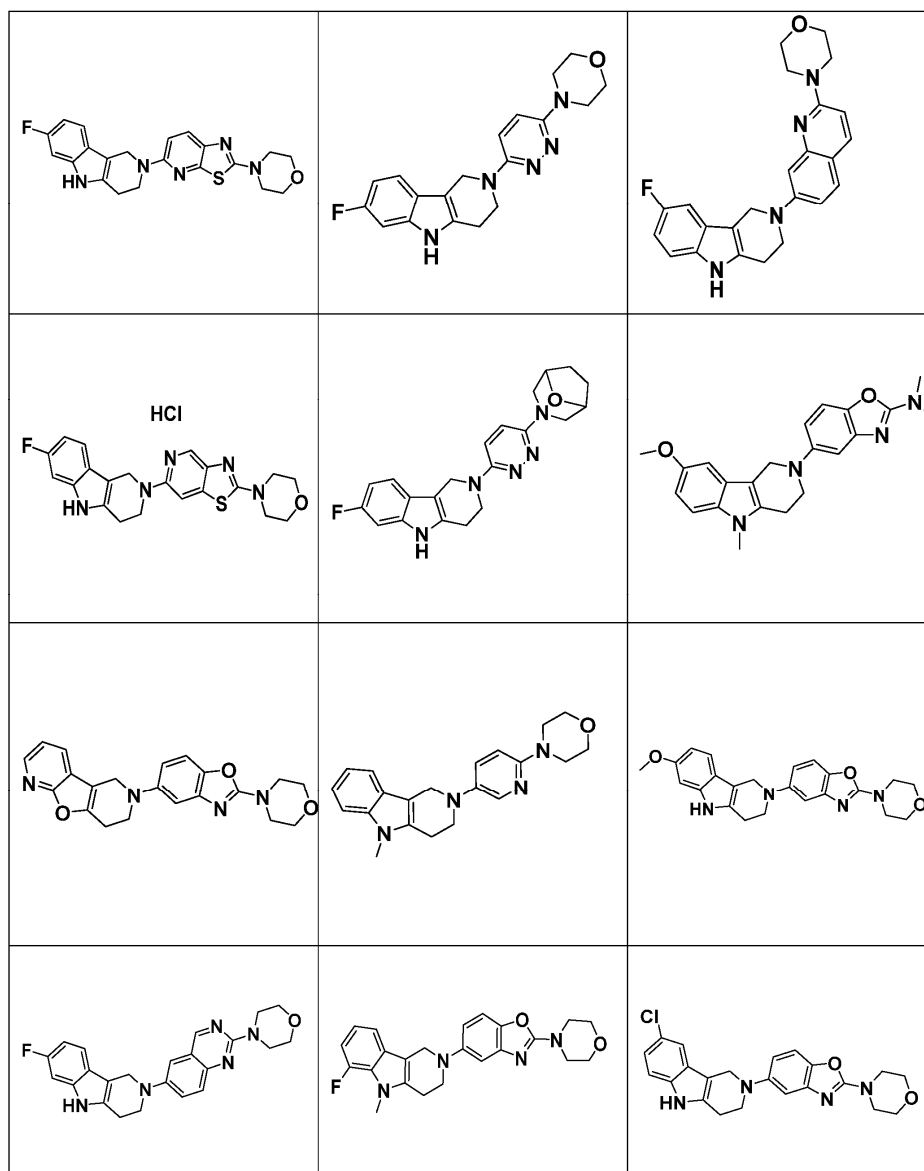


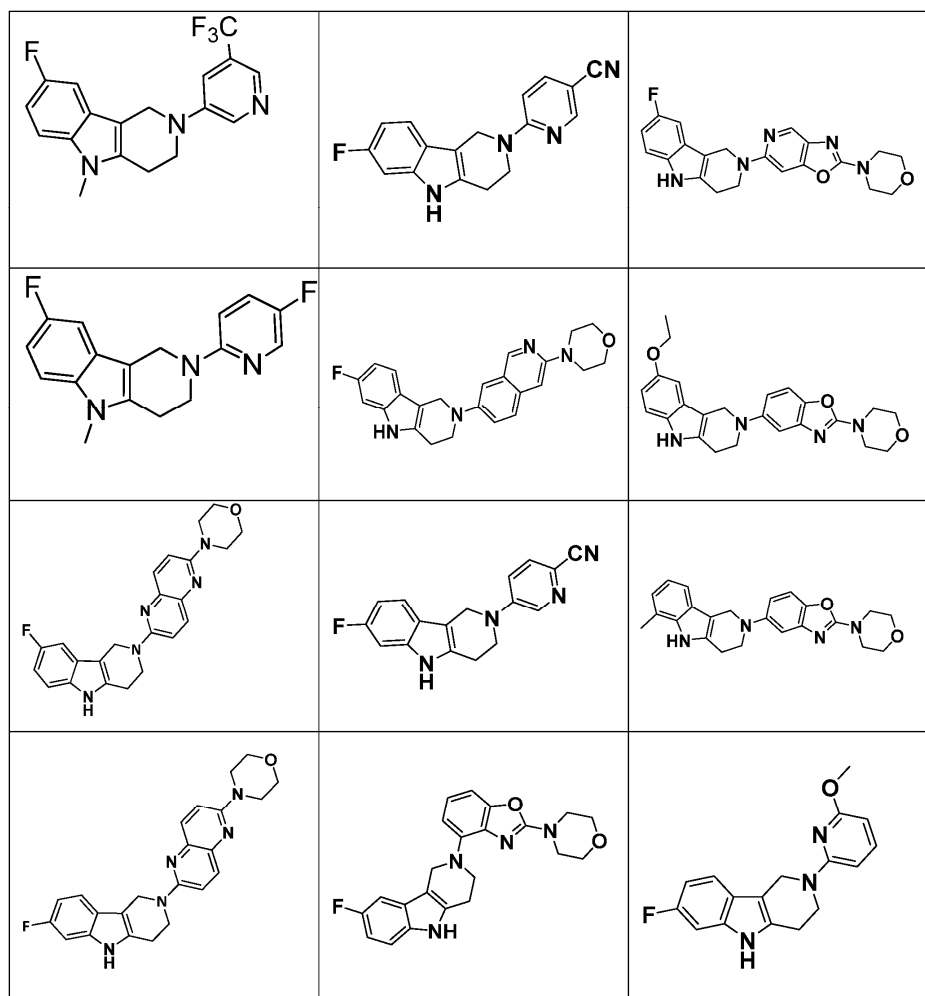


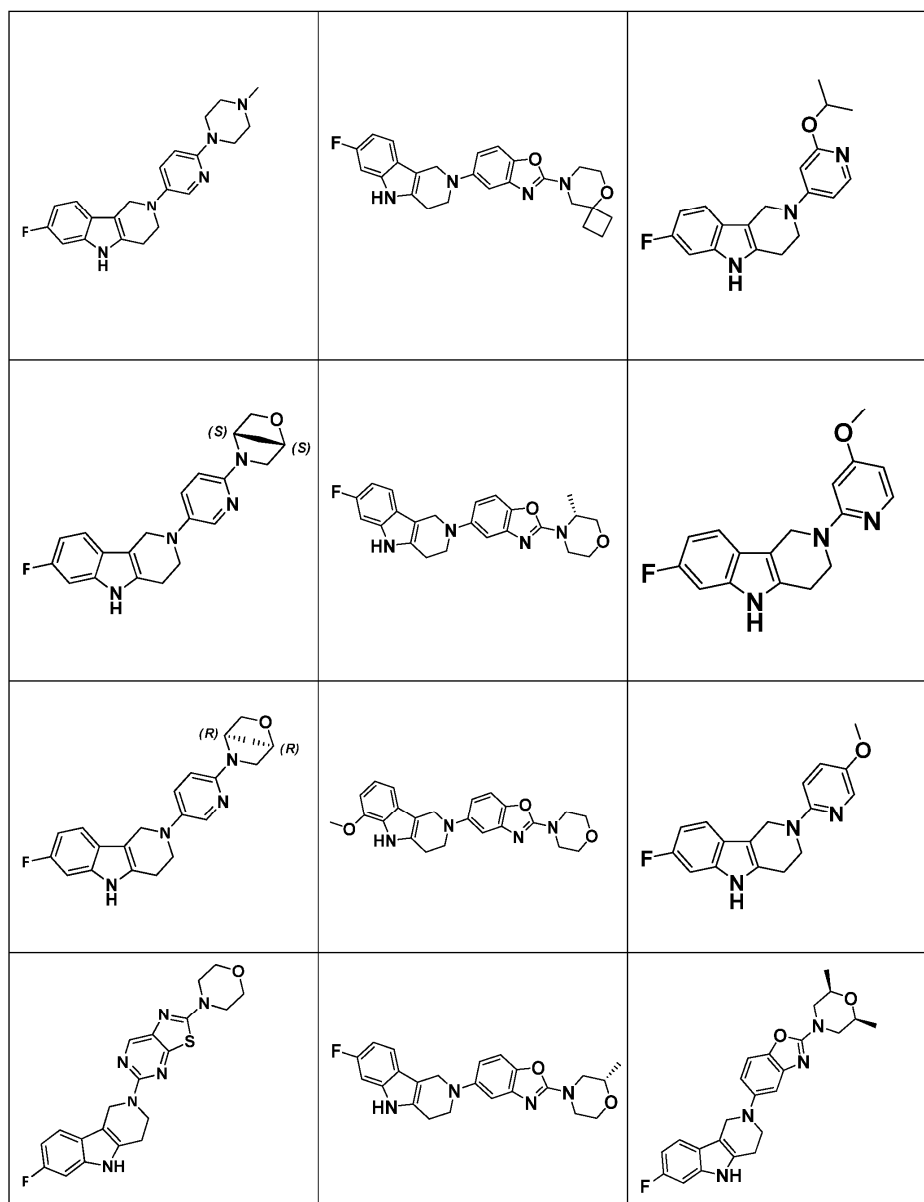












16. Способ лечения, профилактики или облегчения расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, вызванной прионовым белком, черепно-мозговой травмы (TBI), бокового амиотрофического склероза (ALS), комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, негуаумовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа C, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенерации, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной задержки умственного развития, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета у взрослых, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза

при AD и болезни Хантингтона, предпочтительно болезни Альцгеймера (AD), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Пика (PiD) и прогрессирующего надъядерного паралича (PSP).

18. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-7 при изготовлении лекарственного средства для лечения, профилактики или облегчения расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка.

19. Применение по п.9 или применение по п.18, отличающиеся тем, что расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, вызванной прионовым белком, черепно-мозговой травмы (TBI), бокового амиотрофического склероза (ALS), комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа C, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенераций, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной задержки умственного развития, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета у взрослых, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза при AD и болезни Хантингтона, предпочтительно болезни Альцгеймера (AD), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Пика (PiD) и прогрессирующего надъядерного паралича (PSP).

20. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для уменьшения агрегации тау.

21. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для профилактики образования агрегатов тау и/или для ингибирования агрегации тау.

22. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау.

23. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*.

24. Способ уменьшения агрегации тау, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

25. Способ профилактики образования агрегатов тау и/или ингибирования агрегации тау, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

26. Способ внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

27. Способ уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

28. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в изготовлении лекарственного средства для уменьшения агрегации тау.

29. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в изготовлении лекарственного средства для профилактики образования агрегатов тау и/или для ингибирования агрегации тау.

30. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в изготовлении лекарственного средства для внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау.

31. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в изготовлении лекарственного средства для уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*.

32. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-7 для характеристики ткани с патологией тау.

33. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-7 для тестирования соединений, нацеленных на патологию тау в ткани с патологией тау.

Определения.

В значении настоящего изобретения применяются следующие определения.

"Алкил" относится к насыщенному органическому фрагменту с прямой или разветвленной цепью, состоящему из атомов углерода и водорода. Примеры подходящих алкильных групп имеют от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, и включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и изобутил. Алкил может быть необязательно замещен галогеном (предпочти-

тельно F), -ОН или -О-алкилом (предпочтительно -ОМе).

"Hal" или "галоген" относится к F, Cl, Br и I.

"3-8-членное кольцо" относится к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленному кольцу, где ни один, один или более атомов углерода в кольце не заменены 1 или 2 (для трехчленного кольца), 1, 2 или 3 (для четырехчленного кольца), 1, 2, 3 или 4 (для пятичленного кольца) или 1, 2, 3, 4 или 5 (для шестичленного кольца) 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (для семичленного кольца) или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 (для восьмичленного кольца) одинаковыми или разными гетероатомами, причем гетероатомы выбраны из O, N и S.

Соединения по настоящему изобретению, имеющие один или более оптически активных атомов углерода, могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей (включая смеси во всех соотношениях), стереоизомеров (включая диастереомерные смеси и отдельные диастереомеры, энантиомерные смеси и индивидуальные энантиомеры, смеси конформеров и индивидуальные конформеры), таутомеры, атропоизомеры и ротамеры. Все изомерные формы включены в настоящее изобретение. Соединения, описанные в данном изобретении, содержащие олефиновые двойные связи, включают геометрические изомеры E и Z. Также в данное изобретение включены все фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, полиморфы, гидраты и сольваты.

Термин "полиморфы" относится к различным кристаллическим структурам соединений по настоящему изобретению. Это может включать, но не ограничиваться им, морфологию кристаллов (и аморфных материалов) и все формы кристаллической решетки. Соли по настоящему изобретению могут быть кристаллическими и могут существовать в виде более чем одного полиморфа.

Сольваты, гидраты, а также безводные формы соли также охватываются данным изобретением. Растворитель, включенный в сольваты, конкретно не ограничен и может представлять собой любой фармацевтически приемлемый растворитель. Примеры включают воду и C₁₋₄ спирты (такие как метанол или этанол).

"Фармацевтически приемлемые соли" определены, как производные раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицируют путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, соли щелочных металлов или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и т. д. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционно принятые нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как, но не ограничиваясь этим, соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная кислота и т. п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как, но не ограничиваясь этим, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая кислота и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены введением в реакцию форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси их двух. Органические растворители включают в себя, но не ограничиваются ими, неводные среды, такие как простые эфиры, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей также можно найти в Remington Pharmaceutical Sciences, 18-е изд., Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1990, стр. 1445, раскрытие которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть предложены в форме пролекарства, а именно соединения, которое метаболизируется *in vivo* до активного метаболита. Как используется в дальнейшем в описании изобретения и в формуле изобретения, термин "пролекарство" означает любое ковалентно связанное соединение, которое высвобождает активный исходный фармацевтический препарат благодаря биотрансформации *in vivo*. Ссылка Goodman и Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8 изд., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", стр. 13-15), описывающая пролекарства, как правило, включена в настоящий документ посредством ссылки.

В настоящем документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другой проблемы или осложнения и имеют приемлемое отношение польза/риск.

Пациентами или субъектами по настоящему изобретению обычно являются животные, особенно млекопитающие, более конкретно люди.

В контексте настоящего описания термин "тау" относится к высокорастворимому белку, связы-

вающему микротрубочки, в основном находящемуся в нейронах, и включает в себя основные 6 изоформ, расщепленные или процессированные формы и другие модифицированные формы, такие как возникающие в результате фосфорилирования, гликозилирования, гликирования, изомеризации пролила, нитрования, ацетилирования, полиаминирования, убиквитинирования, сумоилирования и окисления.

"Агрегированный тау" относится к агрегированным мономерам тау-пептидов или белков, которые свернуты в олигомерные или полимерные структуры.

"Нейрофибриллярные клубки" (NFT) в контексте настоящего описания относятся к нерастворимым агрегатам гиперфосфорилированного тау-белка, содержащим парные спиральные филаменты и (PHF) и прямые филаменты. Их наличие является отличительной чертой AD и других заболеваний, известных как тауопатии.

В контексте настоящего описания термины "антитело" или "антитела" являются общепризнанным в данной области термином и, подразумевается, что они относятся к молекулам или активным фрагментам молекул, которые связываются с известными антигенами, или конкретно относятся к молекулам иммуноглобулина и к антигенсвязывающим частям молекул иммуноглобулина. В частности, смесь по настоящему изобретению включает в себя соединения по настоящему изобретению и антитела против тау или антитела против Abeta.

В контексте настоящего описания, подразумевается, что термин "функционально эквивалентное антитело или его функциональная часть" относится к эквивалентной молекуле или активным фрагментам молекулы, которая связывается с известным антигеном, или относится, в частности, к молекуле иммуноглобулина и антигенсвязывающим частям молекулы иммуноглобулина и обладает по существу той же (биологической) активностью, что и антитело, из которого оно получено.

"Вакцина" или "вакцины", указанные в смесях по настоящему изобретению, представляют собой, в частности, вакцины тау или Abeta.

Определения и предпочтительные определения, данные в разделе "Определение", применяются ко всем вариантам осуществления, описанным ниже, если не указано иное.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1: тау в CSF количественно определяют у мышей rTg4510, обработанных соединением из примера 12 и примера 45.

Фиг. 2: количественное определение неправильного сворачивания тау у мышей rTg4510, обработанных соединением из примера 12 и примера 45.

Фиг. 3: количественное определение Iba1 (A) и CD68 (B) у мышей rTg4510, обработанных соединением из примера 12 и примера 45.

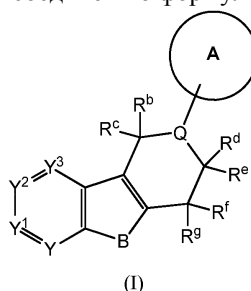
Фиг. 4: уменьшение неправильного сворачивания в NFT в срезах мозга человека, больного, AD и PSP, с помощью соединения из примера 45.

Фиг. 5: авторадиграфия высокого разрешения в срезах головного мозга человека с использованием ^3H -примера 45 (A) и ^3H -примера 45 и не содержащего радиоактивных веществ примера 45 (B).

Подробное описание сущности изобретения

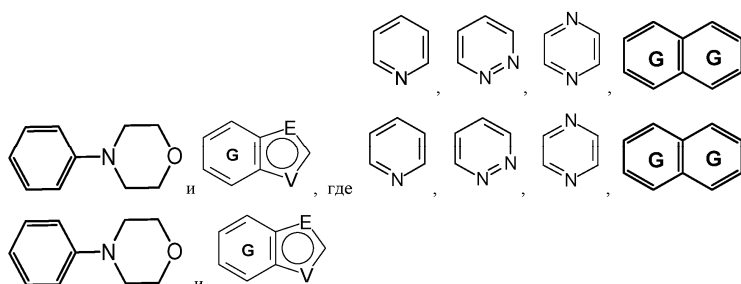
Соединения по настоящему изобретению будут описаны ниже. Следует понимать, что также рассмотрены все возможные комбинации следующих определений.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)

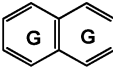


или его фармацевтически приемлемой соли;

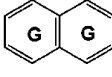
где A выбран из группы, состоящей из

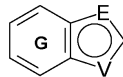


может быть присоединен к Q в

любом доступном положении, где , , , а также  замещен одним или более за-

местителями R^j , причем, если А представляет собой , R^j не представляет собой -CN, -галоген или -

CF_3 , причем если А представляет собой  или , R^j не представляет собой -галоген; и где



может быть необязательно замещен одним или более заместителями R;

В выбран из группы, состоящей из О и NR^a ;

Е и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, О и S;

G выбран из группы, состоящей из бензольного кольца и пиридинового кольца;

J выбран из группы, состоящей из О и $N-R^1$;

Q представляет собой N;

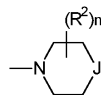
Y выбран из группы, состоящей из CZ и N, при условии, что, когда Y представляет собой N, В представляет собой N-алкил или О;

Y^1 представляет собой CZ;

Y^2 представляет собой CZ;

Y^3 представляет собой CZ;

Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, О-алкила и алкила;



R независимо выбран из группы, состоящей из

и $-NR^3R^4$;

R^a выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R^b , R^c , R^d , R^e , R^f и R^g представляют собой H;

R^j независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -О-алкила, $-CF_3$, -CN, $-NR^3R^4$, а также



, где мостик, содержащий атом углерода C_{1-2} , может присутствовать между атомом углерода а и атомом углерода с или d, или мостик, содержащий атом углерода C_{1-2} , может присутствовать между атомом углерода b и атомом углерода с или d;

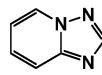
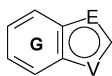
R^1 выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R^2 представляет собой алкил, причем, если два R^2 являются геминальными, они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, где алкил может быть необязательно замещен -О-алкилом;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4, и

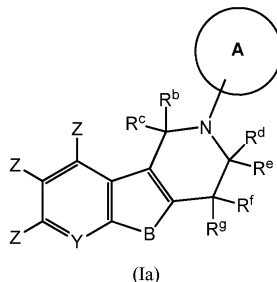
где алкил имеет от 1 до 6 атомов углерода.



В одном из вариантов осуществления

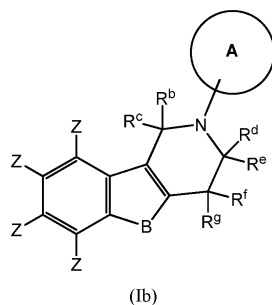
представляет собой

В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ia)



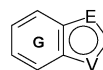
где А, В, R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , Y и Z имеют значения, определенные в п. 1.

В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ib)

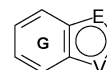


где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и Z имеют значения, определенные в п.1.

В одном из вариантов осуществления A представляет собой



, в котором

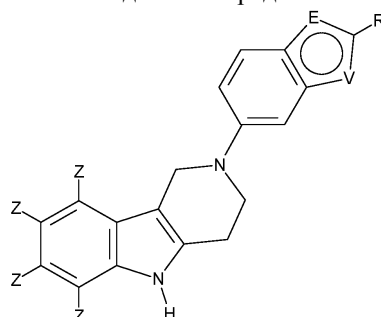


может

быть присоединен к Q в любом доступном положении, и причем

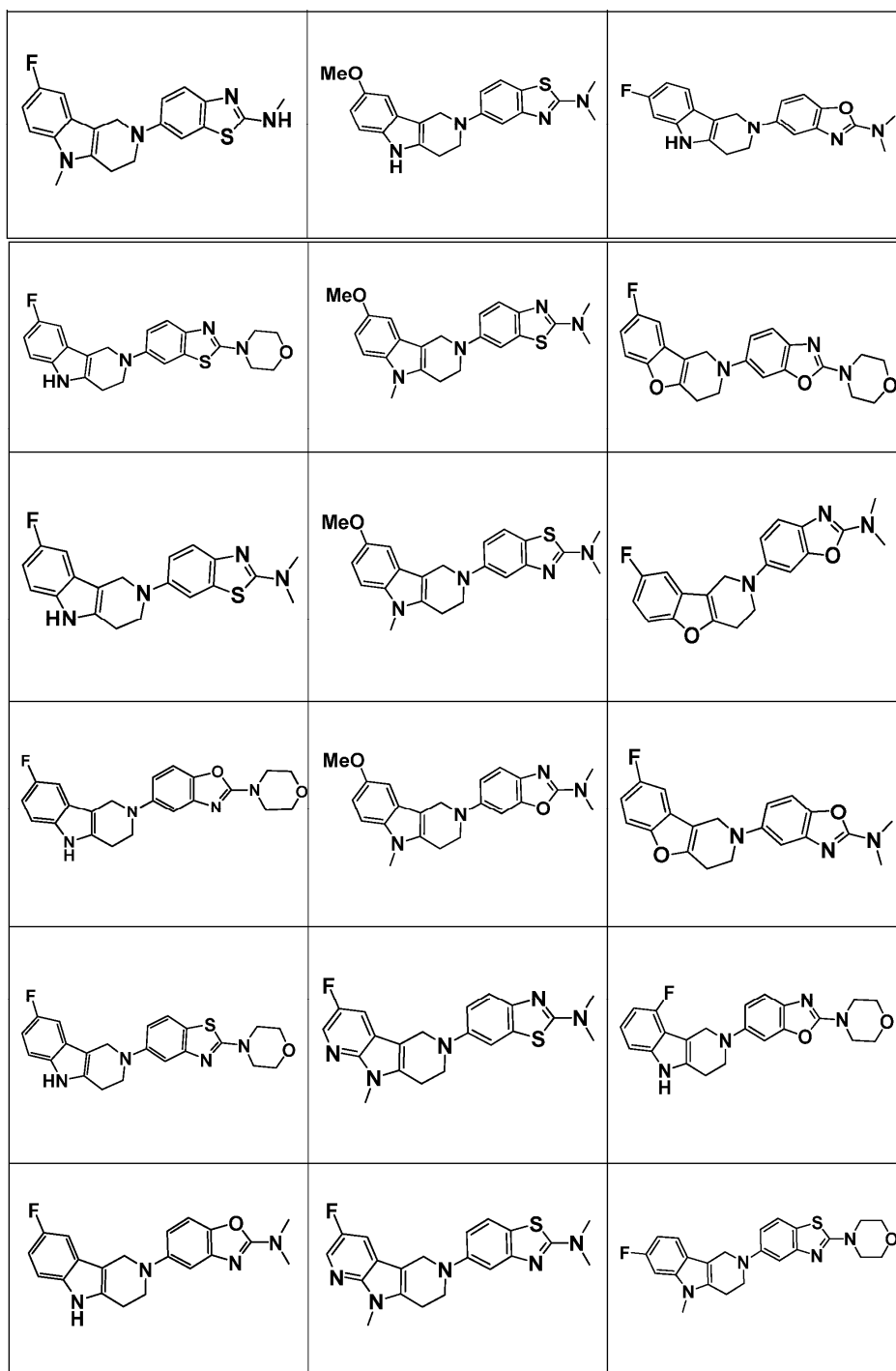
замещен одним или более заместителями R, где G, E, V и R имеют значения, определенные в п.1.

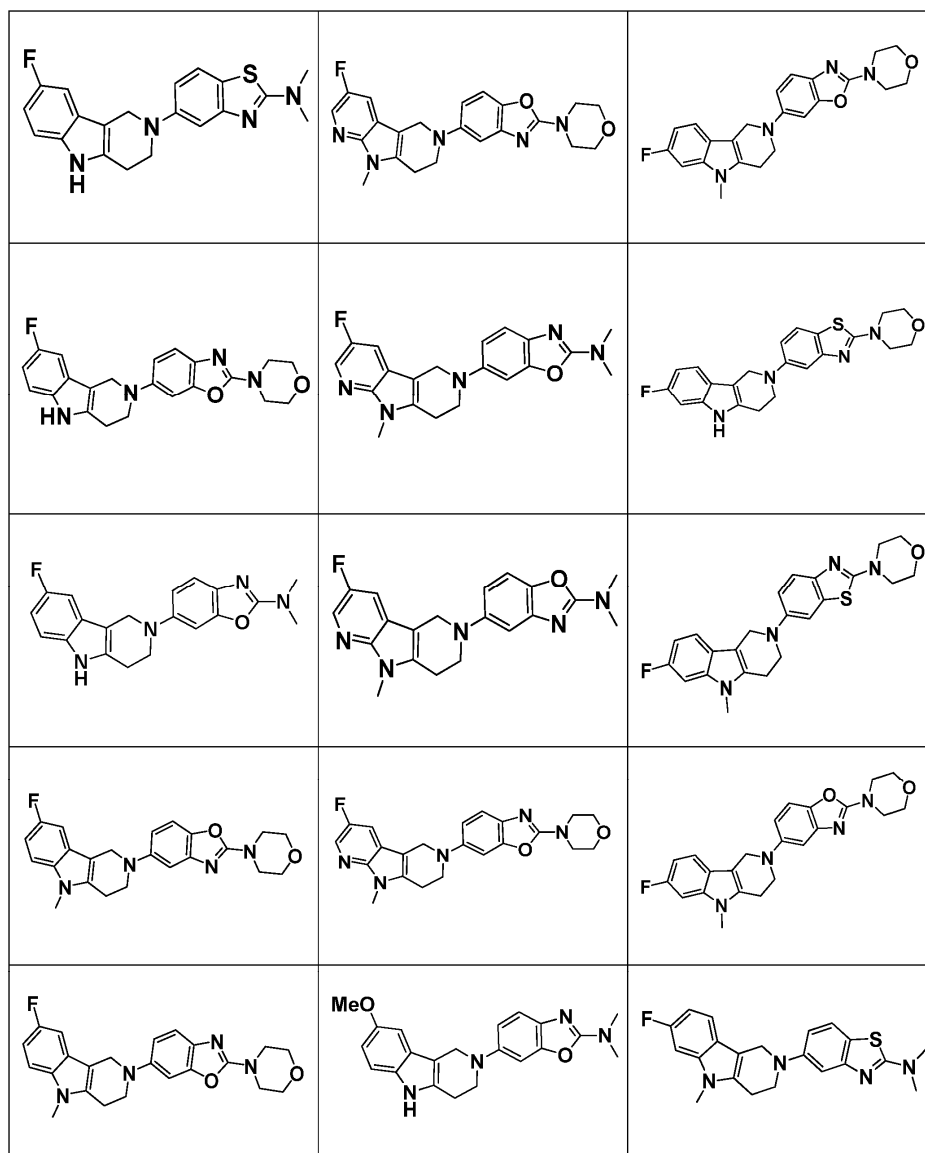
В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ic)

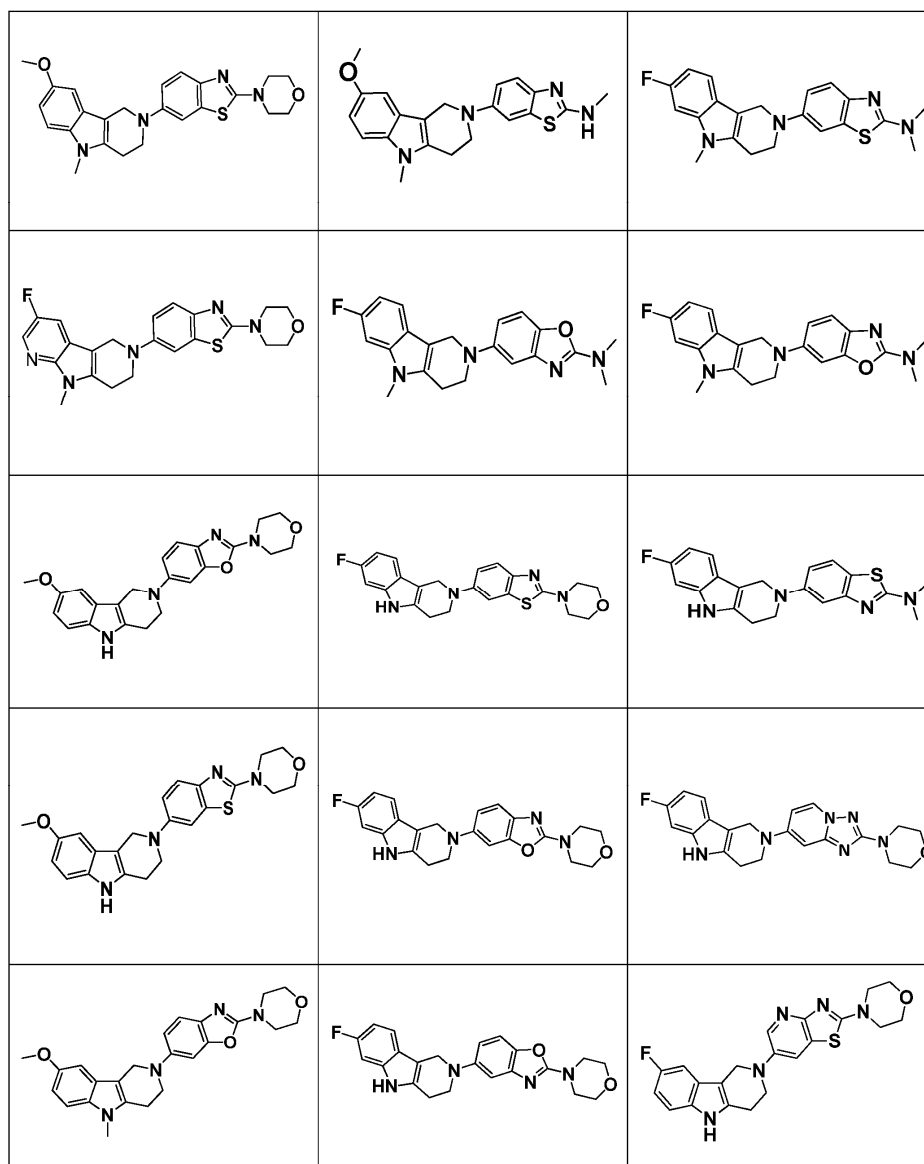


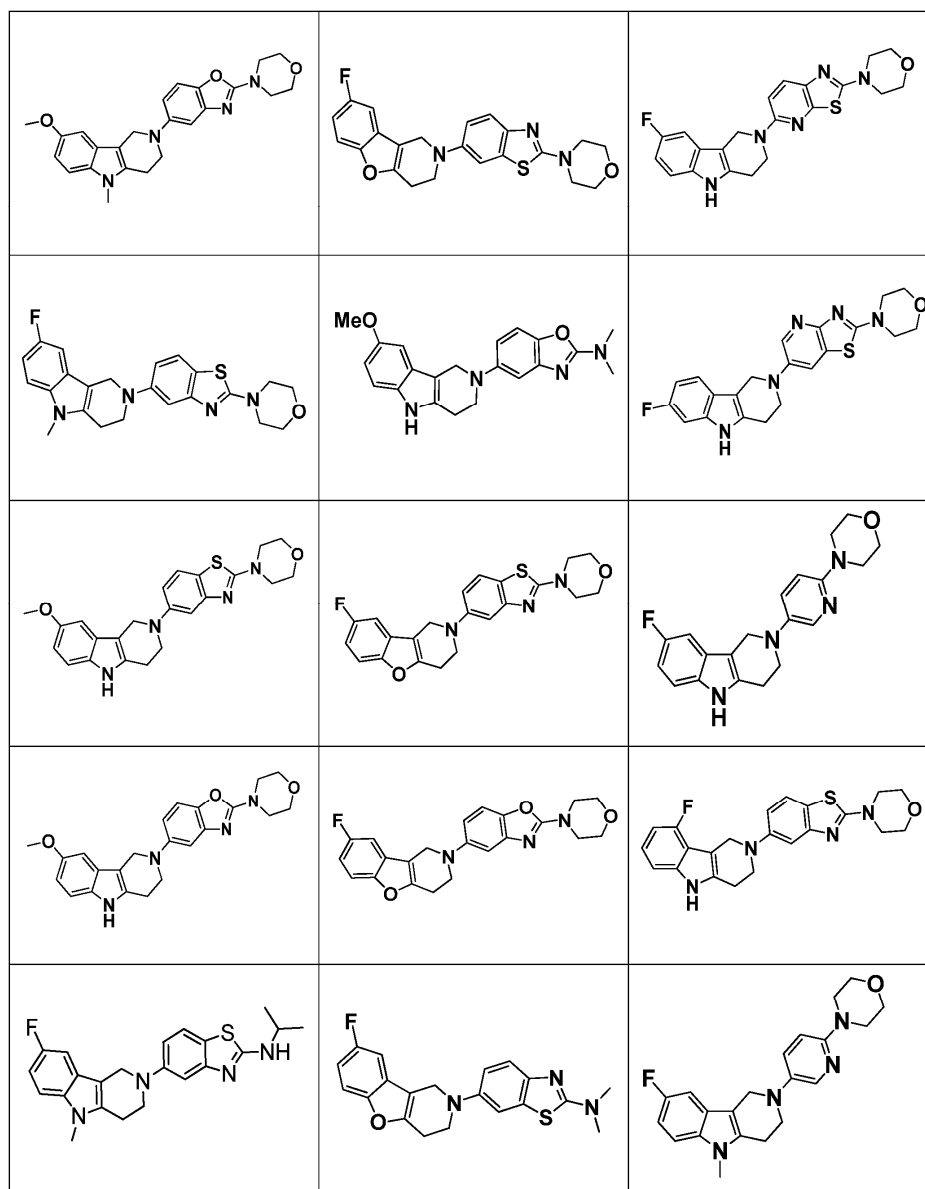
где E, R, V и Z имеют значения, определенные в п.1.

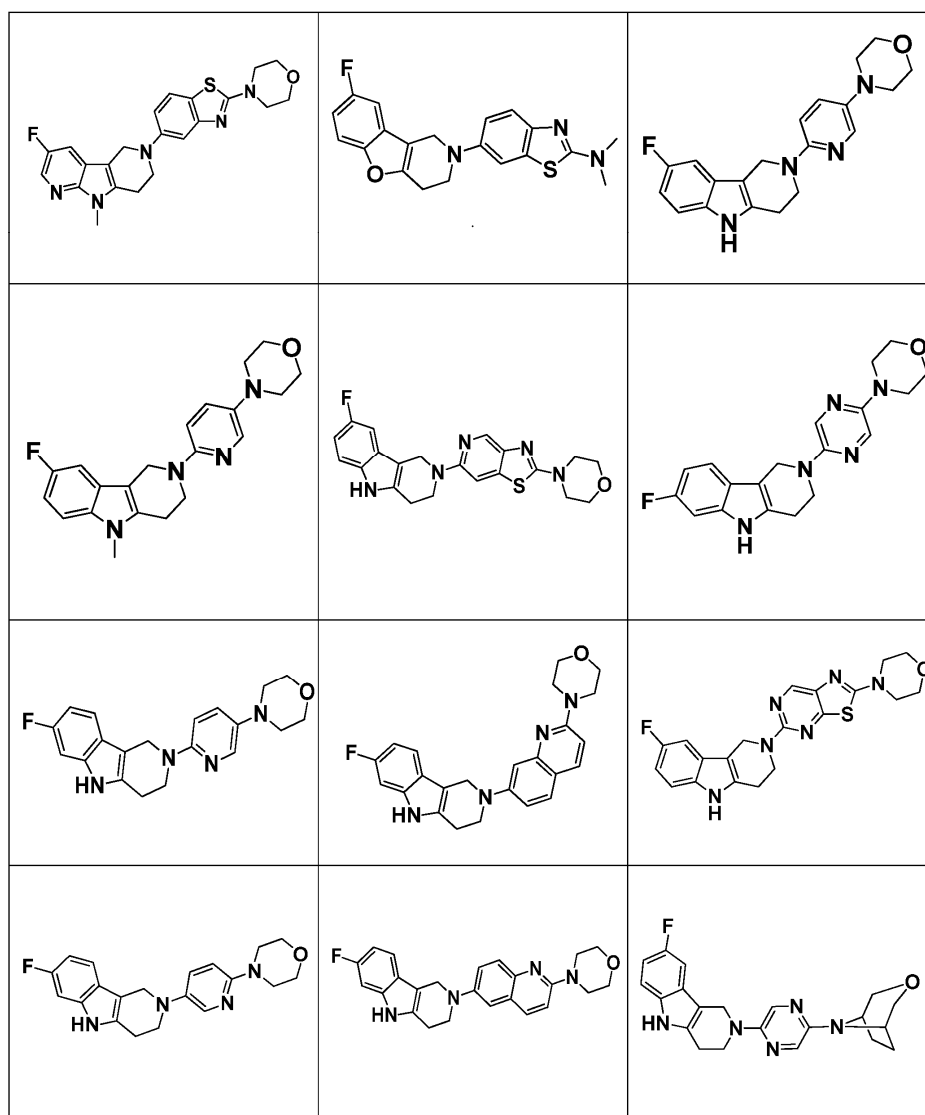
В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

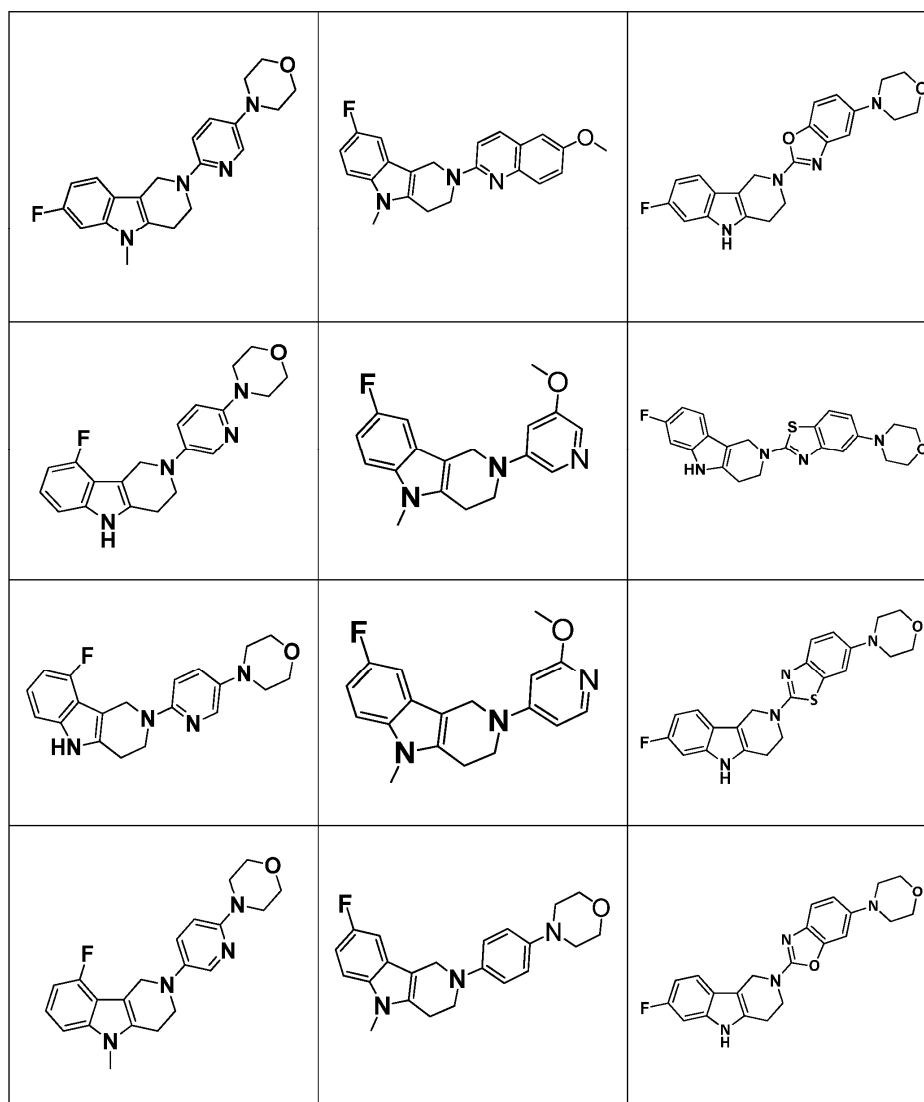


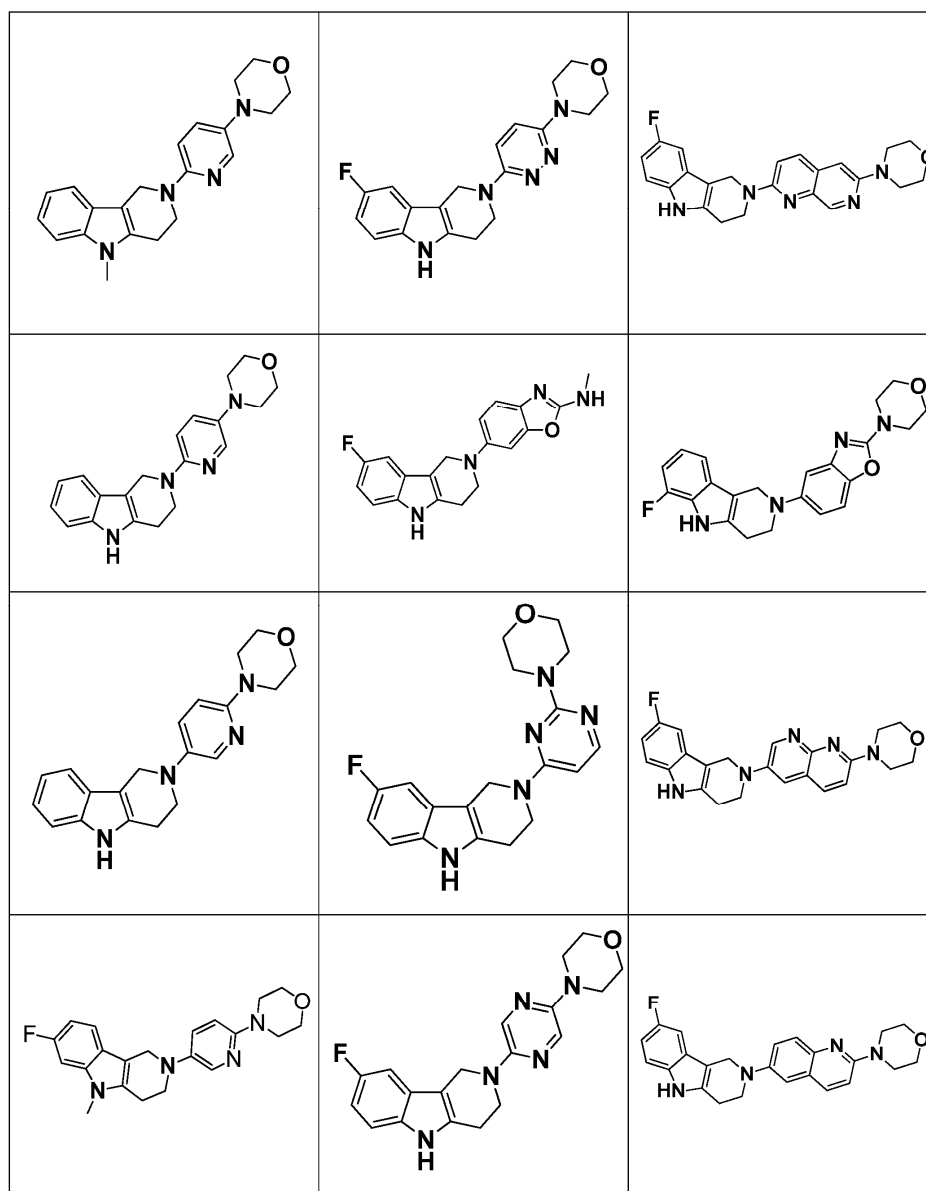


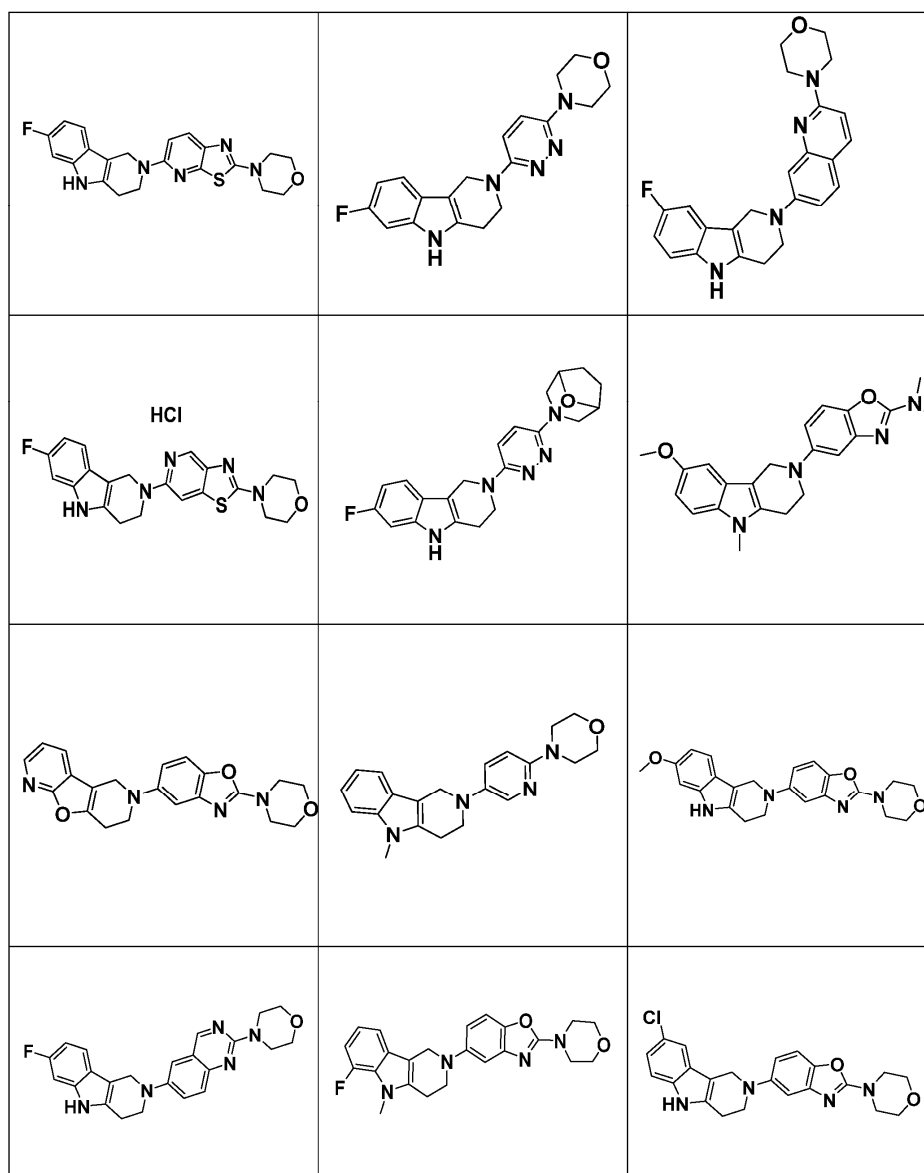


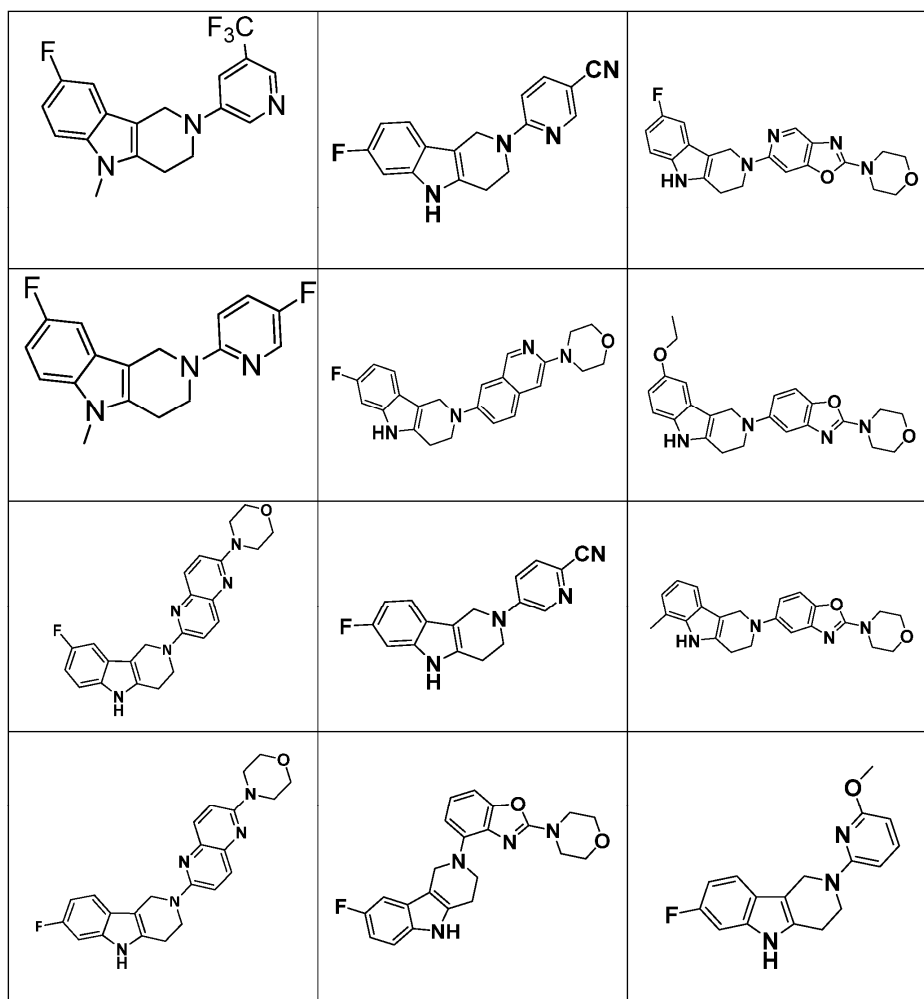


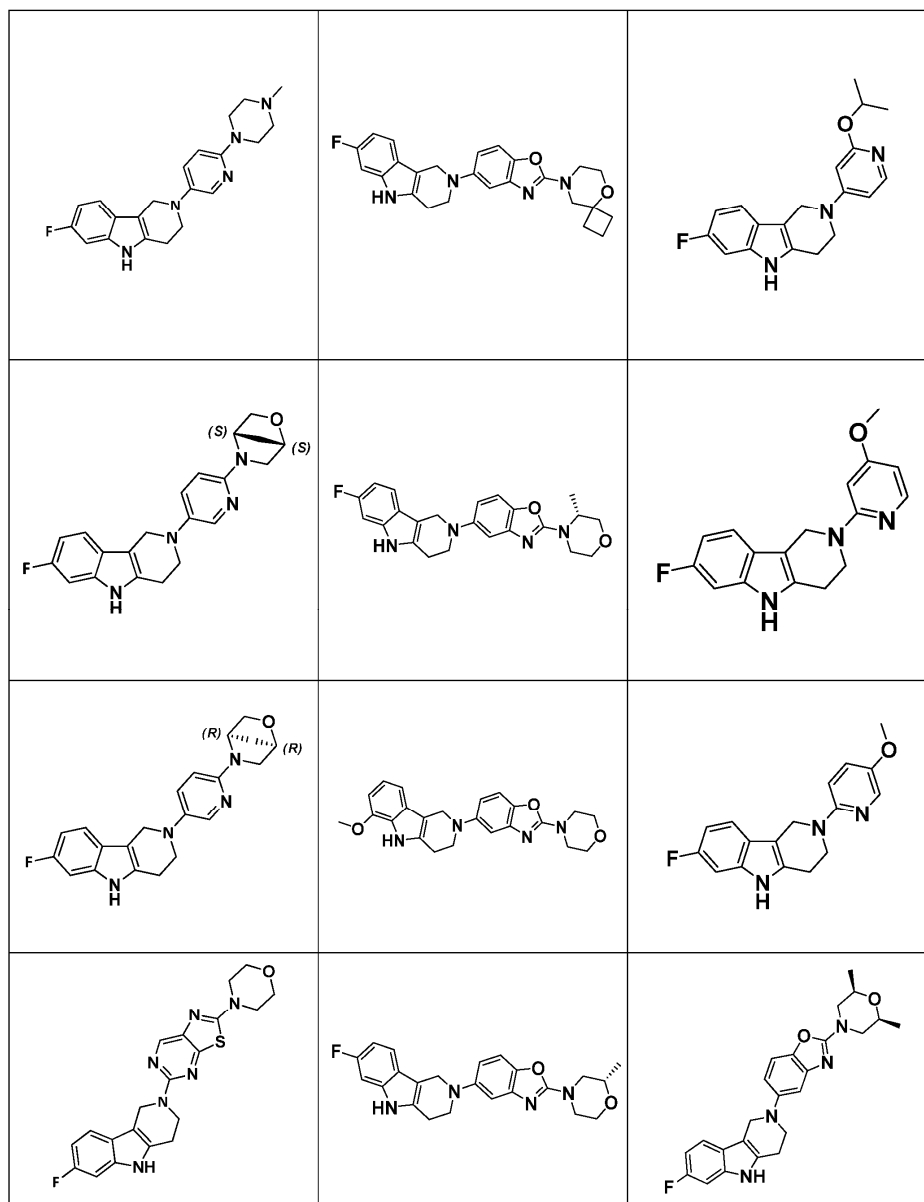


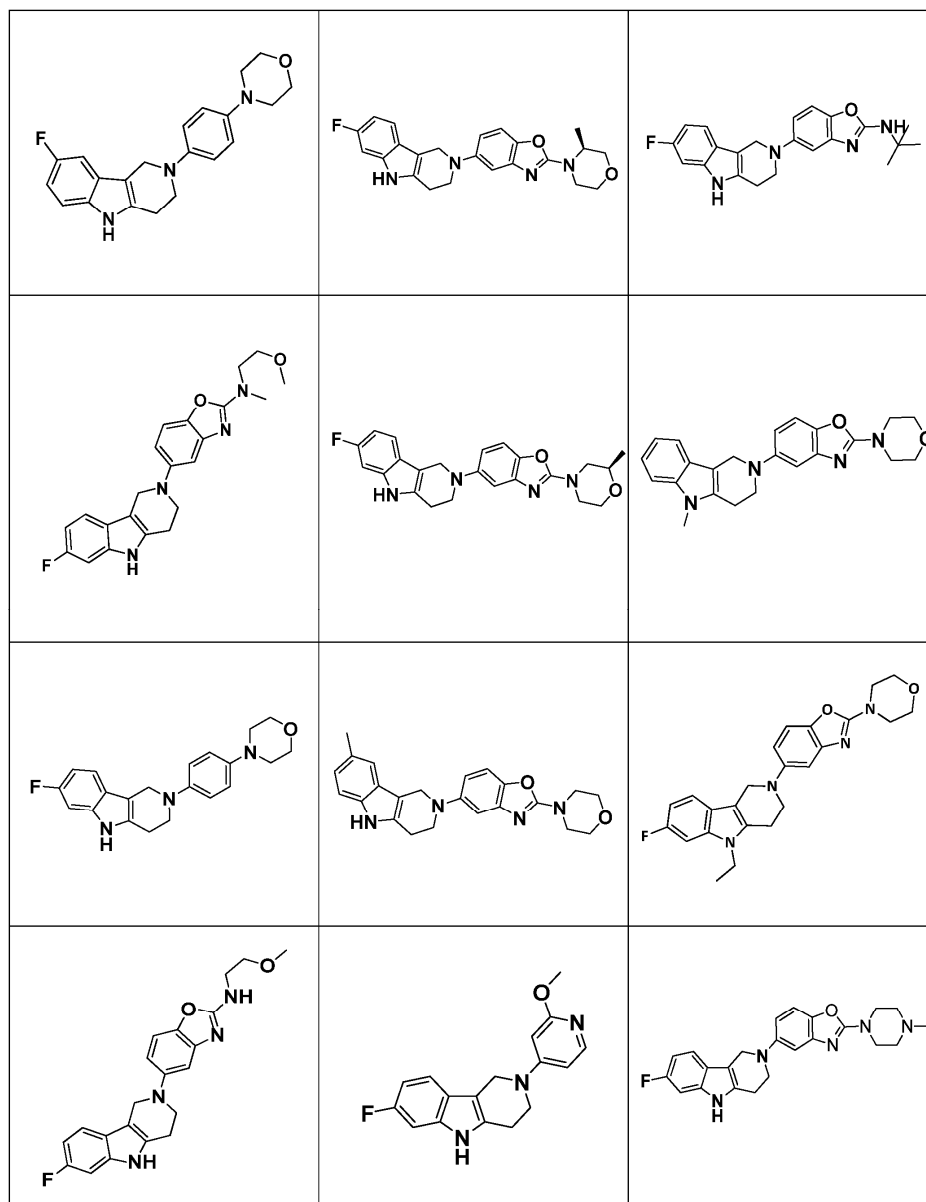






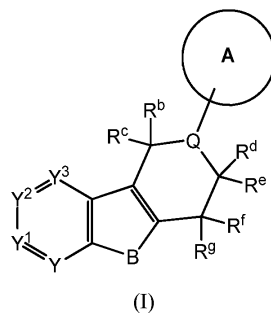




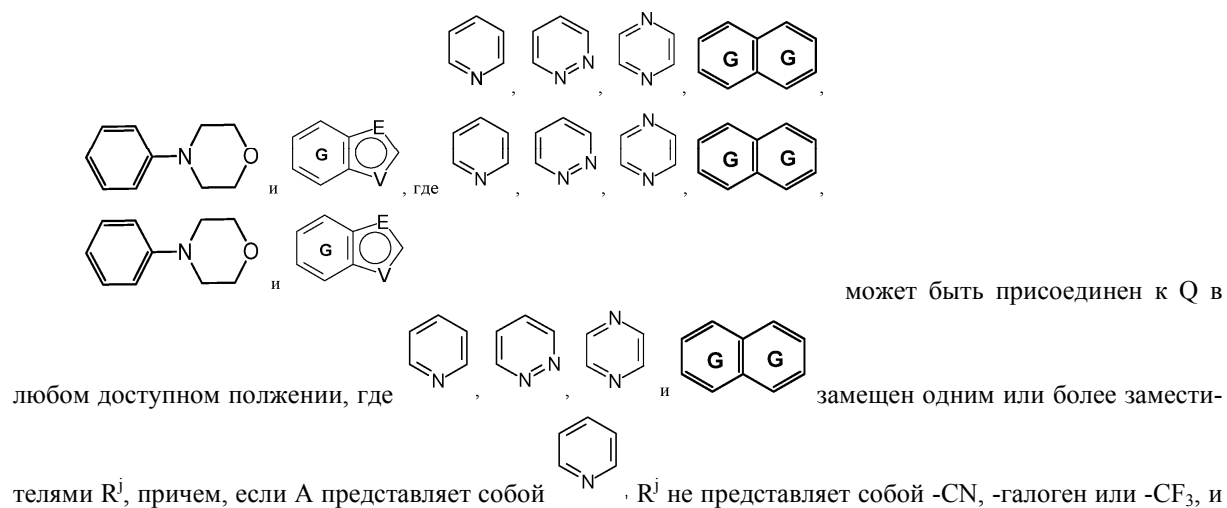


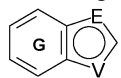
В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому одному из пп.1-7 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли;
 для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка,
 где А выбран из группы, состоящей из



где  может быть необязательно замещен одним или более заместителями R;

V выбран из группы, состоящей из O и NR^a;

E и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, O и S;

G выбран из группы, состоящей из бензольного кольца и пиридинового кольца;

J выбран из группы, состоящей из O и N-R¹;

Q представляет собой N;

Y выбран из группы, состоящей из CZ и N, при условии, что, когда Y представляет собой N, B представляет собой N-алкил или O;

Y¹ представляет собой CZ;

Y² представляет собой CZ;

Y³ представляет собой CZ;

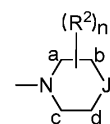
Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, O-алкила и алкила;

R независимо выбран из группы, состоящей из  и -NR³R⁴;

R^a выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R^b, R^c, R^d, R^e, R^f и R^g представляют собой H;

R^j независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -O-алкила, -CF₃, -CN, -NR³R⁴, а также


, где мостик, содержащий атом углерода C₁₋₂, может присутствовать между атомом углерода a и атомом углерода c или d, или мостик, содержащий атом углерода C₁₋₂, может присутствовать между атомом углерода b и атомом углерода c или d;

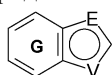
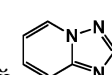
R¹ выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R² представляет собой алкил, причем, если два R² являются геминальными, они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца;

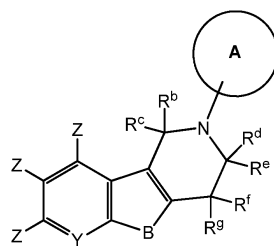
R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, где алкил может быть необязательно замещен -O-алкилом;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

где алкил имеет от 1 до 6 атомов углерода.

В одном из вариантов осуществления  представляет собой 

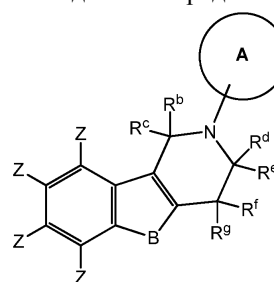
В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ia)



(Ia)

где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, Y и Z имеют значения, определенные выше.

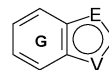
В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ib)



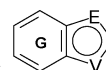
(Ib)

где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и Z имеют значения, определенные выше.

В одном из вариантов осуществления A представляет собой



, в котором

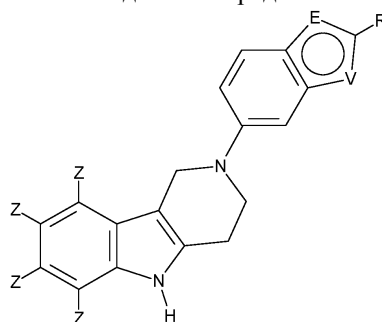


может

быть присоединен к Q в любом доступном положении, и причем

замещен одним или более заместителями R, где G, E, V и R имеют значения, определенные выше.

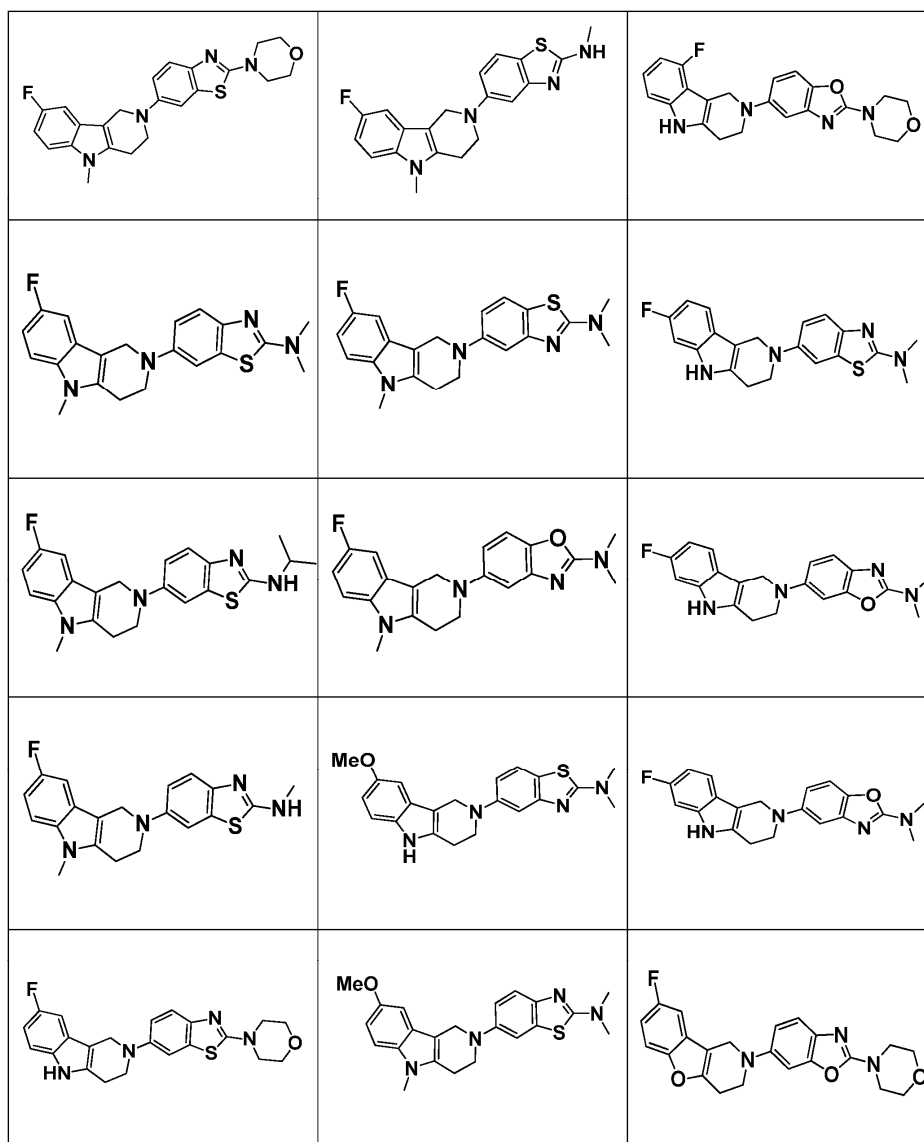
В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ic)

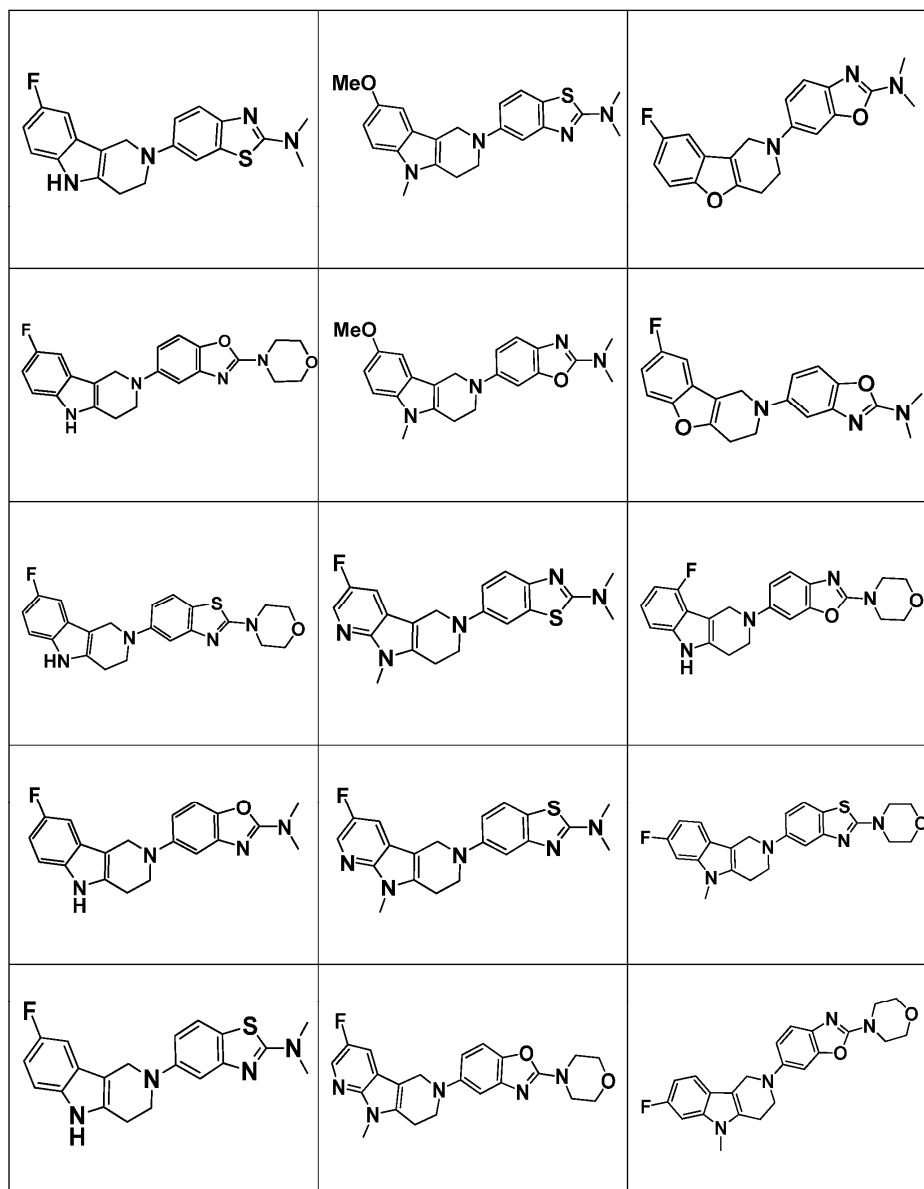


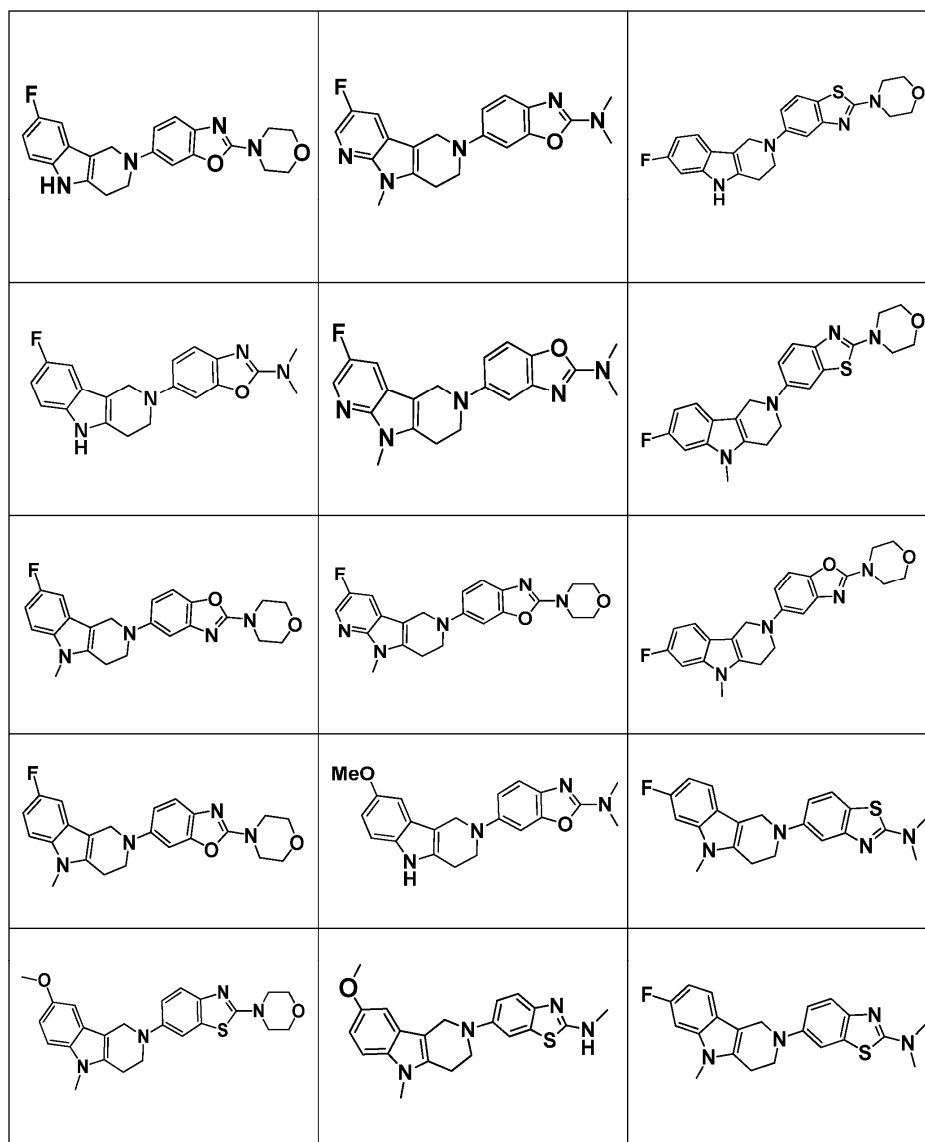
(Ic)

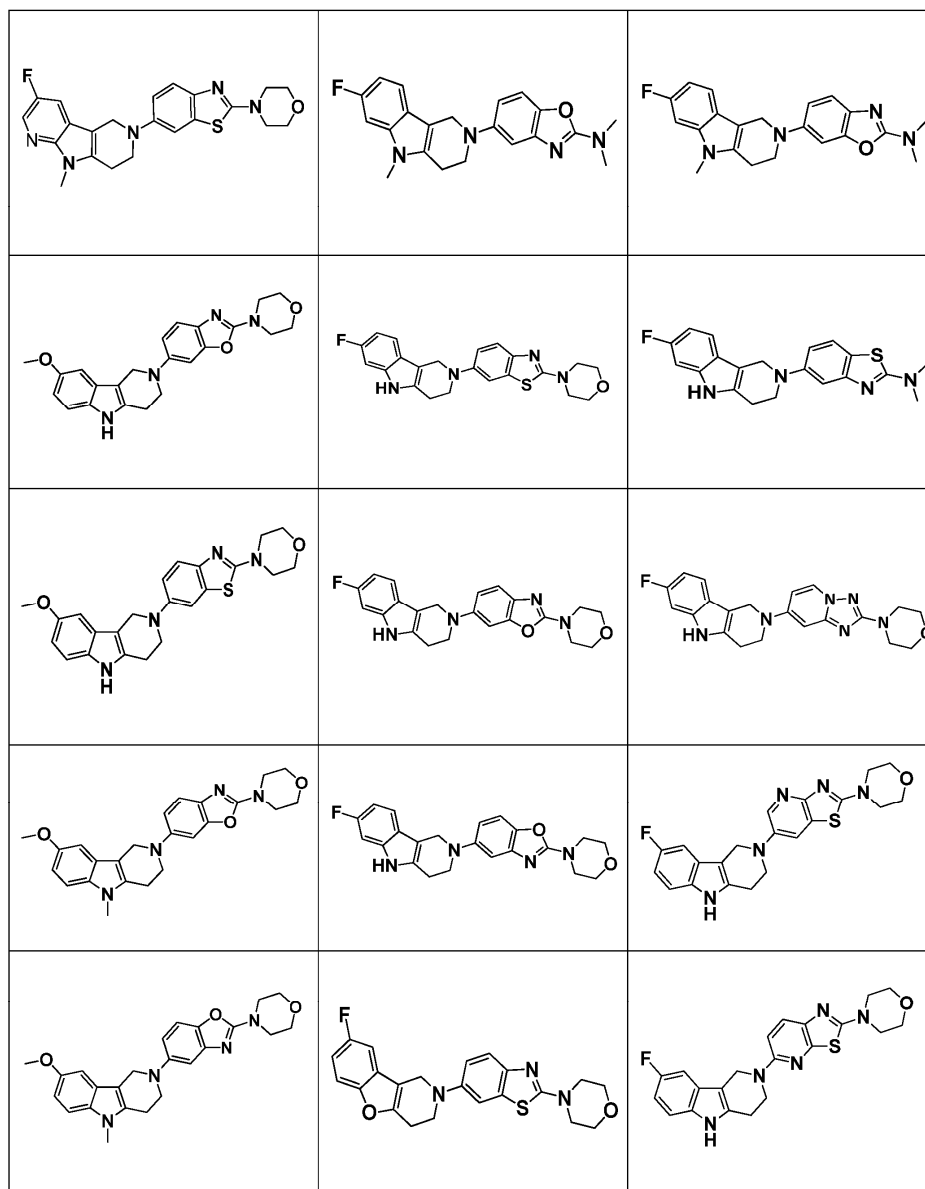
где E, R, V и Z имеют значения, определенные выше.

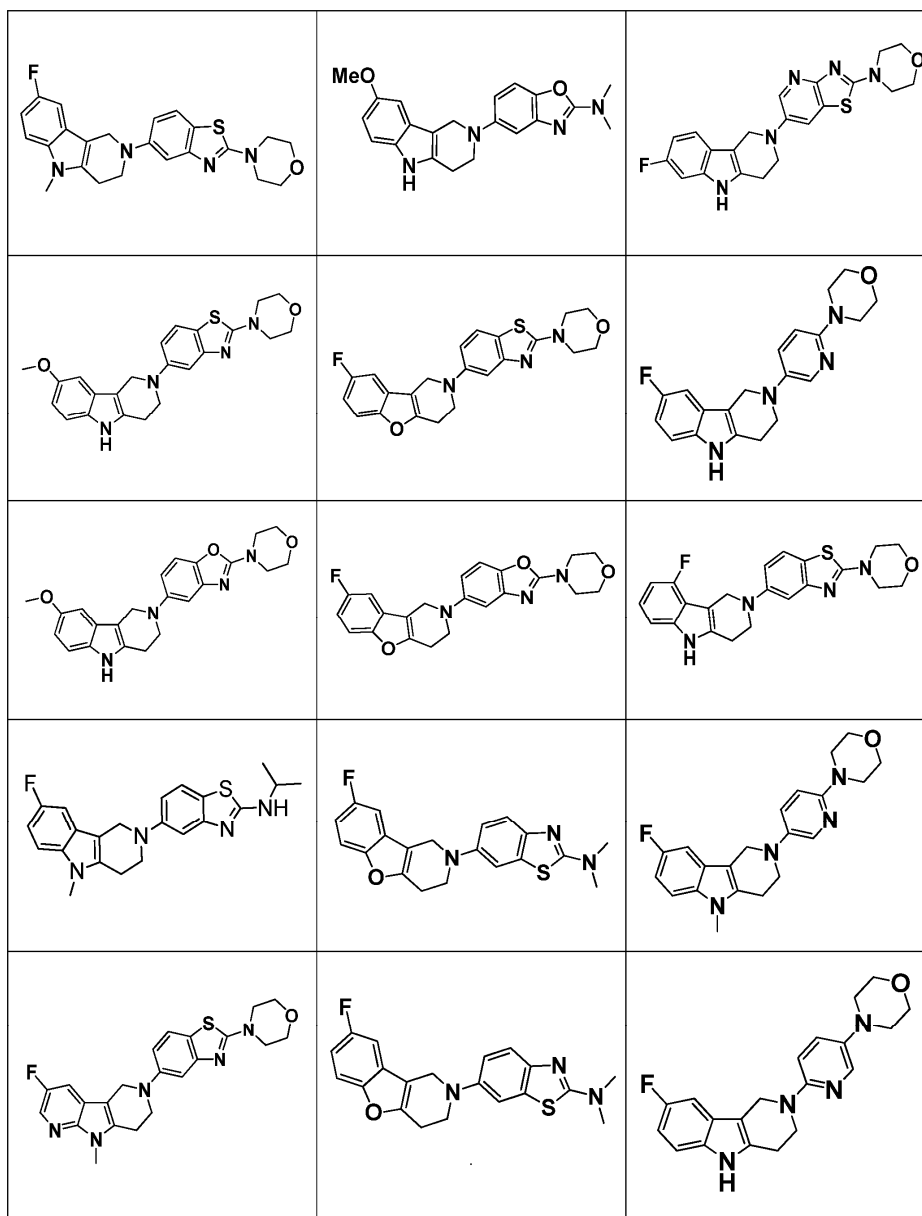
В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка, где соединение выбрано из группы, состоящей из

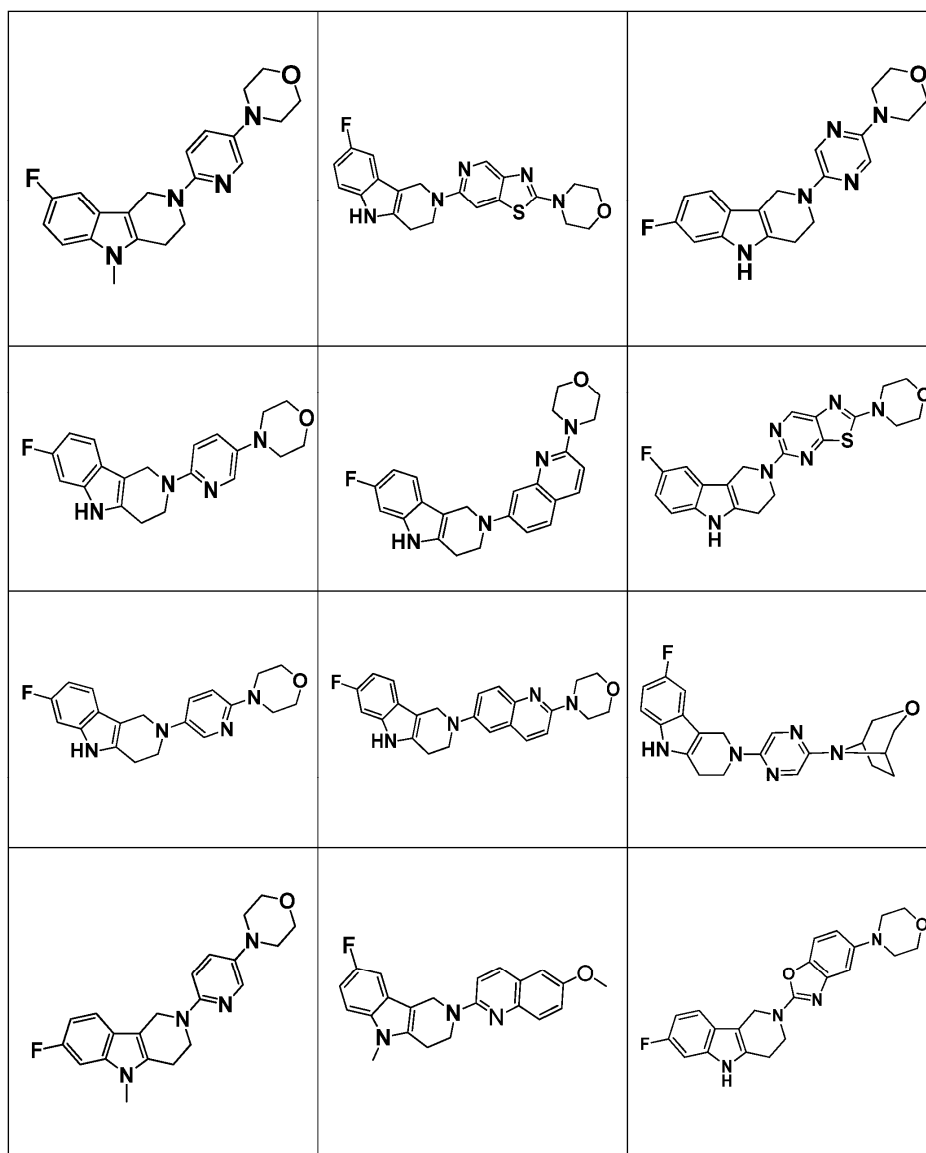


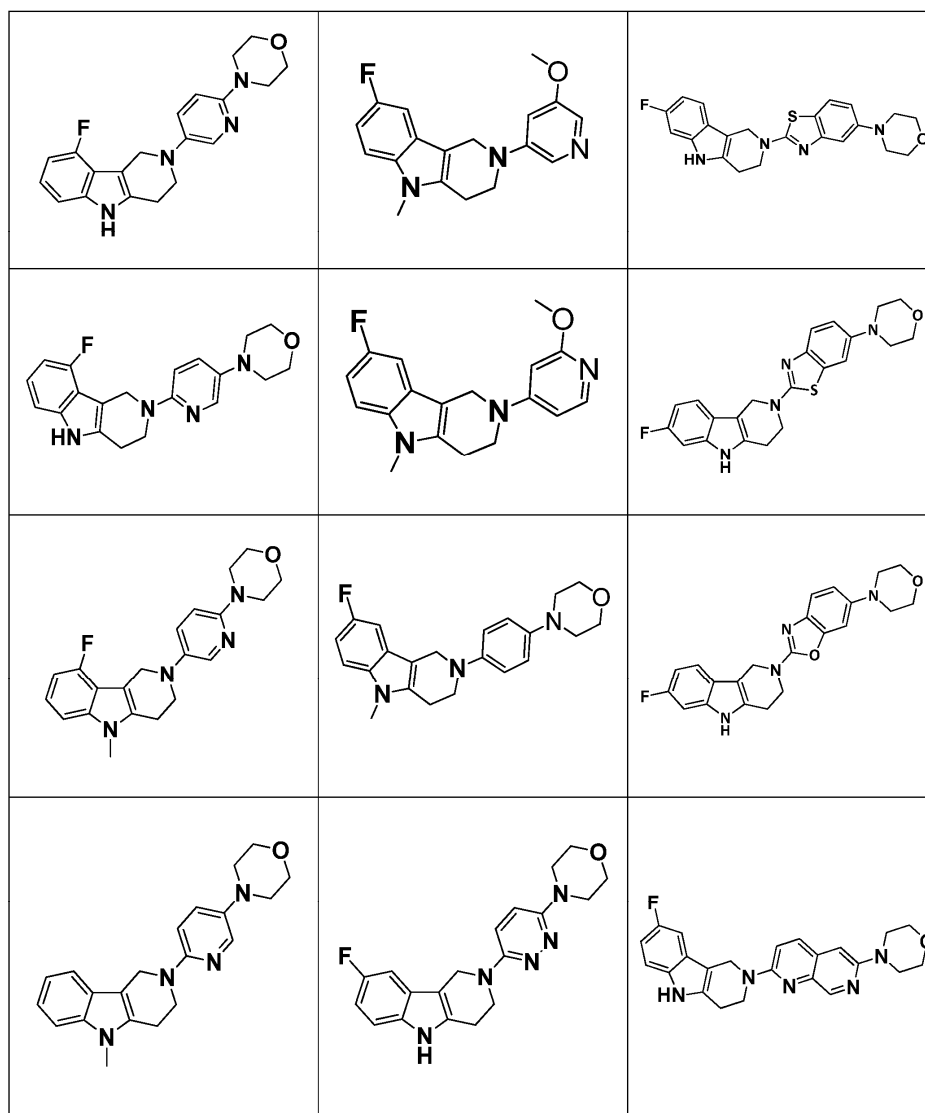


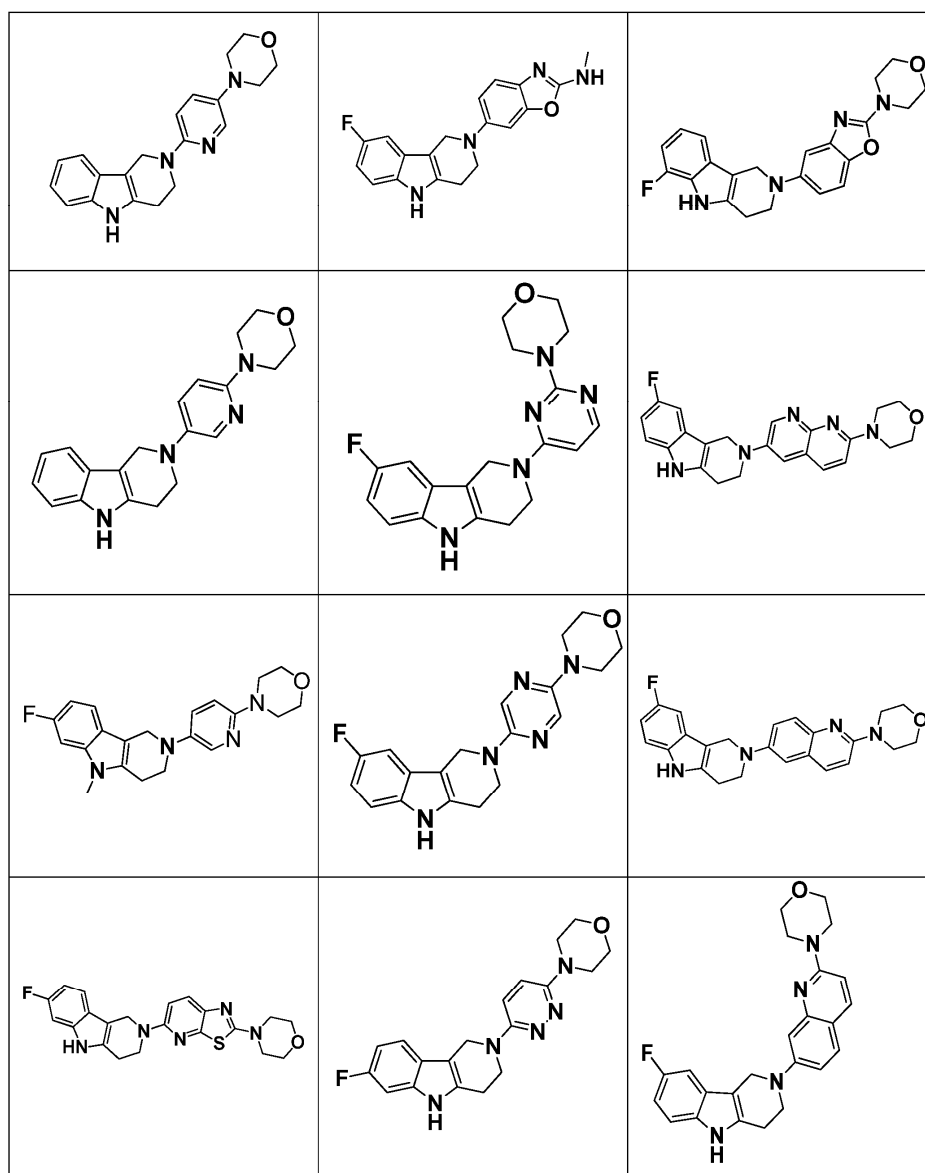


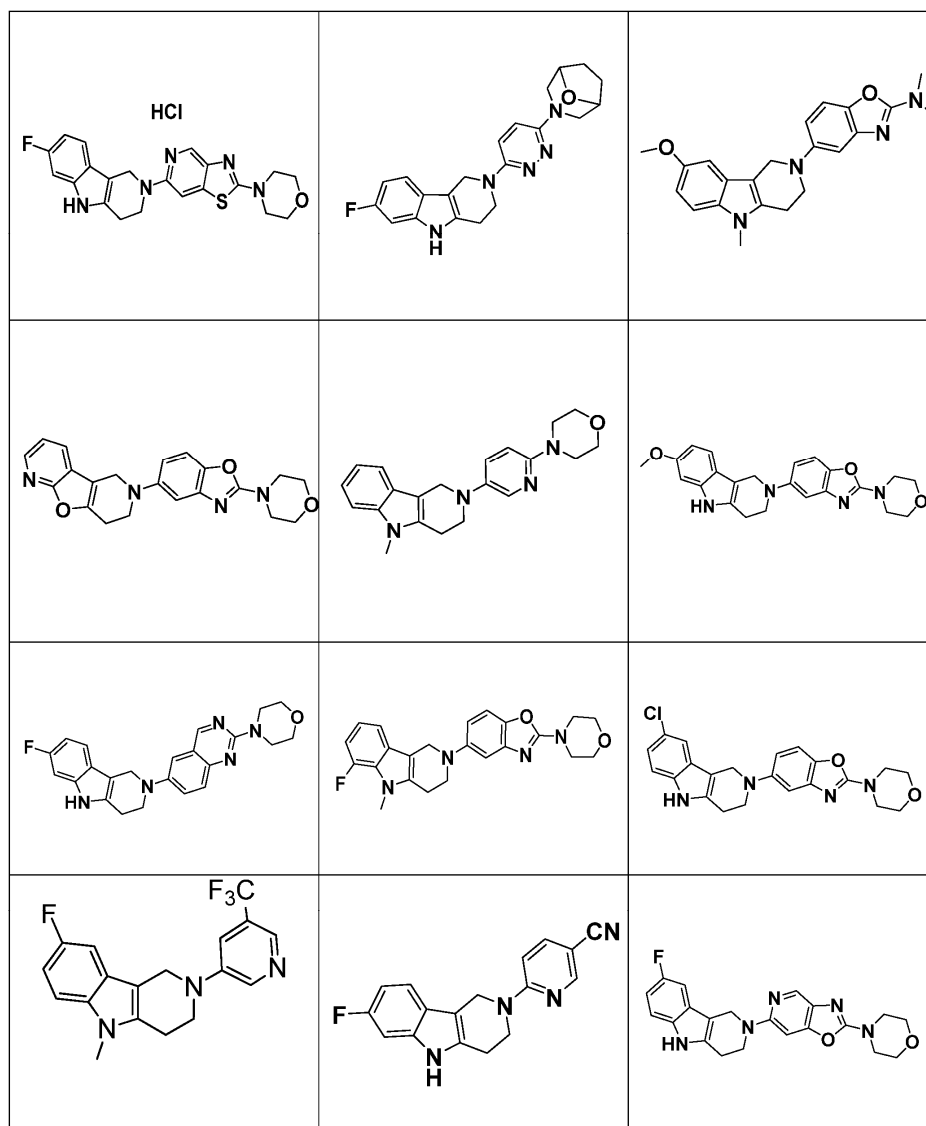


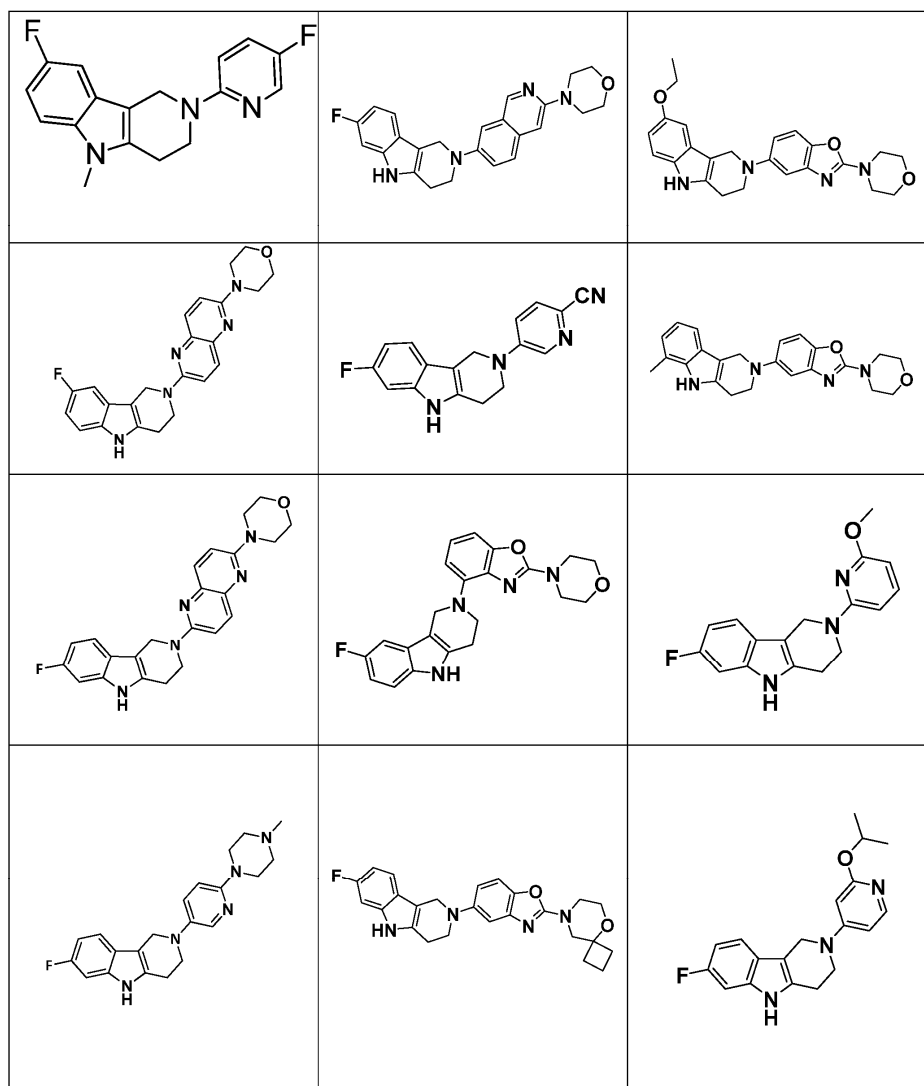


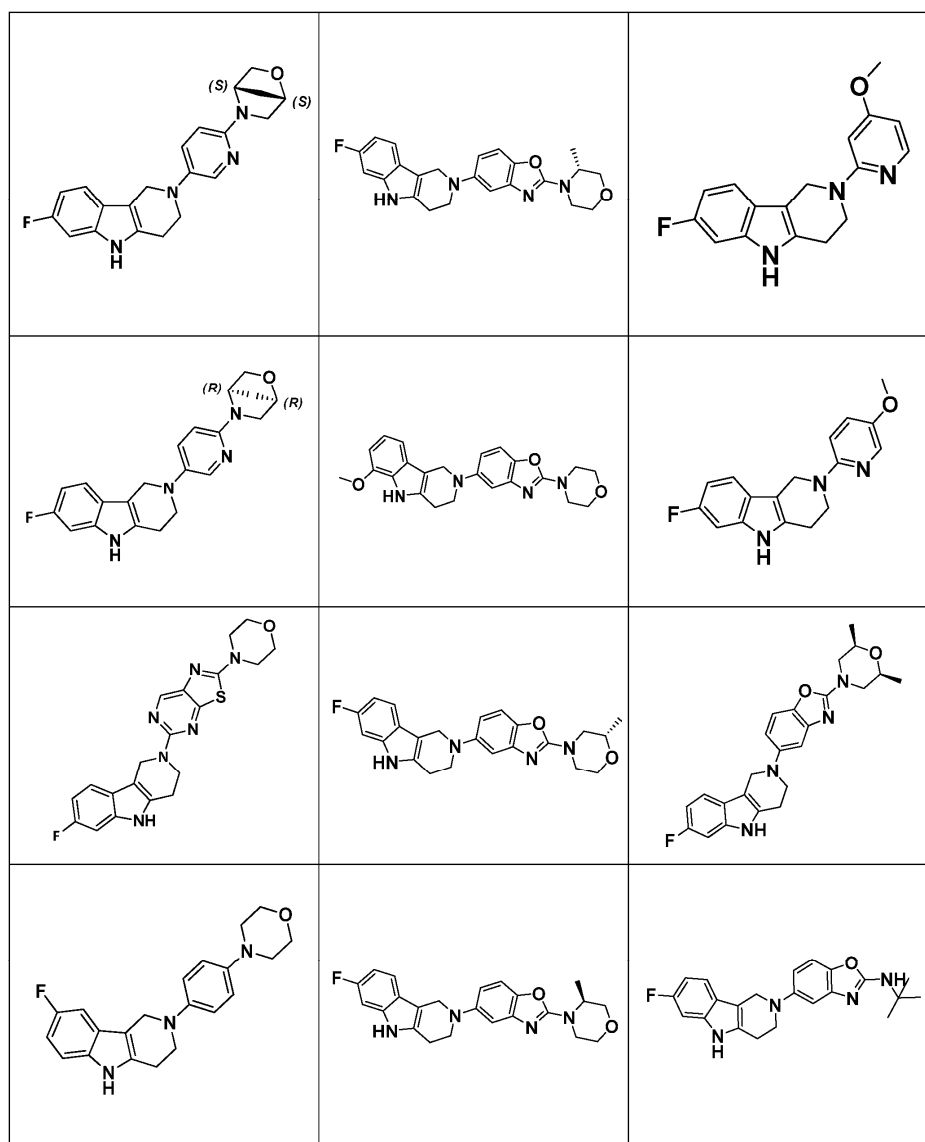


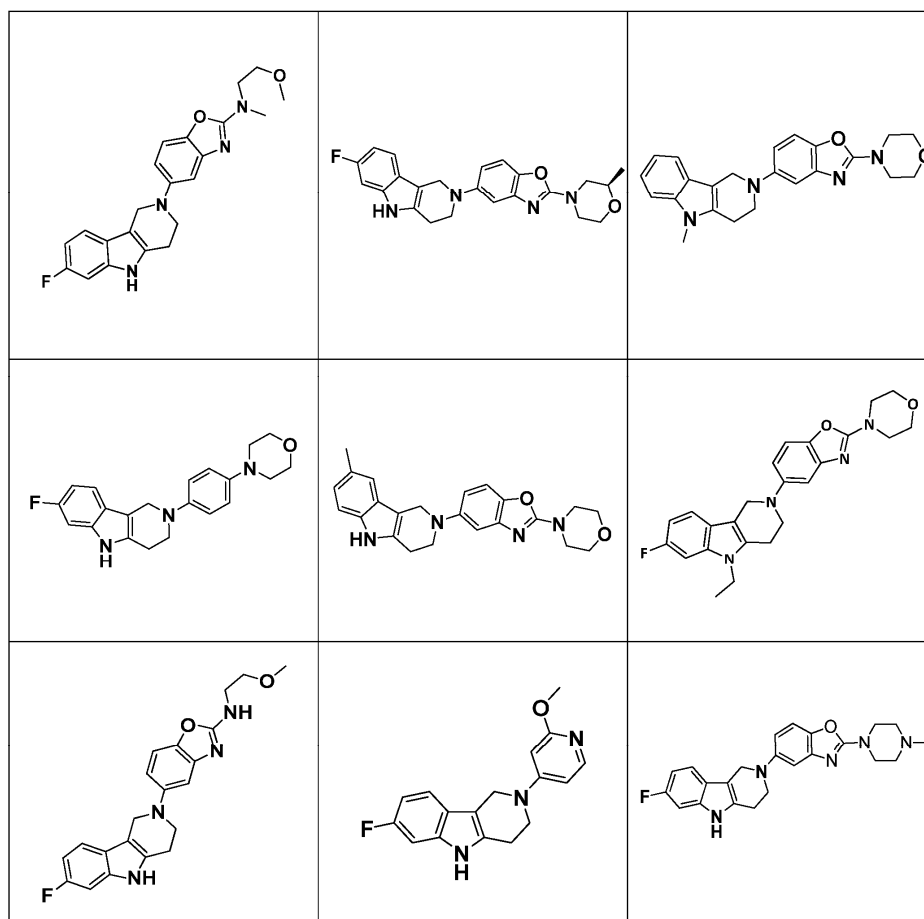












В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к способу лечения, профилактики или облегчения расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка, включающий введение эффективного количества любого вышеуказанного соединения нуждающемуся в этом субъекту.

В одном из вариантов осуществления расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, вызванной прионовым белком, черепно-мозговой травмы (TBI), бокового амиотрофического склероза (ALS), комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа C, паллидо-пonto-нигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (CTE), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенерации, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной задержки умственного развития, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета у взрослых, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза при AD и болезни Хантингтона, предпочтительно болезни Альцгеймера (AD), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Пика (PiD) и прогрессирующего надъядерного паралича (PSP).

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения при изготовлении лекарственного средства для лечения, профилактики или облегчения расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка.

В одном из вариантов осуществления расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, вызванной прионовым белком, черепно-мозговой травмы (TBI),

бокового амиотрофического склероза (ALS), комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа C, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенерации, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной задержки умственного развития, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета у взрослых, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза при AD и болезни Хантингтона, предпочтительно болезни Альцгеймера (AD), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Пика (PiD) и прогрессирующего надъядерного паралича (PSP).

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения для уменьшения агрегации тау.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения для профилактики образования агрегатов тау и/или для ингибирования агрегации тау.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения для внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения для уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к способу уменьшения агрегации тау, включающий введение эффективного количества любого вышеуказанного соединения нуждающемуся в этом субъекту.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к способу профилактики образования агрегатов тау и/или ингибирования агрегации тау, включающий введение эффективного количества любого вышеуказанного соединения нуждающемуся в этом субъекту.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к способу внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау, включающий введение эффективного количества любого вышеуказанного соединения нуждающемуся в этом субъекту.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к способу уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*, включающий введение эффективного количества любого вышеуказанного соединения нуждающемуся в этом субъекту.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения в изготовлении лекарственного средства для уменьшения агрегации тау.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения в изготовлении лекарственного средства для профилактики образования агрегатов тау и/или для ингибирования агрегации тау.

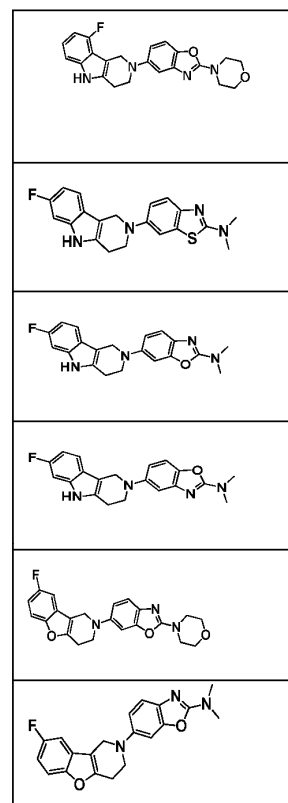
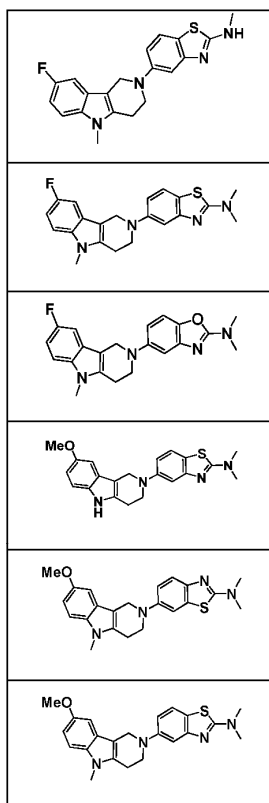
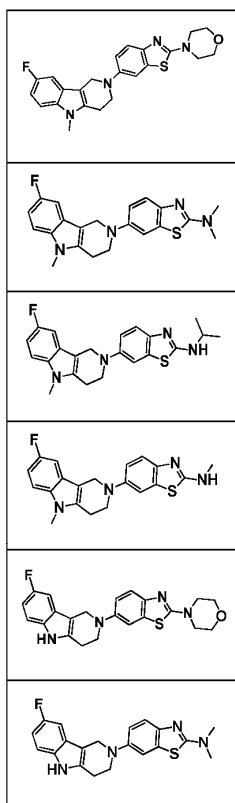
В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения в изготовлении лекарственного средства для внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау.

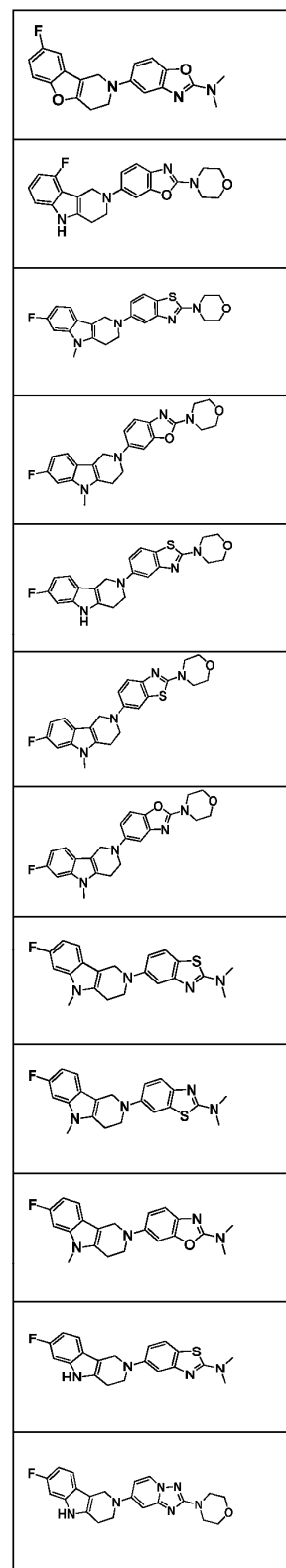
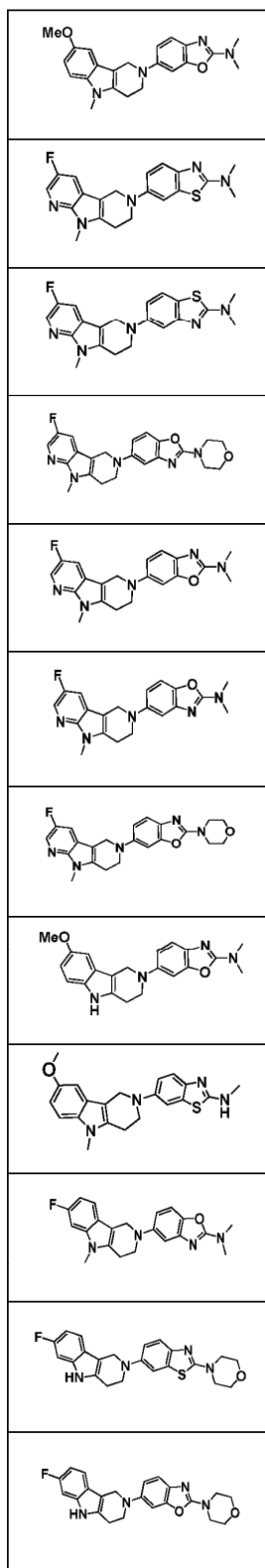
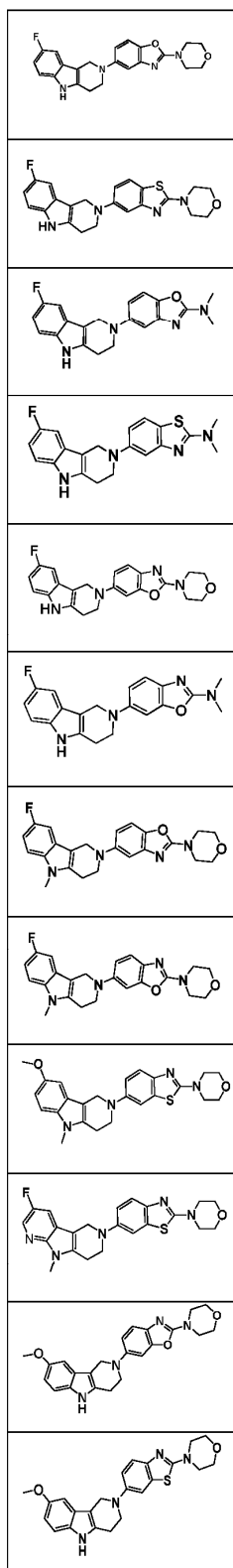
В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения в изготовлении лекарственного средства для уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*.

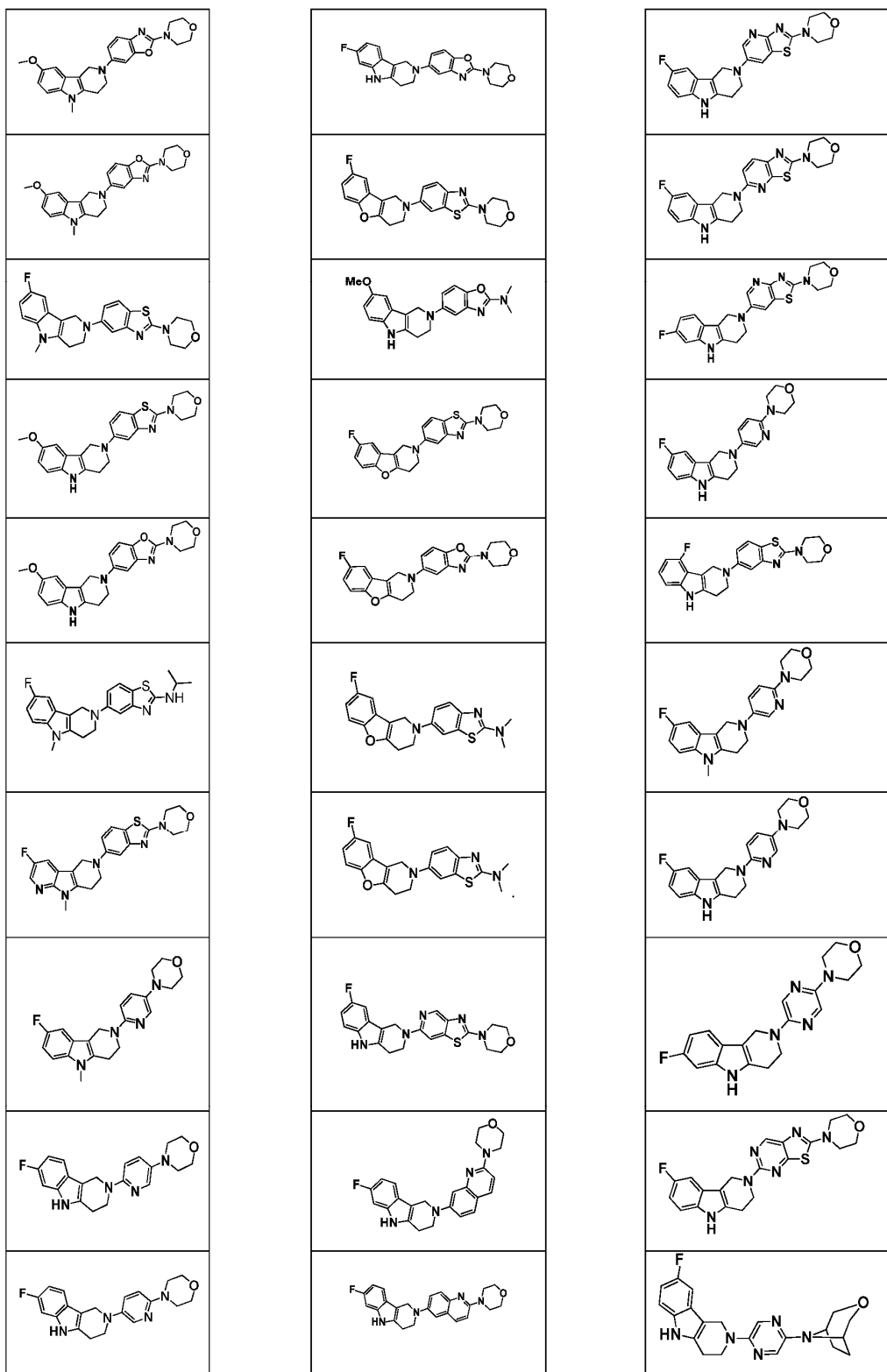
В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения для характеристики ткани с патологией тау.

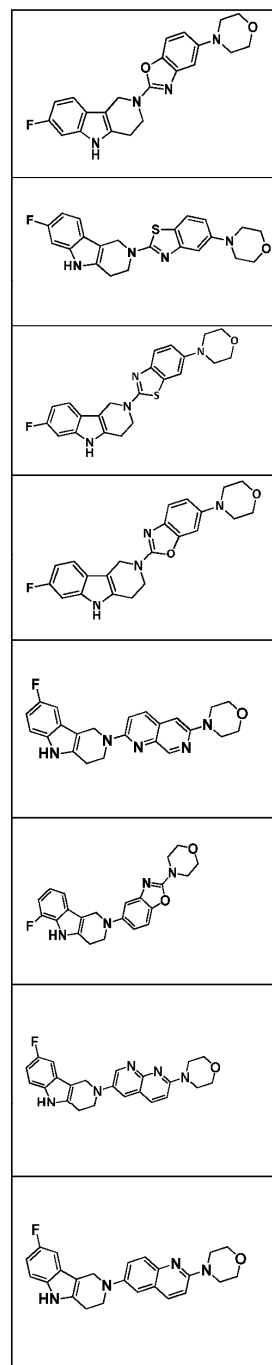
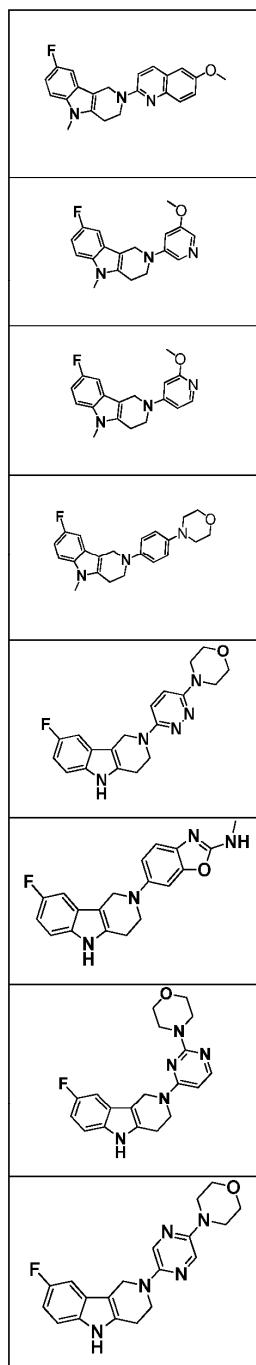
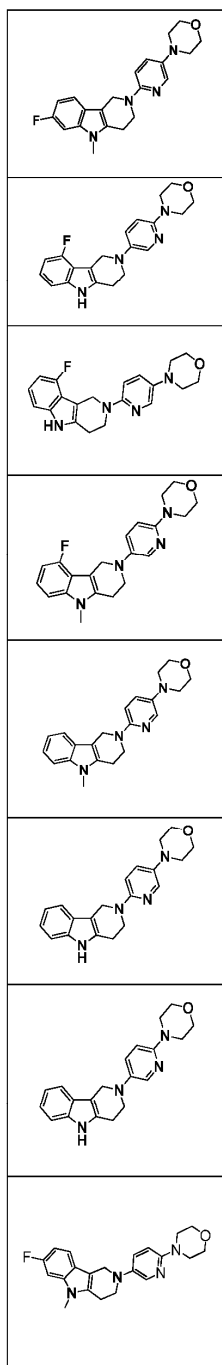
В одном из вариантов осуществления данное изобретение также относится к применению любого вышеуказанного соединения для тестирования соединений, нацеленных на патологию тау в ткани с патологией тау.

Предпочтительные соединения формулы (I) представляют собой

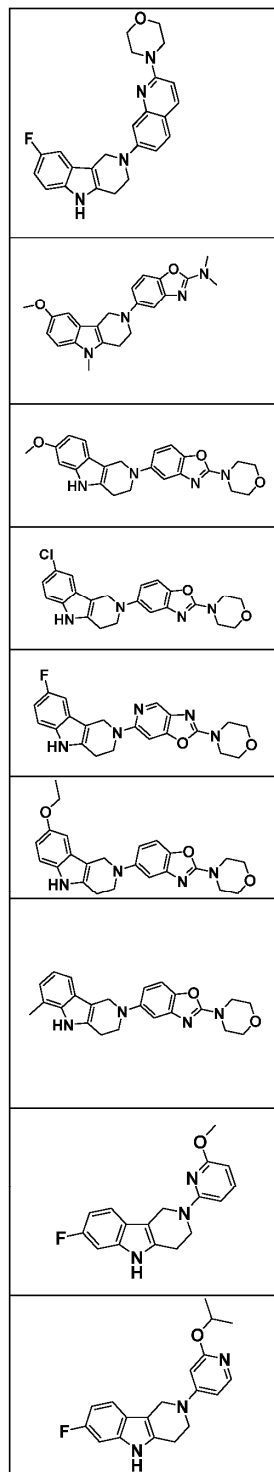
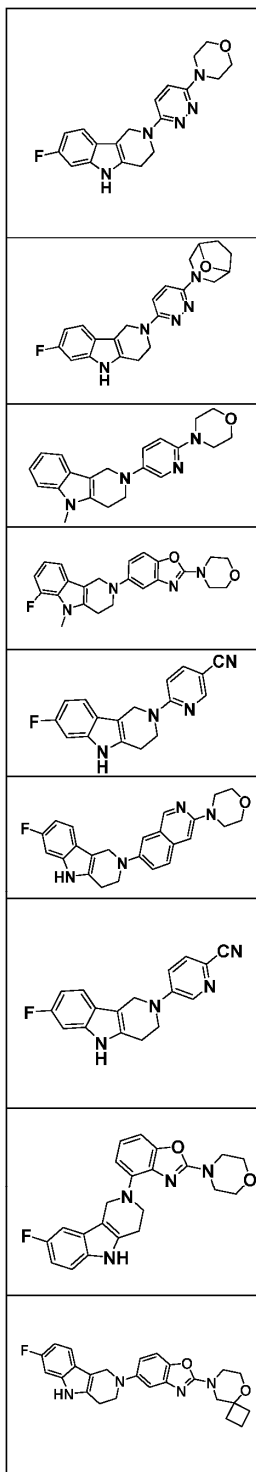
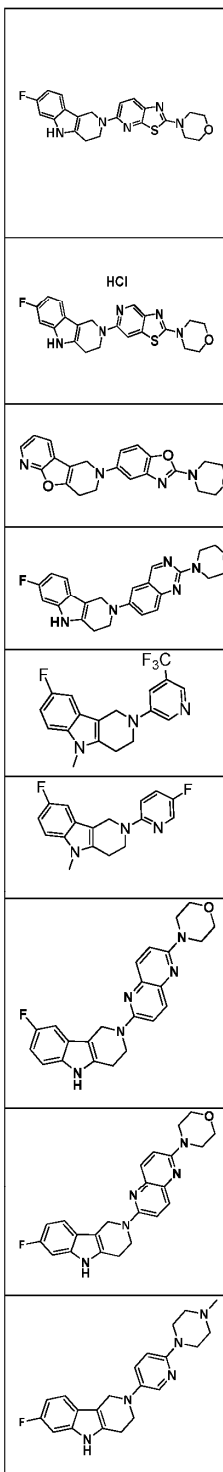


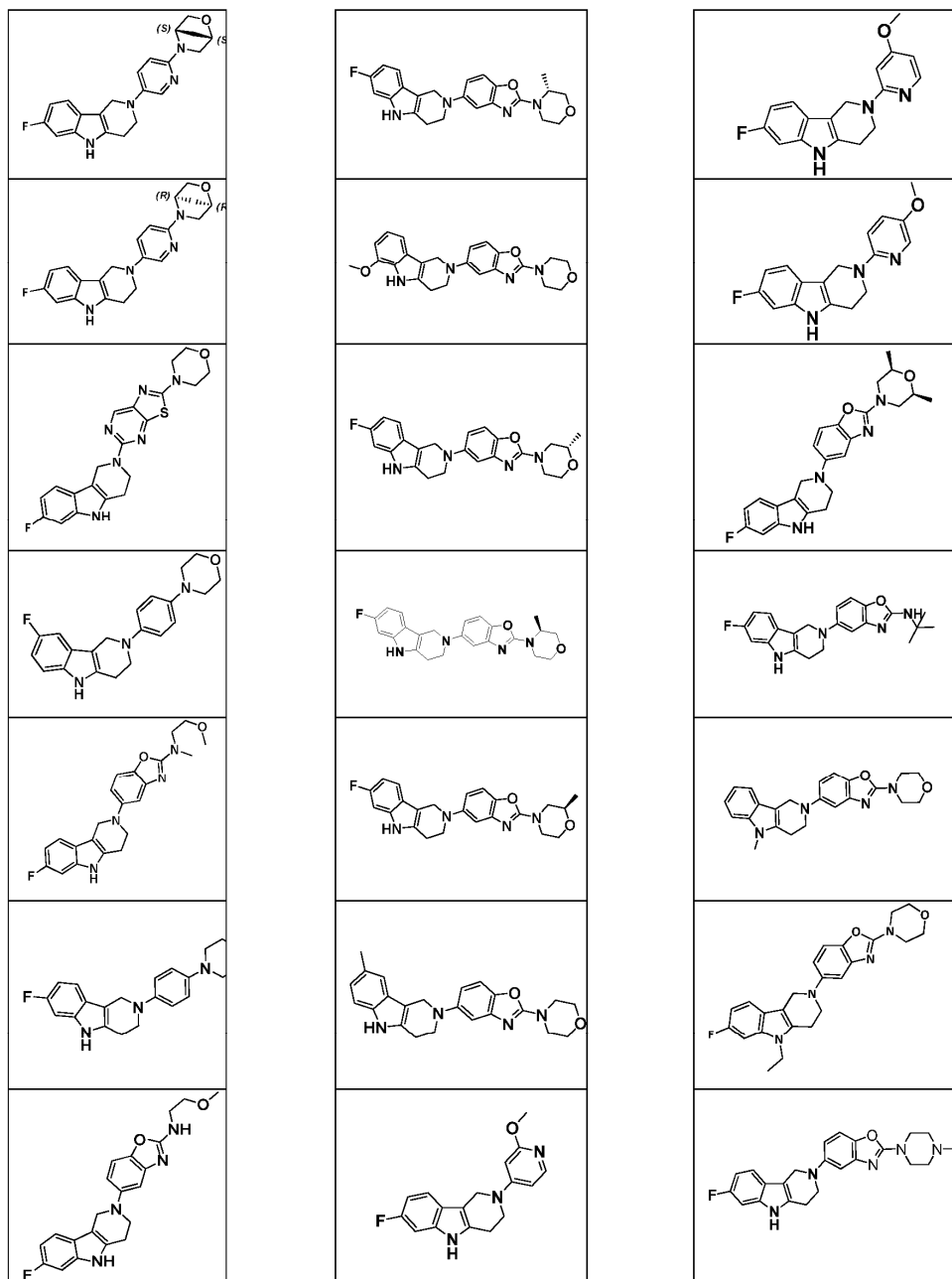






043389





Предпочтительные соединения также проиллюстрированы в примерах.

Любая комбинация вариантов осуществления, предпочтительных вариантов осуществления и более предпочтительных вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, также предусмотрена в настоящем документе изобретении.

Фармацевтические композиции.

Хотя соединения по настоящему изобретению следует вводить отдельно, предпочтительно составлять их в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Таким образом, данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, адъювантом или эксципиентом.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington Pharmaceutical Sciences, 15^е издание, Mack Publishing Co., Нью-Джерси (1975). Фармацевтический эксципиент может быть выбран с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Эксципиент должен быть приемлемым в том смысле, что он не является вредным для реципиента.

Фармацевтически подходящие эксципиенты, которые могут быть использованы в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению, могут включать в себя, например, носители, несущие среды, разбавители, растворители, такие как одноатомные спирты, такие как этанол, изопропанол, и многоатомные спирты, такие как гликоли и пищевые масла, такие как соевое масло, кокосовое масло,

оливковое масло, сафлоровое масло, хлопковое масло, сложных эфиров жирных кислот, такие как этилолеат, изопропилмиристат, связующие вещества, адъюванты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы, разрыхлители, глиданты, смазывающие агенты, буферные агенты, эмульгаторы, смачивающие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, красители, ароматизаторы, покрывающие агенты, консерванты, антиоксиданты, глазировочные агенты, модификаторы доставки лекарств и усилители, такие как фосфат кальция, стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, декстроза, гидроксипропил- β -циклодекстрин, поливинилпирролидон, легкоплавкие воски и ионообменные смолы.

Пути введения (доставки) соединений по данному изобретению включают в себя, но не ограничиваются этим, одно или более из: перорального (например, в виде таблетки, капсулы или в виде проглатываемого раствора), местного, через слизистую оболочку (например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляций), назального, парентерального (например, в форме для инъекций), желудочно-кишечного, интраспинального, внутрибрюшинного, внутримышечного, внутривенного, внутриматочного, внутриглазного, внутрикожного, внутричерепного, интратрахеального, интравагинального, интрацеребровентрикулярного, интрацеребрального, подкожного, глазного (включая интравитреальный или внутрикамерный), трансдермального, ректального, буккального, эпидурального и сублингвального.

Например, соединения могут вводиться перорально в форме таблеток, капсул, яйцеклеток, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизаторы или красители, для немедленно, замедленного, модифицированного, длительного, импульсного или контролируемого высвобождения.

Таблетки могут содержать эксципиенты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно крахмал кукурузный, картофельный или тапиока), крахмалгликолят натрия, кроскармеллоза натрия и некоторые сложные силикаты, и связующие для грануляции, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), сахароза, желатин и акация. Кроме того, могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в желатиновых капсулах. Предпочтительные эксципиенты в этом отношении включают в себя лактозу, крахмал, целлюлозу, молочный сахар или полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. Для водных суспензий и/или эликсиров агент может комбинироваться с разнообразными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и их комбинациями.

Если соединения по настоящему изобретению вводят парентерально, то примеры такого введения включают одно или более из: внутривенного, внутриартериального, внутрибрюшинного, интратекального, интравентрикулярного, интрауретрального, интрастерального, внутричерепного, внутримышечного или подкожного введения соединений; и/или с использованием методов инфузии. Для парентерального введения соединения лучше всего использовать в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоническим с кровью. Водные растворы должны быть подходящим образом забуферены (предпочтительно до pH от 3 до 9), если необходимо. Приготовление подходящих парентеральных композиций в стерильных условиях легко осуществляется стандартными фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области.

Как указано, соединения по настоящему изобретению можно вводить интраназально или путем ингаляции и удобно доставлять в форме ингалятора сухого порошка или аэрозольного распыления из контейнера под давлением, насоса, спрея или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтана, гидрофторалкана, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA134AT) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA), диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля единица дозирования может определяться путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Контейнер под давлением, насос, распылитель или распылитель может содержать раствор или суспензию активного соединения, например, с использованием смеси этанола и пропеллента в качестве растворителя, который может дополнительно содержать смазывающее вещество, например сорбитантриолеат. Капсулы и картриджи (сделанные, например, из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены так, чтобы содержать порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

Альтернативно, соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозитория или пессария или его можно наносить местно в форме геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения по настоящему изобретению также можно вводить через кожу или трансдермально, например, с помощью кожного пластыря.

Их также можно вводить легочным или ректальным путем. Их также можно вводить глазным путем. Для офтальмологического применения соединения могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, с отрегулированным pH, в стерильном физиологическом растворе

или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, с отрегулированным pH, в стерильном физиологическом растворе, необязательно в комбинации с консервантом, таким как хлорид бензилалкония. Альтернативно, они могут быть составлены в виде мази, такой как вазелиновая.

Для местного применения на коже соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или более из следующего: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, эмульгирующий воск и вода. Альтернативно, они могут быть приготовлены в виде подходящего лосьона или крема, суспендированы или растворены, например, в смеси одного или более из следующего: минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск на основе сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Как правило, врач определяет фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для отдельного субъекта. Конкретный уровень дозы и частота приема для каждого конкретного индивидуума могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая в себя активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств, тяжесть конкретного состояния и индивидуума, проходящего терапию.

Предложенная доза соединений по настоящему изобретению для введения человеку (приблизительно 70 кг массы тела) составляет от 0,1 мг до 3 г, от 0,1 мг до 2 г, от 0,1 мг до 1 г, предпочтительно от 1 мг до 500 мг активного ингредиента на единицу дозы. Единичная доза может вводиться, например, от 1 до 4 раз в день. Доза будет зависеть от пути введения. Понятно, что может потребоваться регулярное изменение дозировки в зависимости от возраста и веса пациента, а также от тяжести патологического состояния, подлежащего лечению. Точная доза и способ введения будут в конечном счете оставлены на усмотрение лечащего врача или ветеринара.

Соединения по данному изобретению также можно применять в комбинации с другими терапевтическими агентами. Когда соединение по данному изобретению применяют в комбинации со вторым терапевтическим агентом, активным против того же заболевания, доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение используется отдельно.

Упомянутые выше комбинации могут быть удобно представлены для применения в форме фармацевтической композиции. Отдельные компоненты таких комбинаций можно вводить последовательно или одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических композициях любым удобным способом. Когда введение является последовательным, как соединение по данному изобретению, так и второе терапевтическое средство могут быть введены первыми. Когда введение является одновременным, комбинацию можно вводить как в одной, так и в другой фармацевтической композиции. При объединении в одной и той же композиции следует понимать, что эти два соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и другими компонентами композиции. При составлении по отдельности они могут быть предоставлены в любой удобной композиции, обычно таким способом, который известен для таких соединений в данной области.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть получены способом, хорошо известным специалисту в данной области, как описано, например, в Remington Pharmaceutical Sciences, 15^е издание, Mack Publishing Co., Нью-Джерси (1975).

Заболевания или патологические состояния, которые можно лечить, облегчать или предотвращать с помощью соединений по настоящему изобретению, представляют собой расстройства или аномалии, связанные с агрегатами тау-белка, например нейродегенеративные расстройства. Примеры заболеваний и патологических состояний, которые можно лечить, облегчать или предотвращать, вызваны или связаны с образованием нейрофибриллярных поражений. Это преобладающая патология головного мозга при тауопатии. Заболевания и патологические состояния включают в себя гетерогенную группу нейродегенеративных заболеваний или патологических состояний, включая заболевания или патологические состояния, которые показывают сосуществование тау и амилоидных патологий.

Примеры заболеваний и патологических состояний, которые можно лечить, облегчать или предотвращать, включают в себя, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (AD), семейную AD, PART (первичная возрастная тауопатия), болезнь Крейтцфельда-Якоба, деменцию боксеров, синдром Дауна, болезнь Герстмана-Стрейслера-Шейнкера (GSS), миозит с включениями, прионовую церебральную амилоидную ангиопатию, черепно-мозговую травму (ЧМТ), боковой амиотрофический склероз (БАС), паркинсонизм-деменция комплекс Гуам, негуамовская болезнь двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, кортикобазальная дегенерация (КБД), диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Галлервордена-Шпатца, множественную системную атрофию (MSA), болезнь Нимана-Пика типа C, паллидо-понтонигральная дегенерация, болезнь Пика (PiD), прогрессирующий подкорковый глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию с преобладанием клубков, по-

стэнцефалитный паркинсонизм, миотоническую дистрофию, Подострый склерозирующий панэнцефалит, мутации в LRRK2, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, другие лобно-височные лобарные дегенерации, гваделупский паркинсонизм, нейродегенерацию с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанную умственную отсталость, тауопатию белого вещества с глобулярно-глиальными включениями, эпилепсию, болезнь диффузных телец Леви (LBD), легкие когнитивные нарушения (MCI), рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, деменция, связанная с ВИЧ, диабет взрослого возраста, старческий сердечный амилоидоз, глаукому, ишемический инсульт, психоз при AD и болезни Хантингтона. Предпочтительно заболевания и патологические состояния, которые можно лечить, облегчать или предотвращать, включают в себя болезнь Альцгеймера (AD), а также другие нейродегенеративные тауопатии, такие как болезнь Крейтцфельда-Якоба, деменция боксеров, боковой амиотрофический склероз (ALS), заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, кортикобазальная дегенерация (КБД), лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Пика (PiD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), деменцию с преобладанием клубков, деменция с паркинсоническим синдромом Гуама, болезнь

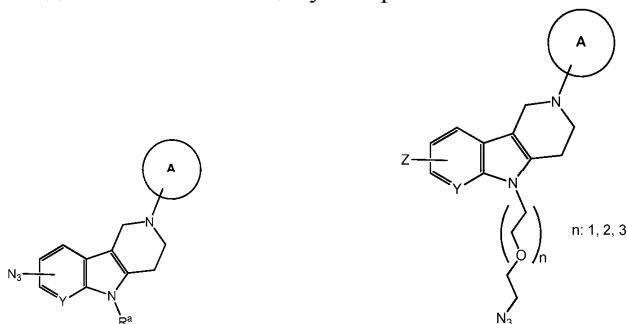
Галлервордена-Шпатца, хроническую травматическую энцефалопатию, черепно-мозговую травму (ЧМТ) и другую лобно-височную лобарную дегенерацию. Более предпочтительно болезнь Альцгеймера (AD), кортикобазальную дегенерацию (КБД), болезнь Пика (PiD) и прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

Соединения по настоящему изобретению также могут применяться для уменьшения агрегации белка, в частности агрегации тау. Способность соединения уменьшать агрегацию тау можно, например, определить с помощью анализа ThT (Hudson et al., FEBS J., 2009, 5960-72).

Соединения по данному изобретению можно применять для лечения широкого спектра расстройств, при которых процесс нейровоспаления связан с неправильным сворачиванием и/или патологической агрегацией тау-белка.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в качестве аналитического стандарта или инструмента для скрининга *in vitro* для характеристики ткани с патологией тау и для тестирования соединений, нацеленных на патологию тау в такой ткани.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве фотозондов для сшивания соединения с мишенью, для применения в анализах скрининга *in vitro*, для идентификации и характеристики способа действия соединения, включая картирование сайта связывания. Ниже приводятся некоторые примеры фотозондов соединений по настоящему изобретению:



Соединения по настоящему изобретению также могут быть предложены в форме смеси по меньшей мере с одним дополнительным биологически активным соединением и/или фармацевтически приемлемым носителем, и/или разбавителем и/или эксципиентом. Соединение и/или дополнительное биологически активное соединение предпочтительно присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

Природа дополнительного биологически активного соединения будет зависеть от предполагаемого применения смеси. Дополнительное биологически активное вещество или соединение может оказывать свое биологическое действие по тому же или аналогичному механизму, что и соединение по изобретению, или по несвязанному механизму действия, или по множеству связанных и/или несвязанных механизмов действия.

Как правило, дополнительное биологически активное соединение может включать в себя усилители нейтронной передачи, психотерапевтические препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы кальциевых каналов, биогенные амины, бензодиазепиновые транквилизаторы, усилители синтеза, высвобождения или высвобождения ацетилхолина, агонисты ацетилхолиновых постсинаптических рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы-A или -B, антагонисты N-метил-D-аспартатглютаматных рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, антиоксиданты и антагонисты серотонинергических рецепторов. В частности, дополнительное биологически активное соединение может быть выбрано из группы, состоящей из соединения, используемого при лечении амилоидоза, соединений против окислительного стресса, антиапоптотических соединений, хелаторов металлов, ингибиторов репарации ДНК, таких как пирензепин и метаболиты, 3-амино-1-пропансульфоновой кислоты (3APS), 1,3-

пропандисульфоната (1,3PDS), активаторов α -секретазы, ингибиторов β - и γ -секретазы, ингибиторов гликогенсинтазы киназы 3, ингибиторов O-N-ацетилглюкозаминаказы (OGA), нейротрансмиттера, разрушителей β -листа, аттрактантов для клеточных компонентов, очищающих/истошающих бета-амилоид, ингибиторов, усеченного на N-конце бета-амилоида, включая пироглутаматный бета-амилоид 3-42, противовоспалительных молекул или ингибиторов холинэстеразы (ChEI), таких как такрин, ривастигмин, донепезил и/или галантамин, агонистов M1, других лекарственных средств, включая любой амилоид или тау-модифицирующее лекарственное средство и пищевые добавки, антитело, включая любое функционально эквивалентное антитело или его функциональные части или вакцину.

В дополнительном варианте осуществления смеси согласно изобретению могут содержать ниацин или мемантин вместе с соединением согласно настоящему изобретению и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель, и/или наполнитель.

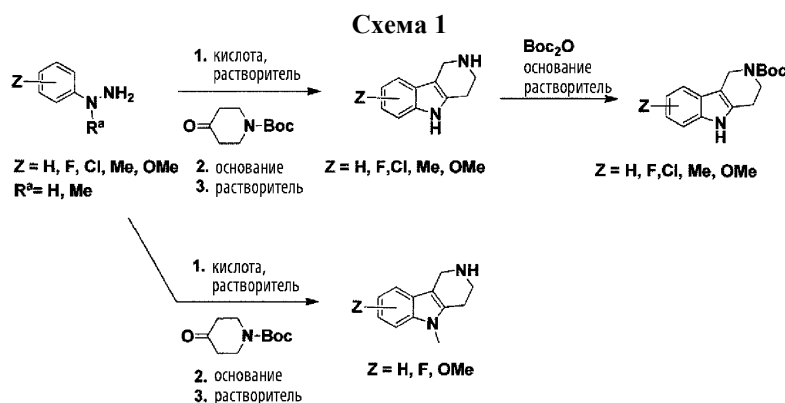
В еще одном варианте осуществления изобретения предложены смеси, которые включают в качестве дополнительного биологически активного соединения "атипичные антипсихотические средства", такие как, например, клозапин, зипразидон, рисперидон, арипипразол или оланзапин, для лечения положительных и отрицательных психотических симптомов, включая галлюцинации, бред, мыслительные расстройства (проявляющиеся в выраженной непоследовательности, крушении, касательности) и странном или дезорганизованном поведении, а также ангедонии, аффективного уплощения, апатии и социальной отстраненности вместе с соединением по данному изобретению и, необязательно, фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем и/или эксципиентом.

Другие соединения, которые можно соответствующим образом применять в смесях в комбинации с соединением по настоящему изобретению, описаны, например, в WO 2004/058258 (особенно см. страницы 16 и 17), включая терапевтические лекарственные мишени (страницы 36-39), алкансульфонокислоты и алканолсульфонокислоты (страницы 39-51), ингибиторы холинэстеразы (страницы 51-56), антагонисты рецепторов NMDA (страницы 56-58), эстрогены (страницы 58-59), нестероидные противовоспалительные препараты (страницы 60 и 61), антиоксиданты (страницы 61 и 62), агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR) (страницы 63-67), агенты, снижающие уровень холестерина (страницы 68-75), ингибиторы амилоида (страницы 75-77), ингибиторы образования амилоидов (страницы 77-78), хелаторы металлов (страницы 78 и 79), антипсихотики и антидепрессанты (страницы 80-82), пищевые добавки (страницы 83-89) и соединения, повышающие доступность биологически активных веществ в мозге (см. страницы 89 до 93) и пролекарства (страницы 93 и 94), включенные в настоящий документ посредством ссылки.

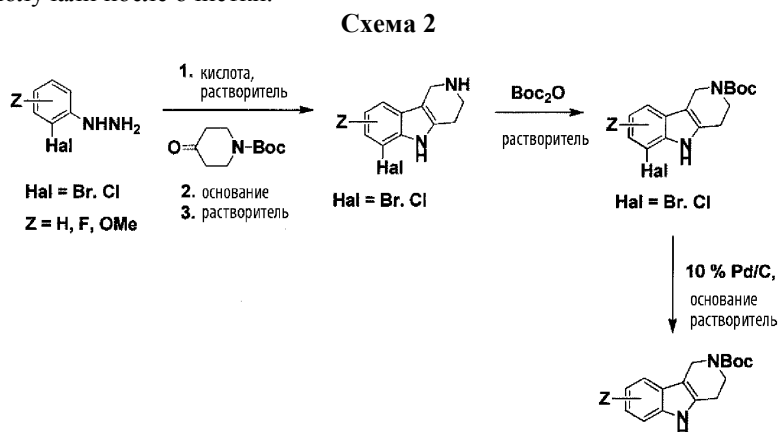
Данное изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединений по данному изобретению. Изотопный вариант соединения по данному изобретению определяется как вариант, в котором по меньшей мере один атом заменен атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Определенные изотопные варианты изобретения, например, те, в которые включен радиоактивный изотоп, такой как ^3H или ^{14}C , пригодны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Тритированные, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , изотопы являются особенно предпочтительными из-за их простоты получения и способности обнаружения. ^{18}F -меченные соединения особенно подходят для визуализации, например ПЭТ. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение времени полужизни *in vivo* или уменьшение необходимой дозы, и поэтому могут быть предпочтительными в некоторых случаях. Изотопные вариации соединений по данным изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, такими как иллюстративные способы или методами, описанными ниже в примерах и методах получения, с использованием подходящих изотопных вариаций подходящих реагентов.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы одним из общих способов, проиллюстрированных на следующих схемах. Эти методы приведены только в иллюстративных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие.

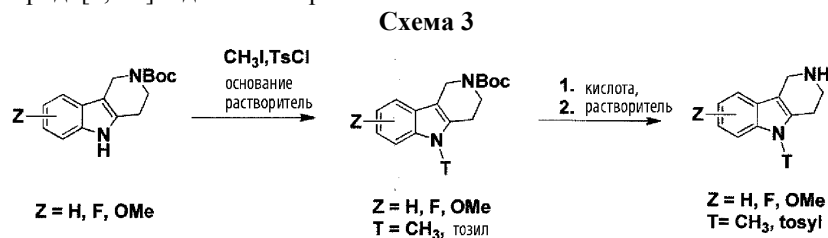
Общие синтетические схемы для получения строительных блоков по данному изобретению:



Нагревание коммерчески доступных производных фенилгидразина ($Z = H, F, Cl, Me$ или OMe ; $R^2 = H, CH_3$) с коммерчески доступным трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилатом в подходящем растворителе в кислых условиях (синтез индола по Фишеру) после очистки давало трициклические 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индольные строительные блоки. В случае использования 2- или 3-замещенных производных фенилгидразина региоизомеры разделяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (SFC). Трициклические строительные блоки, несущие NH-фрагмент в индольном кольце, дополнительно обрабатывали Boc_2O для селективной защиты алифатического вторичного аминного фрагмента и получали после очистки.

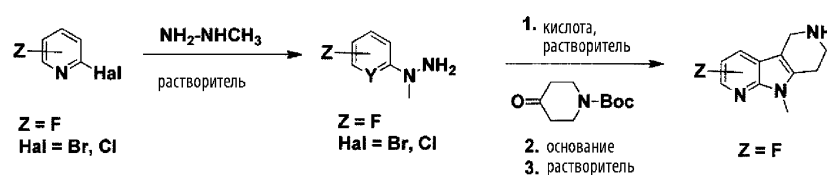


Чтобы избежать образования региоизомера путем использования 2- или 3-замещенных производных фенилгидразина, использовали соответствующие производные фенилгидразина, имеющие дополнительный атом галогена (Br, Cl), смежный с гидразиновым фрагментом. Таким образом, синтез индола по Фишеру с коммерчески доступным трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилатом в подходящем растворителе в кислых условиях давал после очистки только один продукт с дополнительным атомом галогена. Алифатический вторичный амин был защищен Boc, и продукты были получены после очистки. Затем дополнительный атом галогена удаляли гидрированием с палладиевым катализатором, используя подходящее основание в подходящем растворителе, чтобы получить требуемые трициклические 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индольные строительные блоки после очистки.



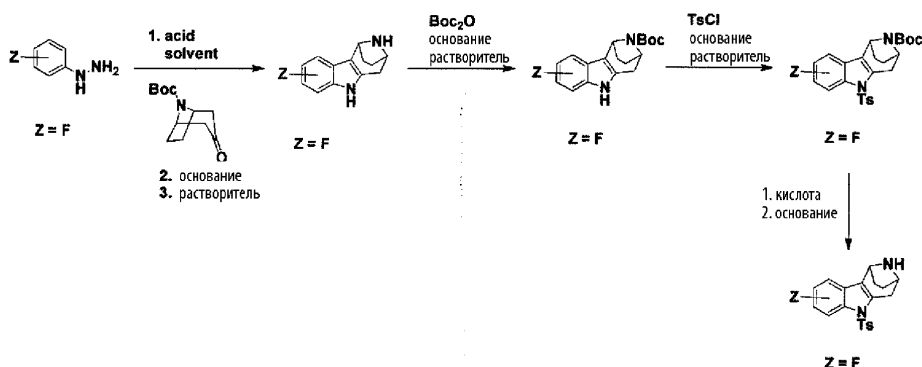
Затем NH-фрагмент индольного фрагмента обрабатывали либо метилиодидом, либо тозилхлоридом в подходящем растворителе с использованием подходящего основания, чтобы получить N-метил или N-тозилные производные после очистки. Boc-защитную группу удаляли обработкой кислотой в подходящем растворителе, чтобы получить требуемые трициклические 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индольные строительные блоки после очистки. В случае отсутствия обработки основанием были получены соответствующие соли.

Схема 4



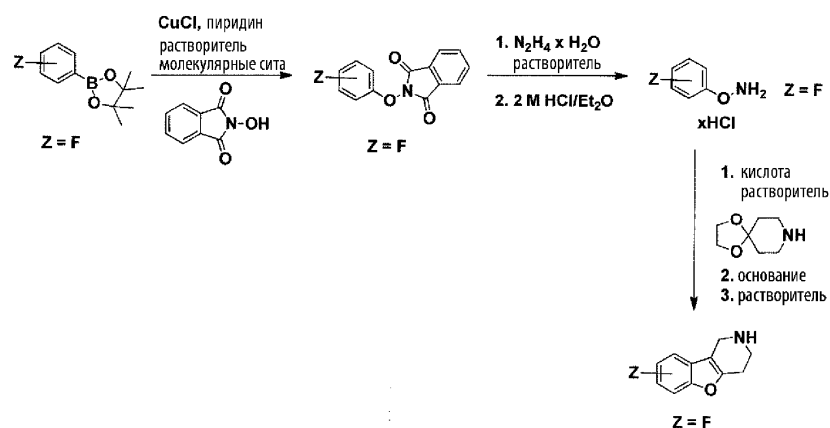
Коммерчески доступные производные фторпирдина с F-атомом в 3-, 4- или 5-м положении и дополнительным атомом галогена (Br, Cl) во 2-м положении обрабатывали метилгидразином в подходящем растворителе, чтобы после очистки получить соответствующие производные N-метилгидразина. Синтез индолов по Фишеру с коммерчески доступным трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислотой в подходящем растворителе в кислотных условиях после очистки дала требуемые трициклические 9-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридиновые производные.

Схема 5



Нагревание коммерчески доступных производных фенилгидразина ($\text{Z}=\text{F}$) с коммерчески доступным трет-бутил-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилатом в подходящем растворителе в кислых условиях (синтез индола Фишера) после очистки дало трициклические 5,6,7,8,9,10-гексагидро-7,10-эпиминоциклопента[b]индольные производные. В случае 2- или 3-замещенных производных фенилгидразина региоизомеры должны быть разделены с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (SFC). Затем алифатический вторичный аминный фрагмент был защищен Boc, и продукты были получены после очистки. Затем NH-фрагмент индольного фрагмента обрабатывали тозилхлоридом в подходящем растворителе, используя подходящее основание, чтобы после очистки N-тозилные производные. Boc-защитную группу удаляли кислотной обработкой в подходящем растворителе, чтобы после очистки получить требуемые трициклические 5,6,7,8,9,10-гексагидро-7,10-эпиминоциклопента[b]индольные строительные блоки. В случае отсутствия обработки основанием были получены соответствующие соли.

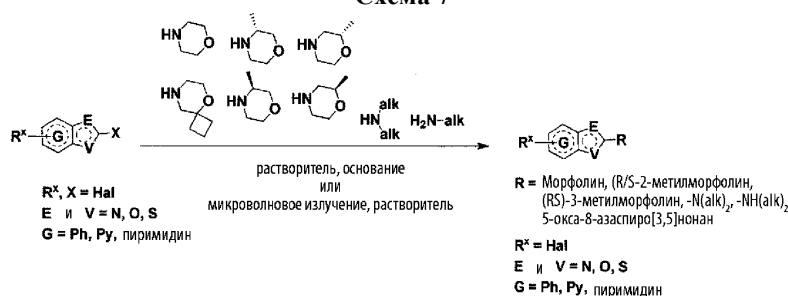
Схема 6



Коммерчески доступные производные сложного эфира фенилбороновой кислоты ($\text{Z}=\text{F}$) обрабатывали N-гидроксифталиимидом и хлоридом меди (I), и пиридином в подходящем растворителе, чтобы после очистки получить соответствующие производные гидросиламина, содержащие фталиимидную защитную группу. Фталиимидную защитную группу расщепляли гидразингидратом, и соответствующие гидросиламиновые производные получали в виде солей. Нагревание производных гидросиламина с коммерчески доступным 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканом в подходящем растворителе в кислых условиях (синтез индола по Фишеру) после очистки дало трициклические 1,2,3,4-тетрагидробензофуоро[3,2-

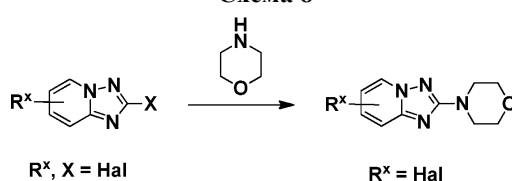
с]пиридиновые производные.

Схема 7



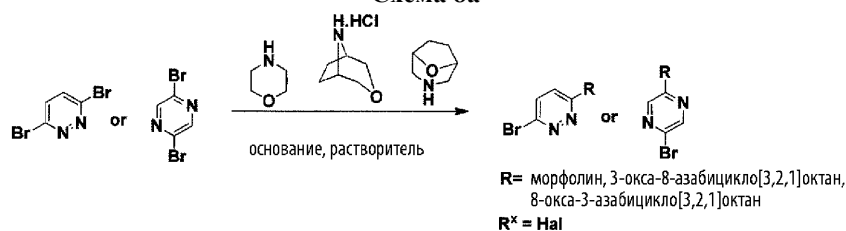
Коммерчески доступные производные бензо[d]тиазола ($G=\text{Ph}$) или бензо[d]оксазола ($G=\text{Ph}$), содержащие два атома галогена (Br, Cl), обрабатывали первичными или вторичными аминами в подходящем растворителе и дополнительным основанием. Уходящая группа X была заменена путем нуклеофильного замещения первичными или вторичными аминами с получением после очистки соответствующих аминозамещенных производных бензо[d]тиазола или бензо[d]оксазола. В случае менее реакционноспособных аминов желаемые производные бензо[d]тиазола или бензо[d]оксазола были получены путем проведения реакции нуклеофильного замещения в микроволновых условиях. Соответствующие производные тиазоло[5,4-b]пиридина ($G=\text{Py}$) и тиазоло[4,5-b]пиридина ($G=\text{Py}$), содержащие два атома галогена (Br, Cl), обрабатывали морфолином в подходящем растворителе и дополнительным основанием для получения после очистки соответствующих производных морфолино-тиазоло[5,4-b]пиридина ($G=\text{Py}$) и морфолино-тиазоло[4,5-b]пиридина ($G=\text{Py}$). Соответствующие производные тиазоло[5,4-d]пиримидина ($G=\text{пиримидин}$), содержащие два атома галогена (Br, Cl), обрабатывали морфолином в подходящем растворителе и дополнительным основанием с получением после очистки соответствующих производных морфолино-тиазоло[5,4-d]пиримидина ($G=\text{пиримидин}$).

Схема 8



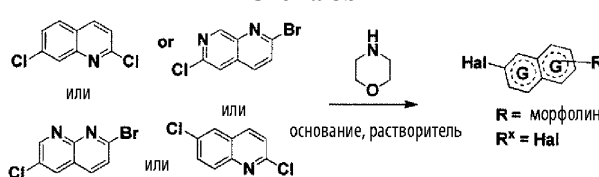
Коммерчески доступные [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридиновые производные, содержащие два атома галогена (Br, Cl), обрабатывали морфолином в микроволновых условиях, чтобы после очистки получить продукты нуклеофильного замещения.

Схема 8a



Коммерчески доступные производные 3,6-дибромпиридазина и 2,5-дибромпиразина, содержащие два атома брома, обрабатывали морфолином, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октаном или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октаном в микроволновых условиях, чтобы после очистки получить продукты нуклеофильного замещения.

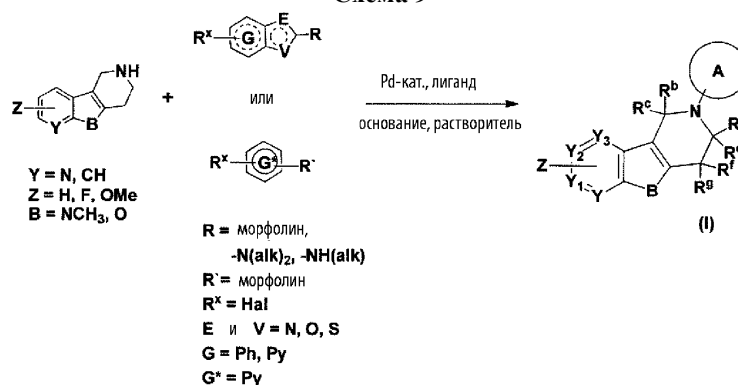
Схема 8b



Коммерчески доступные производные 2,7-дихлорхинолина, 2-бром-6-хлор-1,7-нафтиридина, 2-бром-6-хлор-1,8-нафтиридина и 2,6-дихлорхинолина, содержащие два галогена (Br, Cl) атомы обрабатывали морфолином в микроволновых условиях, чтобы после очистки получить продукты нуклеофильного замещения после очистки.

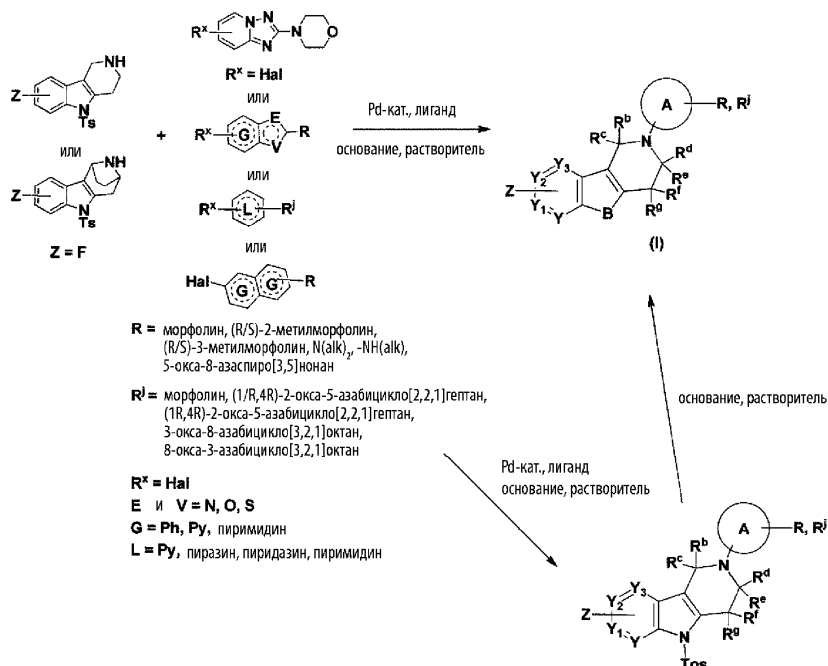
Общая схема синтеза для получения соединений по данному изобретению.

Схема 9



Трициклические строительные блоки с $\text{B}=\text{NCH}_3$ или $\text{B}=\text{O}$ были введены в реакцию кросс-сочетания с аминзамещенными производными бензо[d]тиазола или бензо[d]оксазола или замещенными производными пиридина посредством химии палладия с подходящим палладиевым катализатором (аддукт хлор-(2-дициклогексилфосфино)-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия (II) с метил-трет-бутиловым эфиром; Pd(RuPhos) G1 , лигандом (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил; RuPhos) и основанием (бис(триметилсилил)амид лития; LiHMDS) в подходящем растворителе (тетрагидрофуран; ТГФ) с получением после очистки требуемых соединений формулы (I).

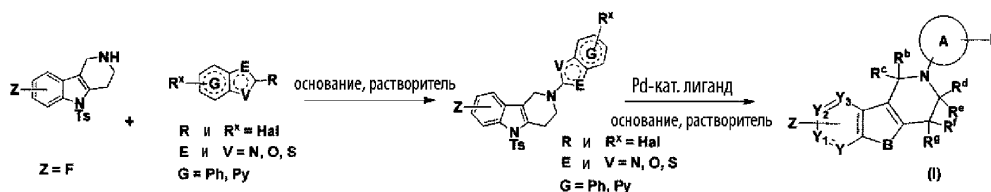
Схема 10



Трициклические строительные блоки, содержащие N-тозилную группу в индол/азаиндольном фрагменте, были введены в реакцию кросс-сочетания с аминзамещенными производными бензо[d]тиазола, бензо[d]оксазола, тиазоло[5,4-b]пиридина ($\text{G}=\text{Py}$), тиазоло[4,5-b]пиридина ($\text{G}=\text{Py}$), тиазоло[5,4-d]пиримидина ($\text{G}=\text{пиримидин}$), или аминзамещенными производными [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина, или аминзамещенными производными пиридина ($\text{L}=\text{Py}$), пиразина ($\text{L}=\text{пиразин}$), пиридазина ($\text{L}=\text{пиридазин}$), пиримидина ($\text{L}=\text{пиримидин}$) или аминзамещенными производными изохинолина, нафтиридина, хиначолина посредством химии палладия с подходящим палладиевым катализатором (трис (дифенилденацетон)дипалладий (0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), лигандом (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил); и основанием (трет-бутоксид натрия; NaOtBu) в подходящем растворителе (1,4-диоксан), чтобы после очистки получить требуемые соединения формулы (I). Альтернативно, трициклические строительные блоки, содержащие N-тозилную группу в индол/азаиндольном фрагменте, были введены в реакцию кросс-сочетания с аминзамещенными производными бензо[d]тиазола, бензо[d]оксазола, тиазоло[5,4-b]пиридина ($\text{G}=\text{Py}$), тиазоло[4,5-b]пиридина ($\text{G}=\text{Py}$), тиазоло[5,4-d]пиримидина ($\text{G}=\text{пиримидин}$), или аминзамещенными производными [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина, или аминзамещенными производными пиридина ($\text{L}=\text{Py}$), пиразина ($\text{L}=\text{пиразин}$), пиридазина ($\text{L}=\text{пиридазин}$), пиримидина ($\text{L}=\text{пиримидин}$) или аминзамещенными производными изохинолина, нафтиридина, хиначолина посредством химии палладия с подходящим палладиевым катализатором (трис

(дибензилиденацетон)дипалладий (0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, лигандом (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил); и более слабым основанием (карбонат цезия; Cs_2CO_3) в подходящем растворителе (1,4-диоксан), чтобы после очистки получить N-тозил-защищенные соединения. Затем тозил-защитную группу удаляли, используя подходящее основание (карбонат цезия; Cs_2CO_3) в подходящем растворителе (2-метил-ТГФ, метанол) при повышенной температуре (кипение), чтобы после очистки получить требуемые соединения формулы (I).

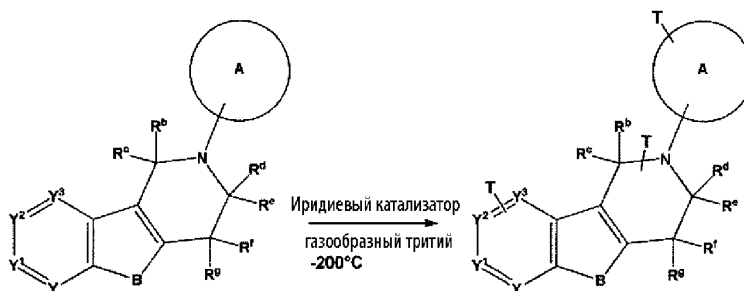
Схема 11



Трициклические строительные блоки, содержащие N-тозилную группу в индольном фрагменте, были введены в реакцию кросс-сочетания с дигалогенированным бензо[d]тиазолом и дигалогенированным бензо[d]оксазолом с подходящим основанием (карбонат калия; K_2CO_3) в подходящем растворителе (ДМФА), чтобы получить продукты нулеофильного замещения. Затем продукт вводили в реакцию кросс-сочетания посредством химии палладия с подходящим палладиевым катализатором (трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, лигандом (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил; RuPhos) и основанием (трет-бутоксид натрия; NaOtBu) в подходящем растворителе (1,4-диоксан) с получением после очистки требуемых соединений формулы (I).

Общая схема синтеза для получения меченных тритием соединений по данному изобретению.

Схема 12



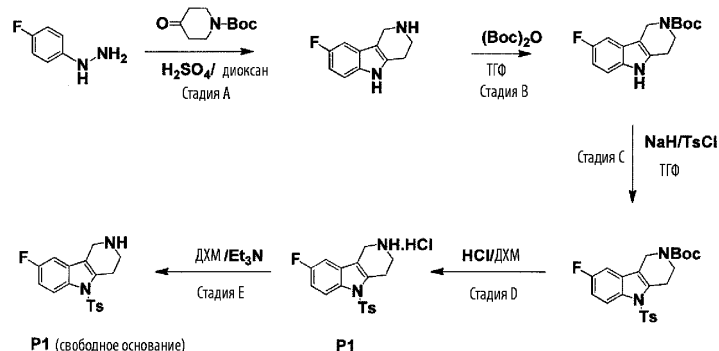
Катализатор добавляли в реакционный сосуд с тритием с последующим добавлением раствора соединения по настоящему изобретению в дихлорметане. Сосуд был присоединен к линии трития и находился под давлением газообразного трития при -200°C . Раствор перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре, охлаждали до -200°C и удаляли избыток газа. Реакционную колбу ополаскивали метанолом, и объединенную органическую фазу упаривали в вакууме. Сырой материал очищали ВЭЖХ, подвижную фазу упаривали в вакууме, и продукт повторно растворяли в абсолютном этаноле. Удельную активность определяли масс-спектрометрией.

Разбивка Tau K18 и Tau полной длины (I) может быть измерена с использованием любого подходящего анализа, известного в данной области. Описан стандартный анализ *in vitro* для измерения дезагрегационной способности.

Примеры

Все реагенты и растворители были получены из коммерческих источников и использовались без дальнейшей очистки. Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AV 300 и 400 МГц в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях, а константы связи (значения J) в герцах. Мультиплетности спинов обозначаются следующими символами: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), bs (широкий синглет). Масс-спектры получали на спектрометре Agilent 1290 Infinity II с Chemstation 6130 и на спектрометре Agilent 1200 Infinity II с Chemstation 6130. Данные ГХ-МС собирали с использованием газового хроматографа Agilent 7890B и масс-спектрометра 5977B. Инфракрасные спектры были получены на спектрометре PerkinElmer. Хроматографию осуществляли с использованием силикагеля (Fluka: силикагель 60, 0,063-0,2 мм) и подходящих растворителей, как указано в конкретных примерах. Флэш-очистку проводили с использованием Biotage Isolera с картриджами HP-Sil или KP-NH SNAP (Biotage), а градиент растворителя указывали в конкретных примерах. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем с УФ-детектированием.

Препаративный пример 1.



Стадия А.

К раствору 4-фторфенилгидразина (1 г, 7,9 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 8,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (1 мл) при температуре ледяной бани. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали ДХМ (дихлорметан). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (950 мг, 59%).

МС: 191 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=10,91$ (s, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,09-7,09 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,11 (t, $J=5,56$ Гц, 2H), 2,75 (d, $J=4,96$ Гц, 2H).

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (0,95 г, 4,77 ммоль) в ТГФ (тетрагидрофуран) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (Boc_2O) (1,5 г), и смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции, о чем свидетельствовала ТСХ, растворитель удаляли, и неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc /гептана (20/80 $\Rightarrow$ 80/20), с получением указанного в заголовке соединения в виде липкой жидкости бледно-желтого цвета (1,1 г, 78%).

МС: 291 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=11,00$ (s, 1H), 7,26 (q, $J=4,52$ Гц, 1H), 7,18 (t, $J=8,12$ Гц, 1H), 6,83-6,83 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,69 (t, $J=5,64$ Гц, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (0,41 г, 1,41 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,15 г, 6,25 ммоль) с последующим добавлением п-толуолсульфонилхлорида (TsCl) (0,29 г, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой и соевым раствором, и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc /гептан (20/80 $\Rightarrow$ 80/20), с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, 72%).

МС: 445 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=8,03$ -8,04 (m, 1H), 7,77 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,15-7,16 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,69 (t, $J=5,64$ Гц, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии С выше (0,42 г, 0,915 ммоль) в дихлорметане добавляли 2N HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,2 г, 58%).

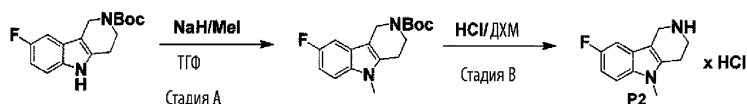
МС: 345 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=9,61$ (s, 1H), 8,01-8,02 (m, 1H), 7,82 (d, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,45-7,45 (m, 1H), 7,39 (d, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,20-7,21 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,35 (d, $J=3,60$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H).

Стадия Е.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии D выше (5,0 г, 13 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли триэтиламин (5 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали водой (2 $\times$ 30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде свободного основания (количественный выход).

Препаративный пример 2.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения из препаративного примера 1, стадии В (0,41 г, 1,41 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,067 г, 2,82 ммоль) суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли метилиодид (0,24 г, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь растворяли в EtOAc (15 мл) и промывали водой и соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (20/80⇒80/20), с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 70%). МС: 304 (М+Н)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,38-7,39 (m, 1H), 7,22 (dd, J=2,40, 10,00 Гц, 1H), 6,90-6,91 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (t, J=6,00 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,79 (t, J=5,20 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H).

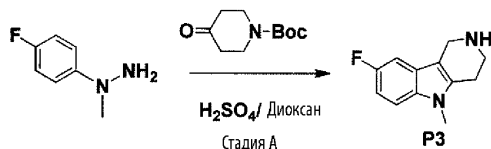
Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (0,3 мг, 0,986 ммоль) в дихлорметане добавляли 2N HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,12 г, 60%).

МС: 205,08 (М+Н)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,45 (br, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (d, J=4,80 Гц, 2H), 3,06 (t, J=6,00 Гц, 2H), 2,50 (s, 9H).

Препаративный пример 3.



Стадия А.

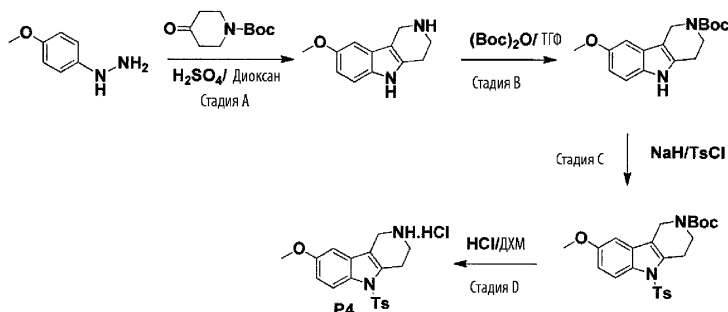
К раствору 1-(4-фторфенил)-1-метилгидразина (2 г, 14,0 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,84 г, 14,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (1 мл) при температуре ледяной бани. Затем реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали. Отбрасывали фильтрат. Твердое вещество растворяли в воде (10 мл), pH доводили до 14 с помощью раствора NaOH, и смесь экстрагировали дихлорметаном (150 мл).

Органическую фазу промывали водой и соевым раствором и сушили над Na₂SO₄.

Растворитель удаляли, получая указанное в заголовке соединение в виде свободного основания (1,3 г, 46%).

МС: 205,08 (М+Н)⁺.

Препаративный пример 4.



Стадия А.

К раствору (4-метоксифенил)гидразина (1 г, 5,6 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,13 г, 5,6 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (1 мл) при температуре ледяной бани. Затем реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли, получая указанное в заголовке соединение в виде липкой жидкости бледно-желтого цвета (0,60 г, 53%). Неочищенный продукт брали как таковой для следующей

стадии.

МС: 203 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (0,60 г, 2,9 ммоль) в ТГФ добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,65 г, 2,9 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли, и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/агексан (80/20), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,55 г, 62%).

МС: 303 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,71 (bs, 1H), 7,17 (d, J=8,40 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,65-6,66 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (t, J=5,60 Гц, 2H), 2,74 (t, J=5,60 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (0,55 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,087 г, 3,6 ммоль) с последующим добавлением п-толуолсульфонилхлорида (0,342 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. После завершения реакции реакционную смесь растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали водой и соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (20/80), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,45 г, 45%). МС: 457 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,92 (d, J=9,20 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,40 Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,00 Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (t, J=5,60 Гц, 2H), 3,05 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

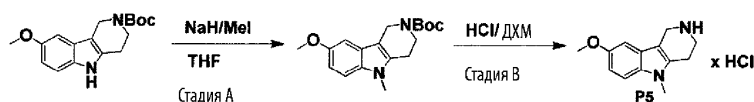
Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии С выше (0,450 г, 0,986 ммоль) в дихлорметане, добавляли 2N HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром, получая соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,23 г, 65%).

МС: 357 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,67 (bs, 1H), 7,89 (d, J=9,20 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,40 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,00 Гц, 2H), 7,11 (d, J=2,40 Гц, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48-3,49 (m, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Препаративный пример 5.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения из препаративного примера 4, стадии В (0,55 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,087 г, 3,6 ммоль) при 0°C. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли метилиодид (0,255 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. После завершения реакции реакционную смесь растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой и соевым раствором, и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (80/20), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,40 г, 45%).

МС: 317 (M+H)⁺.

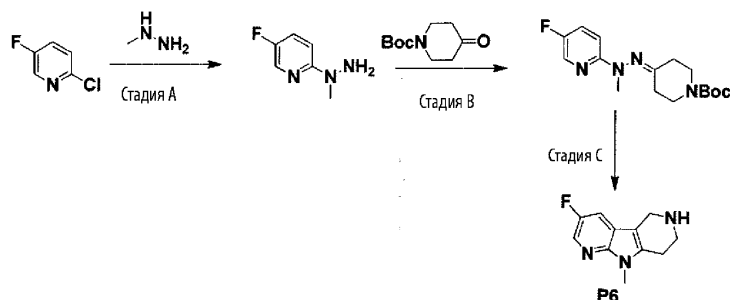
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,29 (d, J=8,80 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,72-6,73 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,78-2,79 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (0,4 г, 1,26 ммоль) в дихлорметане добавляли 2N HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,2 г, 73%).

МС: 217 (M+H)⁺.

Препаративный пример 6.



Стадия А.

Смесь 2-хлор-5-фторпиридина (10 г, 76,34 ммоль) и N-этилгидразина (6 мл) облучали при 180°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, и реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, и растворитель удаляли, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-коричневого твердого вещества (10 г, неочищенное). Неочищенный продукт был взят как таковой для следующей стадии. МС: 143 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (10 г, 70,84 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (16,9 г, 85 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли, неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент метанола/ДХМ (1/99), с получением указанного в заголовке соединения в виде липкого масла коричневого цвета (5 г, 22%).

МС: 323 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,82-7,84 (m, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 6,72-6,73 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

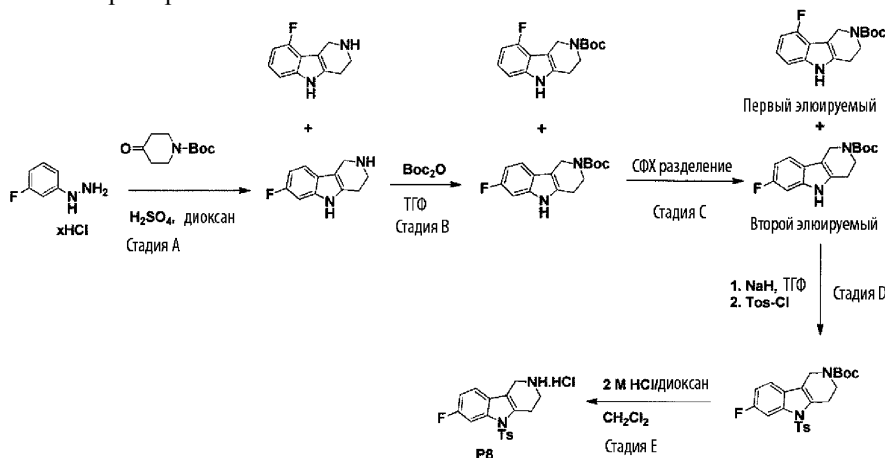
Стадия С.

Смесь указанного в заголовке соединения со стадии В выше (5 г, 15,50 ммоль) и диэтиленгликоля (5 мл) облучали при 180°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, и реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, и растворитель удаляли, неочищенную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 (150×4,6) мм, 3,0 мкм). Подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде Milli-Q. Подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 1,0 мл/мин с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (0,9 г, 29%).

МС: 206 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,87-7,89 (m, 1H), 7,46-7,47 (m, 1H), 4,53 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H).

Препаративный пример 7.



Стадия А.

К раствору 3-(фторфенил)гидразина (1 г, 6,1 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 6,1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (1 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до 25°C и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и осадок отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, и рас-

творитель удаляли, получая смесь региоизомеров в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,65 г, 56%). МС: 191,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,87 (bs, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 3,83 (bs, 2H), 2,99-3,02 (m, 2H), 2,65-2,66 (m, 2H).

Стадия В.

К раствору смеси региоизомеров (0,65 г, 3,15 ммоль) в ТГФ добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,757 г, 3,47 ммоль), и смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции (отслеживали с помощью ТСХ) растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Его очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120 меш) с использованием смеси гексана:EtOAc (70:30), получая смесь региоизомеров трет-бутил-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилата и трет-бутил-9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,750 г, 61%) в соотношении ~ 70:30, соответственно.

МС: 291,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=11,01 (bs, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H), 3,68-3,71 (m, 2H), 2,74-2,76 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Стадия С.

Смесь региоизомеров (0,750 мг, 70:30) разделяли с помощью хиральной колонки СФХ (Chiracel OJ-H; колонка: X-bridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% ТФУ в воде, подвижная фаза В: 0,1% ТФУ в ацетонитриле), получая второе элюированное указанное в заголовке соединение трет-бутил-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета со 100% хиральной чистотой (0,4 мг, 53%). Первое элюируемое указанное в заголовке соединение трет-бутил-9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилата выделяли в виде твердого вещества бледно-желтого цвета со 100% хиральной чистотой (0,25 г, 33%).

Второе элюируемое указанное в заголовке соединение:

МС: 291,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=11,01 (bs, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H), 3,68-3,71 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

RT=2,08 мин.

Первое элюируемое указанное в заголовке соединение:

МС: 291,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=11,22 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,08 Гц, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 6,69-6,71 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,69-3,70 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

RT=1,74 мин.

Стадия D.

К раствору второго элюируемого указанного в заголовке соединения со стадии С выше (0,4 г, 1,37 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,099 мг, 4,137 ммоль) с последующим добавлением п-толуолсульфонилхлорида (0,288 г, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой и соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гептана (20/80⇒80/20), с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 49%).

МС: 445 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-хлороформ-d) δ=7,92-7,94 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 4H), 7,00-7,04 (m, 1H), 4,50 (bs, 2H), 3,76 (bs, 2H), 3,12 (bs, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

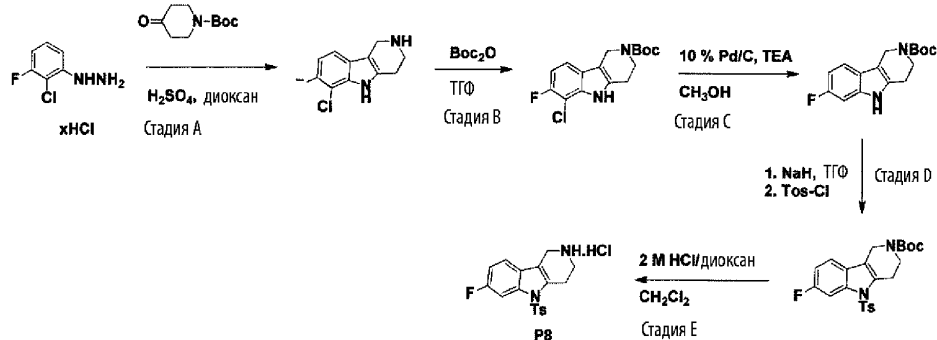
Стадия E.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии D выше (0,3 г, 0,676 ммоль) в дихлорметане добавляли 2N HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,2 г 78%).

МС: 345 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,50 (bs, 2H), 7,80-7,87 (m, 2H), 7,78 (d, J=2,00 Гц, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,40 (d, J=8,16 Гц, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 4,27 (bs, 2H), 3,56 (bs, 2H), 3,47 (bs, 2H), 2,34 (s, 3H).

Препаративный пример 8.



Стадия А.

К раствору (2-хлор-3-фторфенил)гидразина (10 г, 62,5 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (12 г, 62,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (10 мл) при 0°C . Затем реакционную смесь нагревали до 25°C и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и осадок отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (10 г, 72%).

МС: 225 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =11,23 (bs, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,98-3,00 (m, 2H), 2,68 (d, J =4,72 Гц, 2H).

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (10 г, 44,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ди-трет-бутилдикarbonat (10,5 г, 46,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции (ход реакции контролировали с помощью ТСХ) растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Его очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120 меш) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (12 г, 85%).

МС: 325,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =11,43 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,68-3,69 (m, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (5 г, 15,3 ммоль) в сухом метаноле (50 мл) добавляли триэтиламин (6,74 мл, 46,18 ммоль) и 10% Pd/C (0,2 мг, 20 мас.%). Гидрирование проводили под давлением 10 бар в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (4 г, 90%).

МС: 291,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =11,01 (bs, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H), 3,68-3,71 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии С выше (4 г, 13,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли гидрид натрия (9,9 г, 41,23 ммоль), а затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (2,88 г, 15,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали водой и соевым раствором, и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, используя градиент EtOAc /гептана (20/80 $\Rightarrow$ 80/20), с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 82%).

МС: 445 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ =7,92-7,94 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 4H), 7,00-7,04 (m, 1H), 4,50 (bs, 2H), 3,76 (bs, 2H), 3,12 (bs, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

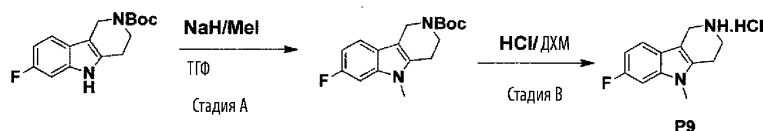
Стадия E.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии D выше (3 г, 6,76 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 2N HCl (15 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2 г, 78%).

МС: 345 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =9,50 (bs, 2H), 7,80-7,87 (m, 2H), 7,78 (d, J =2,00 Гц, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,40 (d, J =8,16 Гц, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 4,27 (bs, 2H), 3,56 (bs, 2H), 3,47 (bs, 2H), 2,34 (s, 3H).

Пример получения 9.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения из препаративного примера 8, стадии С (0,4 мг, 1,37 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,099 г, 4,137 ммоль) с последующим прибавлением метилиодида (0,102 мл, 1,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой и соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гептана (20/80 $\Rightarrow$ 80/20), с получением указанного в заголовке соединения (0,3 мг, 73%).

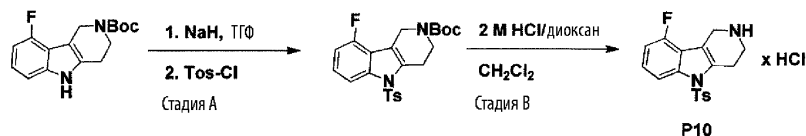
МС: 305,37 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (0,3 мг, 0,986 ммоль) в дихлорметане добавляли 2N HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,18 г, 75%).

МС: 205 (M+H)⁺.

Препаративный пример 10.



Стадия А.

К раствору первого элюированного указанного в заголовке соединения из препаративного примера 7, стадии С (0,2 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,048 г, 2,137 ммоль) с последующим добавлением п-толуолсульфонилхлорида (0,144 г, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой и соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гептана (20/80 $\Rightarrow$ 80/20), с получением указанного в заголовке соединения (0,155 г, 50%).

МС: 445 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,80-7,82 (m, 3H), 7,31-7,32 (m, 3H), 7,07-7,09 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,68-3,69 (m, 2H), 3,09 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

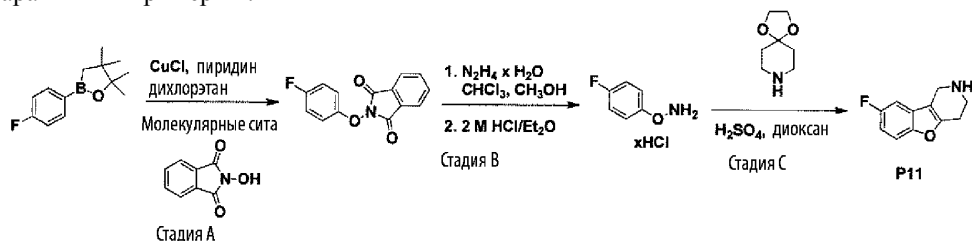
Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (0,15 г, 0,337 ммоль) в дихлорметане добавляли 2N HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,1 г, 71%).

МС: 345 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =9,49 (bs, 2H), 7,85-7,87 (m, 3H), 7,35-7,36 (m, 3H), 7,12-7,14 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,48 (bs, 2H), 3,17 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H).

Препаративный пример 11.



Стадия А.

К раствору 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5 г, 22,51 ммоль) в дихлорэтане (250 мл) добавляли N-гидроксифталид (7,34 г, 45,03 ммоль), хлорид меди (I) (2,22 г, 22,51 ммоль), пиридин (2,75 мл, 33,75 ммоль), молекулярные сита (5 г), и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали

этилацетатом. Этилацетатный слой концентрировали, и неочищенный продукт очищали на силикагеле с использованием системы очистки Biotage Isolera One, применяя градиент гексана/EtOAc (90/10 $\Rightarrow$ 80/20), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,4 г, 24%).

МС: 258,22 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ =7,92-7,93 (m, 4H), 7,33-7,34 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H).

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (1,4 г, 5,44 ммоль) в смеси хлороформа:метанола (9:1, 100 мл) добавляли гидразин-гидрат (0,81 г, 16,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном. Дихлорметановый слой концентрировали, и неочищенный продукт добавляли к эфиру (5 мл) и 2N HCl в эфире (2 мл) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, сушили в вакууме с получением белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,44 г, 50%).

МС: 128,12 (M+H)⁺.

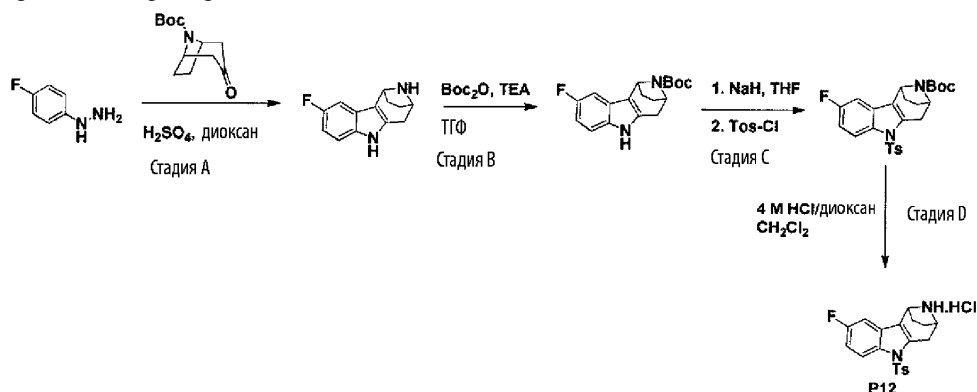
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ =8,03-8,04 (m, 2H), 7,76-7,76 (m, 2H).

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (0,44 г, 2,7 ммоль) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (0,44 г, 3,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 25°C, а затем дополнительно нагревали при 150°C в течение 1 ч в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, и осадок отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, и растворитель концентрировали, неочищенный продукт брали как таковой для следующей стадии (0,270 г, 52%).

МС: 192,21 (M+H)⁺.

Препаративный пример 12.



Стадия А.

К раствору гидрохлорида 4-(фторфенил)гидразина (10 г, 0,061 моль) и трет-бутил-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (13,9 г, 0,61 моль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (10 мл) при 0°C, а затем смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в высоком вакууме с получением неочищенного материала. Неочищенный материал подщелачивали, используя 30%-ный раствор гидроксида натрия, и твердое вещество осаждали. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл), затем твердое вещество сушили в вакууме в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (11 г, 83%).

МС: 216,10 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (11 г, 0,051 моль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтиламин (11 мл, 0,076 моль) и ди-трет-бутилдикarbonат (11,13 г, 0,051 моль) при 0°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовал ТСХ, растворитель удаляли и неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя от 40 до 50% этилацетата в петroleйном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (7,4 г, 46%). МС: 316,15 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ =10,94 (bs, 1H), 7,23-7,24 (m, 2H), 6,80-6,81 (m, 1H), 5,09-5,11 (m, 1H), 4,46 (bs, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,59-1,60 (m, 1H), 1,41-1,44 (m, 2H), 1,20-1,27 (m, 9H).

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (3 г, 0,009 моль) в ТГФ (30 мл)

порциями добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 0,57 г, 0,014 моль) при 0°C. После того как добавление было завершено, реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем реакционную смесь снова охлаждали до 0°C. К этой смеси по каплям добавляли п-толуолсульфонилхлорид (2,16 г, 0,11 моль), растворенный в ТГФ (20 мл) при 0°C. После того как добавление было завершено, реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовала ТСХ, реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили ледяной водой с последующей экстракцией с использованием этилацетата (100 мл). Этилацетатный слой промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая неочищенный продукт, который очищали на колонке с силикагелем, используя от 15 до 25% этилацетата в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2,9 г, 65%).

МС: 470,16 (M+H)⁺.

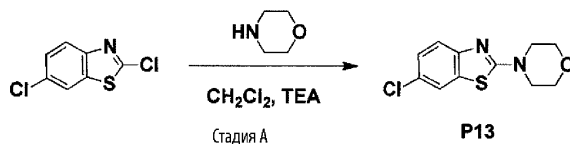
Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии С выше (2,9 г, 0,006 моль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 4N HCl (20 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром (10 мл), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2,4 г, 98%).

МС: 370,15 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,07-8,08 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 3H), 7,10-7,11 (m, 1H), 5,13 (d, J=4,80 Гц, 1H), 4,52 (d, J=4,80 Гц, 1H), 3,64-3,65 (m, 4H), 3,30-3,30 (m, 1H), 2,22-2,24 (m, 7H), 1,92 (bs, 1H).

Препаративный пример 13.



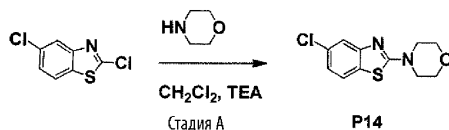
Стадия А.

К раствору 2,6-дихлорбензо[d]тиазола (5 г, 24,5 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли морфолин (3,19 г, 36,6 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (3,71 г, 36,7 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали H₂O (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (5 г, 96%).

МС: 213,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,80 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,53 (d, J=2,00 Гц, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 3,74-3,75 (m, 4H), 3,56-3,57 (m, 4H).

Препаративный пример 14.



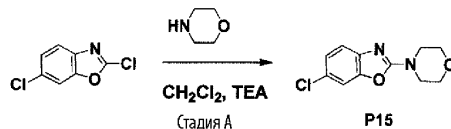
Стадия А.

К раствору 2,5-дихлорбензо[d]тиазола (5 г, 24,5 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли морфолин (3,19 г, 36,6 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (3,71 г, 36,7 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали H₂O (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (4,5 г, 86%).

МС: 255,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,82 (d, J=8,00 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,00 Гц, 1H), 7,11-7,11 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 4H), 3,55-3,56 (m, 4H).

Препаративный пример 15.



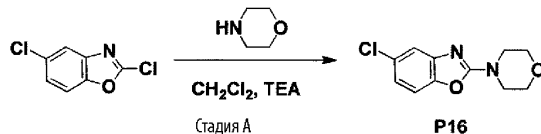
Стадия А.

К раствору 2,6-дихлорбензо[d]оксазола (5 г, 26,8 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли морфолин (3,50 г, 40,3 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (4,0 г, 39,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали H₂O (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (5 г, 78%).

МС: 239,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,59 (d, J=2,80 Гц, 1H), 7,30 (d, J=11,20 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=2,80, 11,20 Гц, 1H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H).

Препаративный пример 16.



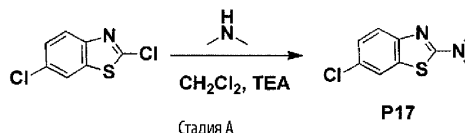
Стадия А.

К раствору 2,5-дихлорбензо[d]оксазола (5 г, 26,8 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли морфолин (3,50 г, 40,3 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (4,0 г, 39,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали H₂O (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (5,2 г, 81%).

МС: 239,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,44 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,36 (d, J=2,40 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=2,00, 8,40 Гц, 1H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,59-3,61 (m, 4H).

Препаративный пример 17.



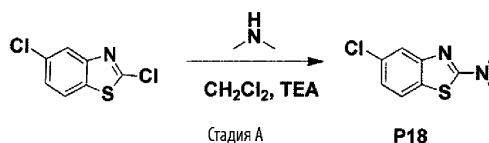
Стадия А.

К раствору 2,6-дихлорбензо[d]тиазола (5 г, 24,5 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли 2М диметиламин в ТГФ (18,37 мл, 36,65 моль), и смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (6,8 мл, 49 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали H₂O (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (4,8 г, 94%).

МС: 213,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,88 (d, J=2,10 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,70 Гц, 1H), 7,25-7,26 (m, 1H), 3,14 (s, 6H).

Препаративный пример 18.



Стадия А.

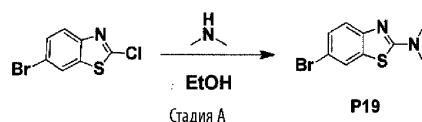
К раствору 2,5-дихлорбензо[d]тиазола (5 г, 24,5 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли 2М диметиламин в ТГФ (18,37 мл, 36,65 моль), и смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (6,8 мл, 49 ммоль), и смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали H₂O

(2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (4,5 г, 88%).

МС: 213,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,77 (d, J=11,20 Гц, 1H), 7,46 (d, J=2,40 Гц, 1H), 7,05-7,05 (m, 1H), 3,14 (s, 6H).

Препаративный пример 19.

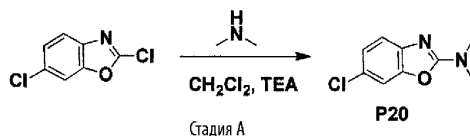


Стадия А.

К раствору 6-бром-2-хлорбензо[d]тиазола (0,45 г, 1,81 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли 2М раствор диметиламина (3 мл), и смесь нагревали в течение 60 мин с использованием микроволновой печи Biotage при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли, неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя градиент этилацетата и гептана (40/60⇒60/40), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,441 г, 95%).

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,70 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 3,20 (s, 6H).

Препаративный пример 20.



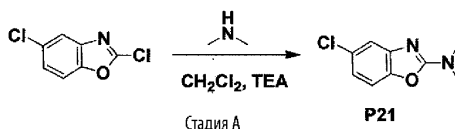
Стадия А.

К раствору 2,6-дихлорбензо[d]оксазола (5 г, 26,6 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли 2М диметиламин в ТГФ (26,6 мл, 53,2 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (5,6 мл, 39,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали H₂O (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (5 г, 96%).

МС: 197,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,56 (s, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,16-7,16 (m, 1H), 3,13 (s, 6H).

Препаративный пример 21.



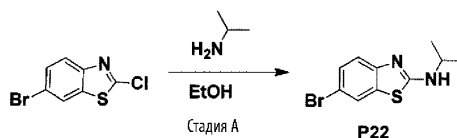
Стадия А.

К раствору 2,5-дихлорбензо[d]оксазола (5 г, 26,6 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли 2М диметиламин в ТГФ (26,6 мл, 53,2 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (5,6 мл, 39,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали H₂O (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая белое твердое вещество, которое растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (4,9 г, 94%).

МС: 197,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,40 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,00 Гц, 1H), 6,99-6,99 (m, 1H), 3,13 (s, 6H).

Препаративный пример 22.



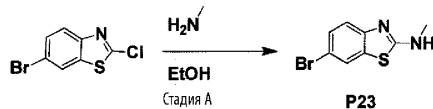
Стадия А.

К раствору 6-бром-2-хлорбензо[d]тиазола (0,8 г, 3,2 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли раствор изопропиламина (1 мл), и смесь нагревали в течение 45 мин с использованием микроволновой печи Bio-

tage при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли, неочищенный продукт кристаллизовали из смеси EtOAc и н-гептана с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,663 г, 75,8%).

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,69 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,3 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,51-5,26 (m, 1H), 3,92 (h, J=6,5 Гц, 1H), 1,33 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Препаративный пример 23.

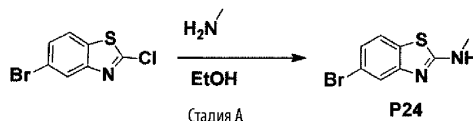


Стадия А.

К раствору 6-бром-2-хлорбензо[d]тиазола (1 г, 4,0 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли раствор изо-пропиламина (1,5 мл), и смесь нагревали в течение 90 минут с использованием микроволновой печи Biotage при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли, неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (150 мл) и промывали 1 М раствором NaOH, водой и соевым раствором, и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали на колонке с силикагелем, используя градиент EtOAc и гептан (20/80⇒50/50), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,35 г, 36%).

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,13 (s, 3H).

Препаративный пример 24.

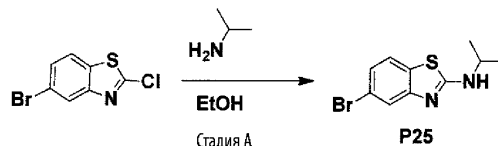


Стадия А.

К раствору 5-бром-2-хлорбензо[d]тиазола (0,9 г, 3,62 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли 4М раствор метиламина (1 мл), и смесь нагревали в течение 90 мин с использованием микроволновой печи Biotage при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли, неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя градиент EtOAc и гептана (20/80⇒50/50), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,57 г, 65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,68 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,13 (s, 3H).

Препаративный пример 25.

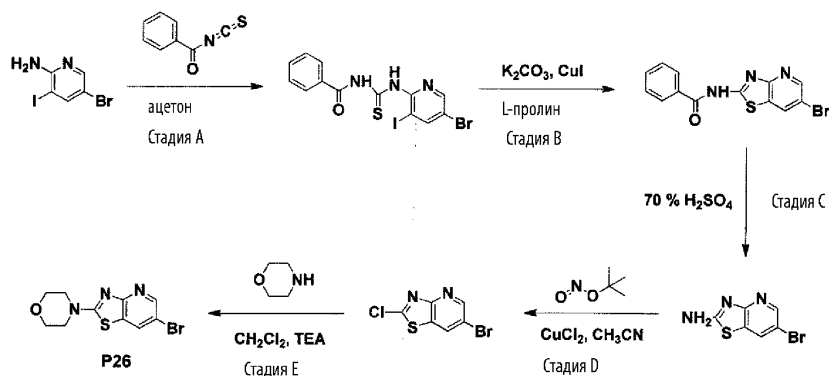


Стадия А.

К раствору 5-бром-2-хлорбензо[d]тиазола (0,87 г, 3,5 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли раствор изопропиламина (1,5 мл), и смесь нагревали в течение 60 мин с использованием микроволновой печи Biotage при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли, неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (150 мл) и промывали 1 М раствором NaOH, водой и соевым раствором, и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали на колонке с силикагелем, используя градиент EtOAc и гептана (20/80⇒50/50), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,75 г, 79%).

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,67 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,04 - 3,79 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Препаративный пример 26.



Стадия А.

Раствор 5-бром-3-иодпиридин-2-амин (5 г, 16,72 ммоль) и бензоилизотиоцианата (3,29 г, 20,07 ммоль) в ацетоне (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч, реакцию контролировали с помощью ТСХ. Растворитель упаривали, и твердое вещество фильтровали, промывали н-гексаном (200 мл) и сушили, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (4 г, 52%).

МС: 461,5 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,35 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,64-8,65 (m, 2H), 7,99-7,99 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J=9,40 Гц, 2H).

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (4 г, 12,1 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли карбонат калия (2,5 г, 18,15 ммоль), L-пролин (0,28 г, 2,43 ммоль) и иодид меди (I) (0,462 г, 2,43 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь выливали в 1,0 л воды и 1,0 л водного насыщенного раствора NH₄Cl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали, промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (2×300 мл) и водой (2×300 мл) и сушили, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2,5 г, неочищенное). МС: 334,51 (M+H)⁺.

Стадия С.

Суспензию указанного в заголовке соединения со стадии В выше (2 г, 5,98 ммоль) в 70% H₂SO₄ (6 г, 3,0 об.) нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь медленно выливали в 100 мл холодной воды (0°C). Затем реакционную смесь доводили до щелочного pH путем добавления 50% водного NaOH. Затем соединение экстрагировали EtOAc (6×150 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и фильтровали, затем раствор концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,3 г, 23%).

МС: 230,4 (M)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,27-8,31 (m, 2H), 8,11 (s, 2H).

Стадия D.

К суспензии указанного в заголовке соединения со стадии С выше (0,3 мг, 1,3 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при 0°C добавляли трет-бутилнитрит (0,2 мл, 1,95 ммоль) в течение 10 мин с помощью шприца. Затем порциями добавляли хлорид меди (II) (0,2 г, 1,56 ммоль). Через 30 мин при 0°C реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч и нагревали до 65°C, затем перемешивали в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель упаривали, и продукт разбавляли водой (20 мл) и 5% MeOH/ДХМ (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120), элюируя смесью 1% метанола/дихлорметана, с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 46%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

МС: 250,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,91 (d, J=2,40 Гц, 1H), 8,82 (d, J=1,60 Гц, 1H).

Стадия Е.

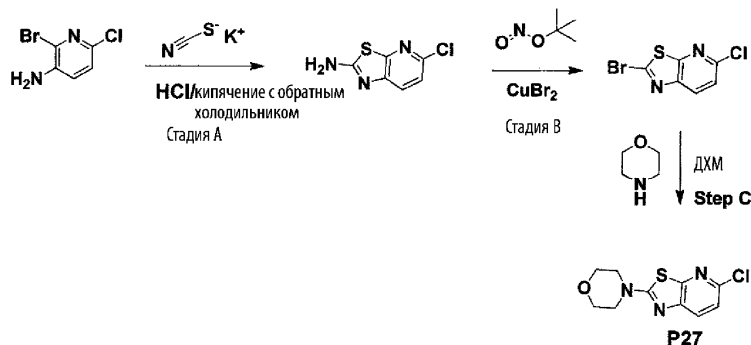
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии D выше (0,18 г, 0,72 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,16 ммоль) и морфолин (0,074 г, 0,86 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120), элюируя петролейным эфиром/этилацетатом, с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г, 83%) в

виде твердого вещества желтого цвета.

МС: 300,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,49 (d, J=2,00 Гц, 1H), 8,38 (d, J=1,60 Гц, 1H), 3,72-3,74 (m, 4H), 3,61-3,62 (m, 4H).

Препаративный пример 27.



Стадия А.

Раствор 2-бром-6-хлорпиридин-3-амин (5 г, 24,1 ммоль) и тиоцианата калия (7 г, 72,3 ммоль) в этаноле (50 мл) и конц. соляной кислоте (37%, 100 мл) перемешивали при 100°C в течение 40-45 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ (РЕ/ЕА=7,5/2,5). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, получая коричневое твердое вещество, которое разделили в дихлорметане (150 мл) и водном 1 N NaOH (50 мл). Твердое вещество фильтровали и сушили, получая указанное в заголовке соединения (3,5 г, выход 79%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

МС: 186,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

К суспензии указанного в заголовке соединения со стадии А выше (1,5 г, 8,08 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при 0°C добавляли трет-бутилнитрит (1,4 мл, 12,12 ммоль) в течение 10 мин с помощью шприца. Затем порциями добавляли бромид меди (II) (2,16 г, 9,69 ммоль). Через 30 мин при 0°C реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель упаривали, и смесь разбавляли водой (20 мл) и 5% MeOH/ДХМ (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) и элюировали смесью 1% метанола/дихлорметана с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 32%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

МС: 248,5 (M+H)⁺.

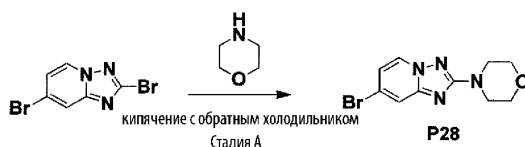
Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (0,65 г, 2,61 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (1,1 мл, 7,83 ммоль) и морфолин (0,34 г, 3,91 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120), элюируя петролейным эфиром/этилацетатом, с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

МС: 256,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,83 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,44 Гц, 1H), 3,72-3,74 (m, 2H), 3,59-3,60 (m, 2H).

Препаративный пример 28.



Стадия А.

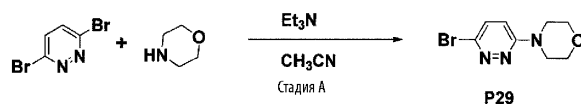
Смесь 2,7-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,4 г, 1,44 ммоль) и морфолина (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120), элюируя 10-100% петролейного эфира/этилацетата в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединения (0,27 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

МС: 285,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,64 (d, J=7,08 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 3,69-3,71 (m,

2H), 3,45-3,46 (m, 2H).

Препаративный пример 29.



3,6-Дибромпиридазин (0,2 г, 0,841 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,5 мл). Затем добавляли морфолин (0,110 мл, 1,261 ммоль) и триэтиламин (0,176 мл, 1,261 ммоль), и суспензию облучали в микроволновой печи при 160°C в течение 1 ч и 20 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой. Отделяли органический слой, и экстрагировали водный слой дихлорметаном два раза. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, использующую градиент н-гептана/этилацетата (100/0→0/100), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,168 г, 82%).

МС: 245,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,35 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,79 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 4H), 3,66 - 3,55 (m, 4H).

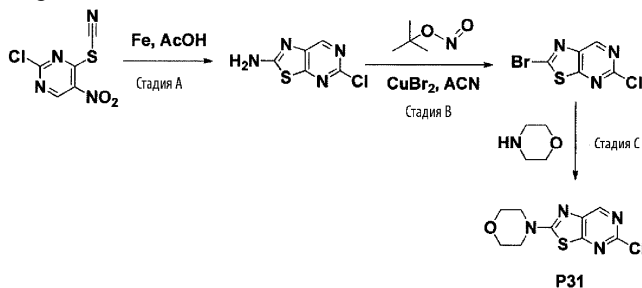
Препаративный пример 30.



К суспензии гидрида натрия (0,0404 г, 1,682 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) добавляли морфолин (0,146 мл, 1,682 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли 2,5-дибромпиридазин (0,400 г, 1,682 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (3 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Ее гасили водой, и продукт трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, использующую градиент н-гептана/этилацетата (100/0→0/100), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,245 г, 60%).

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=8,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 4H), 3,60 - 3,45 (m, 4H).

Препаративный пример 31.



Стадия А.

К горячему раствору 2-хлор-5-нитро-4-тиоцианатопиримидина (10 г, 46,2 ммоль) в уксусной кислоте (264 мл, 4617 ммоль) при 120°C добавляли железо (15,47 г, 277 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Смеси давали остыть до комнатной температуры, и нерастворимый материал удаляли фильтрацией и промывали уксусной кислотой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и растворяли в ТГФ (200 мл) и EtOAc (400 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,82 г, 79%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,42 (s, 1H).

Стадия В.

К суспензии указанного в заголовке соединения со стадии А выше (8,2 г, 43 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 0°C добавляли трет-бутилнитрит (6,8 г, 65,9 ммоль) в течение 30 мин. Затем порциями добавляли бромид меди (II) (11,78 г, 52,8 ммоль). Через 30 мин при 0°C реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл) и EtOAc (100 мл) и фазы разделяли. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc, органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на картриджах HP-Sil SNAP с использованием системы очистки Biotage Isolera One, используя EtOAc/н-гептан (20/80), с

получением указанного в заголовке соединения (4,94 г, 45%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,54 (s, 1H), 8,30 (s, 2H).

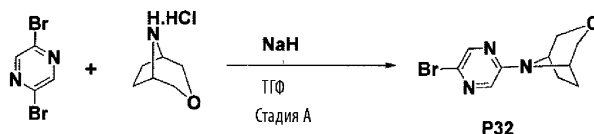
Стадия С.

Указанное в заголовке соединение со стадии В выше (0,157 г, 0,627 ммоль) растворяли в морфолине (3 мл, 0,627 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой дихлорметаном дважды. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент н-гептана/этилацетата (100/0→0/100), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,048 г, 30%).

МС: 258,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,71 (s, 1H), 3,74 (dd, J =6,0, 3,6 Гц, 4H), 3,70 - 3,58 (m, 4H).

Препаративный пример 32.

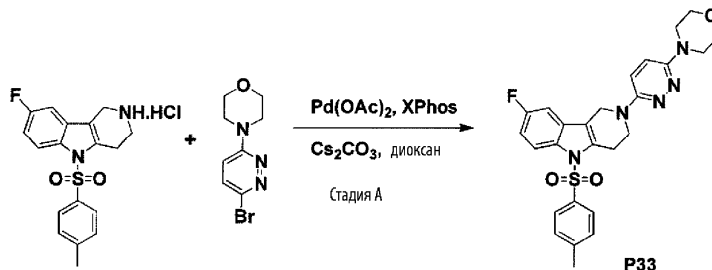


К суспензии гидрида натрия (0,077 г, 3,21 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл), (1R,5S)-3- -окса-8-азабicyclo[3.2.1]октангидрохлорида (0,457 г, 3,06 ммоль) добавляли в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 2,5-дибромпиразин (0,800 г, 3,36 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, и продукт трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент н-гептана/этилацетата (100/0→0/100), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,038 мг, 5%).

МС: 271,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,24 (d, J =1,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J =1,4 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,62 (d, J =10,9 Гц, 2H), 3,52 (d, J =11,0 Гц, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Препаративный пример 33.



Стадия А.

Ацетат палладия (II) (0,00651 г, 0,029 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилфенил (XPhos) (0,0415 г, 0,087 ммоль) помещали в реакционный сосуд и добавляли дегазированный 1,4-диоксан (2 мл). Полученный раствор быстро дегазировали. Суспензию нагревали при 100°C (на предварительно нагретом нагревательном блоке) менее 1 мин, пока цвет раствора не изменился с оранжевого на темно-розовый. Затем сосуд удаляли из нагревательного блока, и добавляли указанное в заголовке соединения из препаративного примера 1 (0,110 г, 0,290 ммоль) и указанное в заголовке соединения из препаративного примера 29 (0,078 г, 0,319 ммоль) и карбонат цезия (0,331 г, 1,015 ммоль). Реакционный сосуд заполняли аргоном перед тем, как закрыть его. Нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворители упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент н-гептана/этилацетата (90/10→0/100), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,072 г, 49%).

МС: 508,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

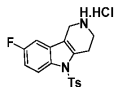
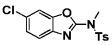
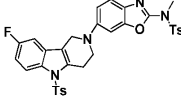
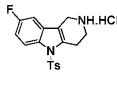
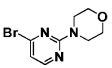
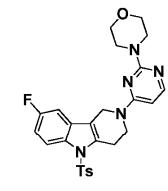
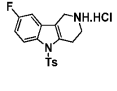
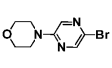
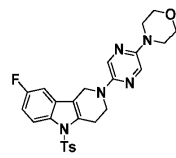
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,03 (dd, J =9,1, 4,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J =8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J =9,9 Гц, 1H), 7,38 (dd, J =8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J =9,0, 6,1 Гц, 2H), 7,17 (td, J =9,2, 2,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (t, J =5,6 Гц, 2H), 3,78 - 3,65 (m, 4H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

Препаративные примеры с 34 по 41f.

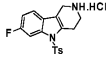
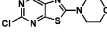
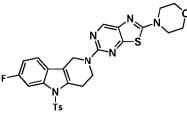
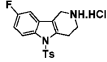
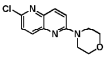
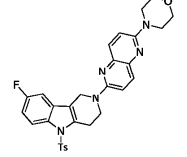
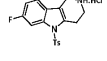
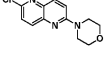
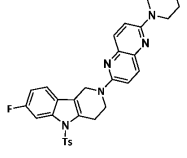
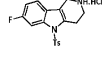
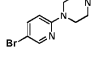
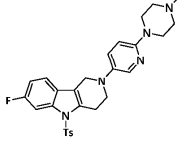
Следуя методике кросс-сочетания с палладием, как описано в препаративном примере 33, за ис-

ключением использования трициклических amino- и бром-/хлорпроизводных, указанных в таблице ниже, были получены следующие соединения:

Таблица 1

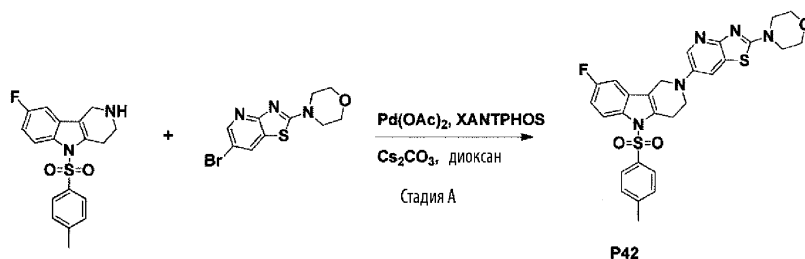
Препаративный пример	Трициклическое аминопроизводное	Бром- или хлорпроизводное	Продукт	1. Выход 2. ^1H -ЯМР 3. МН $^+$ (ИЭР)
34				1. 68% 3. 645,1
35				1. 80% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,08 - 7,99 (m, 1H), 7,96 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,18 (td, J = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,76 - 3,53 (m, 8H), 3,15 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). 3. 508,1
36				1. 52% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,09 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (dd, J = 9,1, 4,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,17 (td, J = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,85 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 4H), 3,30 - 3,28 (m, 4H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,30 (s, 3H). 3. 508,5

37				1. 62% 3. 354,5
38				1. 22% 3. 534,7
39				1. 45% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,10 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 10,3, 2,4 Гц, 2H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (ddd, J = 9,4, 8,6, 2,4 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,72 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 3,29 (d, J = 4,9 Гц, 4H), 3,16 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). 3. 508,6
40				1. 24% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,53 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 9,1, 4,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,17 (td, J = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,72 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 3,53 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,29 (s, 3H). 3. 508,5
41				1. 39% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,95 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,17 (td, J = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 3,85 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,67 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,17 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H). 3. 508,5

41a				1. 29% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,54 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 9,3, 6,4 Гц, 3H), 7,65 (dd, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,74 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 3,55 (d, J = 4,9 Гц, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). 3. 565,21
41b				1. 31% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,06 (dd, J = 9,1, 4,4 Гц, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,75 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 3,57 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,25 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H). 3. 558,28
41c				1. 13% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,9, 4,0 Гц, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 3,74 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,56 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). 3. 558,28
41d				1. 42% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,97 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 10,3, 2,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,56 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,18 (td, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 3,14 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,40 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). 3. 520,33

41e			1. 67% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,93 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 10,3, 2,3 Гц, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (td, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 3H), 3,24 - 3,08 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,93 - 1,78 (m, 2H). 3. 519,14
41f			1. 95% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,93 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 10,3, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,55 (dd, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,18 (td, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,62 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 3H), 3,22 - 3,09 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,93 - 1,76 (m, 2H). 3. 519,14

Препаративный пример 42.

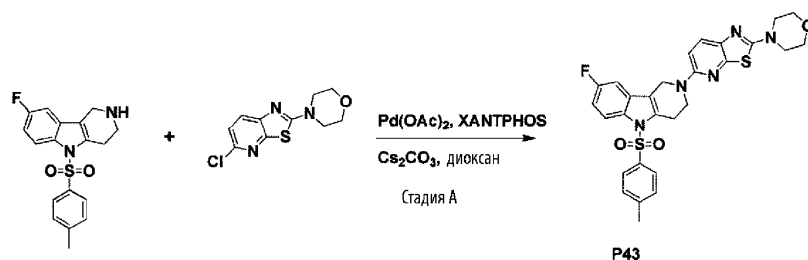


Стадия А.

Ацетат палладия (II) (0,0045 г, 0,020 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (XANTPHOS) (0,035 г, 0,061 ммоль) помещали в реакционный сосуд и добавляли дегазированный 1,4-диоксан (4 мл). Полученный раствор быстро дегазировали. Суспензию нагревали при 100°C (на предварительно нагретом нагревательном блоке) менее 1 мин, пока цвет раствора не изменился с оранжевого на темно-розовый. Затем сосуд удаляли из нагревательного блока, и добавляли указанное в заголовке соединения из препаративного примера 1, стадии Е (70 мг, 0,203 ммоль), и указанное в заголовке соединения из препаративного примера 26 (0,067 г, 0,224 ммоль) и карбонат цезия (0,232 г, 0,771 ммоль). Реакционный сосуд заполняли аргоном перед тем, как закрыть его. Нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворители выпарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя дихлорметан/этилметанол (100/00→95/05), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,052 г, 45%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ =8,24 (d, J =2,7 Гц, 1H), 8,16-8,03 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J =2,7 Гц, 1H), 7,18 (d, J =8,2 Гц, 2H), 7,02 (dd, J =8,6, 1,9 Гц, 2H), 4,23 (d, J =2,0 Гц, 2H), 3,84-3,78 (m, 4H), 3,69-3,63 (m, 4H), 3,59 (t, J =5,6 Гц, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,25 (dq, J =5,7, 3,5, 2,8 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H).

Препаративный пример 43.

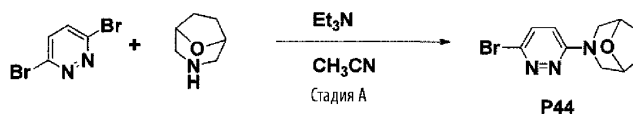


Стадия А.

Ацетат палладия (II) (0,0045 г, 0,020 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (XANTPHOS) (0,035 г, 0,061 ммоль) помещали в реакционный сосуд и добавляли дегазированный 1,4-диоксан (4 мл). Полученный раствор быстро дегазировали. Суспензию нагревали при 100°C (на предварительно нагретом нагревательном блоке) менее 1 мин, пока цвет раствора не изменился с оранжевого на темно-розовый. Затем сосуд удаляли из нагревательного блока, и добавляли указанное в заголовке соединение из препаративного примера 1, стадии Е (70 мг, 0,203 ммоль), и указанное в заголовке соединения из препаративного примера 27 (0,067 г, 0,224 ммоль) и карбонат цезия (0,232 г, 0,771 ммоль). Реакционный сосуд заполняли аргоном перед тем, как закрыть его. Нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворители упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя дихлорметан/этилметанол (100/00→95/05), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,048 г, 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ =8,10 (dd, J =9,0, 4,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J =8,9 Гц, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,15 (d, J =8,2 Гц, 2H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,75 (d, J =8,9 Гц, 1H), 4,51 (d, J =2,0 Гц, 2H), 3,94 (t, J =5,6 Гц, 2H), 3,82 (q, J =5,2 Гц, 4H), 3,57 (dd, J =5,8, 4,0 Гц, 4H), 3,25 (td, J =5,5, 2,7 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H).

Препаративный пример 44.



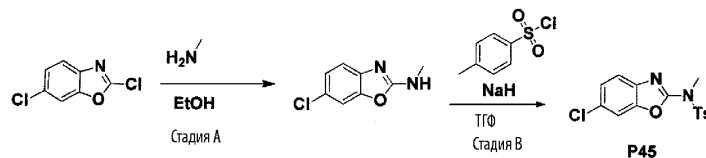
Стадия А.

3,6-Дибромпиридазин (0,2 г, 0,841 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,5 мл). Затем добавляли 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (0,105 г, 0,925 ммоль) и триэтиламин (0,176 мл, 1,261 ммоль), и суспензию облучали в микроволновой печи до 160°C в течение 1 ч и 20 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой. Отделяли органический слой, и дважды экстрагировали водный слой дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент n -гептана/этилацетата (100/0→0/100), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета (0,152 г, 67%).

МС: 271,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ =7,32 (d, J =9,5 Гц, 1H), 6,70 (d, J =9,5 Гц, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 2H), 3,83 (d, J =12,8 Гц, 2H), 3,23 (dd, J =12,4, 2,7 Гц, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 2H).

Препаративный пример 45.



Стадия А.

К раствору 2,6-дихлорбензо[d]оксазола (1,2 г, 6,3 ммоль) добавляли раствор метиламина 33 мас.% в абсолютном этаноле (8 мл), и смесь нагревали в течение 30 мин при 100°C с использованием микроволновой печи Biotage. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворяли в дихлорметане (150 мл). Органическую фазу промывали водой, 1 N раствором NaOH и соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, и получали указанное в заголовке соединения (1,08 г, 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,16 (dd, J =8,4, 1,9 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,14 (s, 3H).

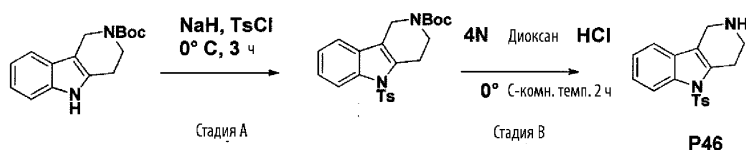
Стадия В.

К перемешиваемой суспензии указанного в заголовке соединения со стадии А выше (39 мг, 1,663 ммоль) в сухом ТГФ (1,5 мл) при 0°C медленно добавляли раствор 6-хлор-N-метилбензо[d]оксазол-2-амин (100 мг, 0,548 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем по каплям при 0°C добавляли раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (107 мг, 0,561 ммоль) в сухом ТГФ (1,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили при 0°C ледяной водой (4 мл). Затем продукт три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бежевого цвета (154 мг, 83%).

МС: 337,14 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,88 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Препаративный пример 46.



Стадия А.

К суспензии NaN (0,47 г, 19,55 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли коммерчески доступный трет-бутил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилат (2,0 г, 7,35 ммоль) (растворенный в ТГФ) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого добавляли тозилхлорид (1,5 г, 7,82 ммоль) (растворенный в ТГФ) при 0°C, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, как проверено с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили ледяной водой с последующей экстракцией с использованием этилацетата. Органический слой концентрировали, получая указанное в заголовке соединения (1,8 г, 65%). Продукт был взят как таковой для следующей стадии.

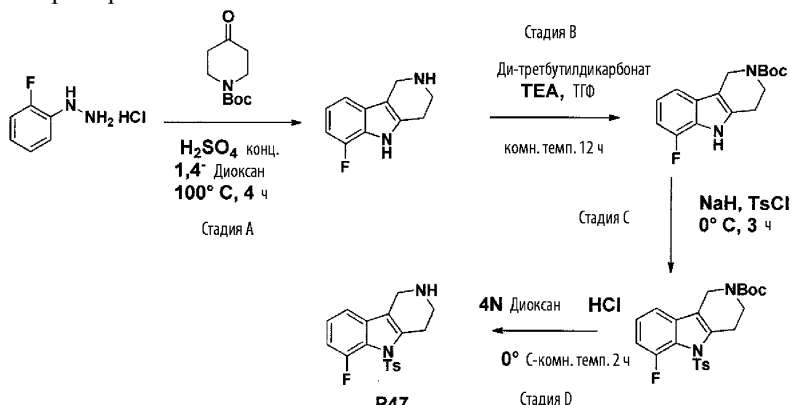
МС: 427,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (1,8 г, 4,22 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4М HCl (5 мл) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя, и остаток промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (1,0 г, 66%).

МС: 361,3 (M+H)⁺.

Препаративный пример 47.



Стадия А.

К раствору коммерчески доступного (2-фторфенил)гидразина гидрохлорида (2 г, 12,34 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,45 г, 12,34 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли концентрированную H₂SO₄ (2 мл), 0°C. Затем реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 4 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовал ТСХ, реакционную смесь охлаждали до 25°C, а затем концентрировали. Неочищенную смесь подщелачивают 10%-ным раствором NaOH, и осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединения (1,7 г, 75%).

МС: 191,0 (M+H)⁺.

Стадия В.

К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (1,7 г, неочи-

щенное) в ТГФ (20 мл) добавляли ТЕА (3,76 мл, 26,82 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,34 мл, 10,73 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовал ТСХ, растворитель удаляли и неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гептана (20/80⇒80/20) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (700 мг, 27%).

МС: 291,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=11,38 (bs, 1H), 7,22 (d, J=7,60 Гц, 1H), 6,96-6,85 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 2H), 2,78 (bs, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия С.

К суспензии NaN (144 мг, 3,61 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям указанное в заголовке соединение со стадии В выше (700 мг, 2,41 ммоль) (растворенное в ТГФ) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого добавляли тозилхлорид (549 мг, 2,89 ммоль) (растворенный в ТГФ) при 0°C, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовал ТСХ, реакционную смесь гасили ледяной водой с последующей экстракцией с использованием этилацетата. Органический слой концентрировали, и неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (20/80⇒80/20), с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 84%).

МС: 345,1 (M-Boc).

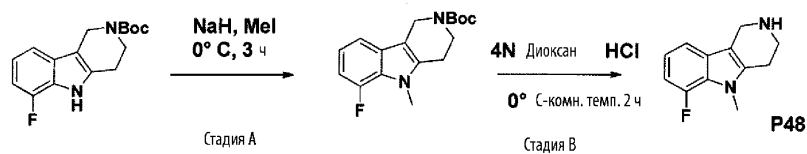
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,79 (d, J=8,04 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,24 Гц, 2H), 7,34 (d, J=7,68 Гц, 2H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,17 (bs, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии С выше (900 мг, 2,02 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4 N HCl (5 мл) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя, и остаток промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (450 мг, 65%).

МС: 345,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 48.



Стадия А.

К суспензии NaN (300 мг, 12,39 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли указанное в заголовке соединение из препаративного примера 47, стадии В (1,2 г, 4,13 ммоль) (растворенное в ТГФ) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого добавляли иодметан (0,5 мл, 8,26 ммоль) при 0°C, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь гасили ледяной водой с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой концентрировали, и неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (20/80⇒80/20), с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 72%).

МС: 305,3 (M+H)⁺.

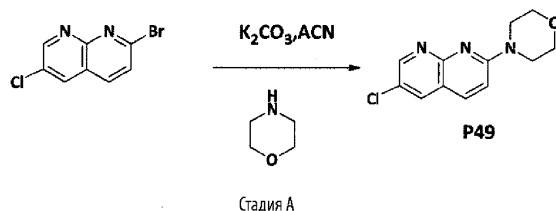
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,23 (d, J=9,60 Гц, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,71-3,73 (m, 5H), 2,73-2,77 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (900 мг, 2,96 ммоль) в ДХМ (10 мл), добавляли 4M HCl (5 мл) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя, и остаток промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (500 мг, 83%).

МС: 205,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 49.



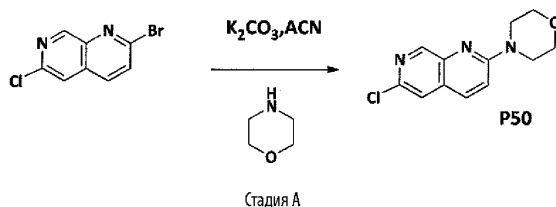
Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 2-бром-6-хлор-1,8-нафтиридина (0,2 г, 0,821 ммоль) в сухом ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (0,335 мг, 2,46 ммоль) и морфолин (0,11 г, 1,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенную реакцию смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (20/80⇒80/20), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (170 мг, 83%).

МС: 250,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,71 (s, 1H), 8,07-8,08 (m, 1H), 7,82-7,95 (m, 1H), 7,55-7,56 (m, 1H), 3,72 (s, 8H).

Препаративный пример 50.



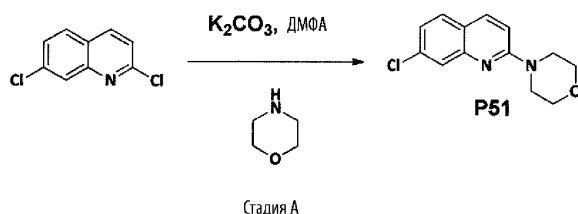
Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 2-бром-6-хлор-1,7-нафтиридина (0,5 г, 2,05 ммоль) в сухом ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (0,837 мг, 6,16 ммоль) и морфолин (0,27 г, 3,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенную реакцию смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (20/80⇒80/20), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (270 мг, 53%).

МС: 250,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,01 (s, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 6,92-6,93 (m, 1H), 3,71 (s, 8H).

Препаративный пример 51.

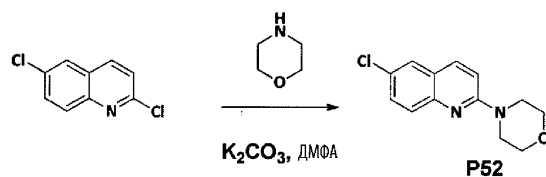


Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 2,7-дихлорхинолина (0,5 г, 2,52 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (1 г, 7,52 ммоль) и морфолин (0,32 г, 3,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (500 мг, 80%).

МС: 249,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 52.



Стадия А.

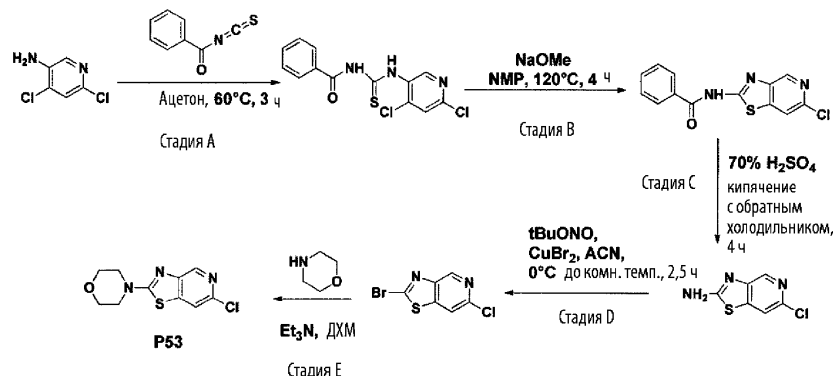
К раствору коммерчески доступного 2,6-дихлорхинолина (0,5 г, 2,52 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (1 г, 7,52 ммоль) и морфолин (0,32 г, 3,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенную реакцию

ную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (20/80 $\Rightarrow$ 80/20), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (500 мг, 80%).

МС: 249,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ =8,06 (d, J=12,40 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,40 Гц, 1H), 7,51-7,52 (m, 2H), 7,31 (d, J=12,40 Гц, 1H), 3,66-3,67 (m, 8H).

Препаративный пример 53.



Стадия А.

Раствор коммерчески доступного 4,6-дихлорпиридин-3-амин (8,0 г, 49,07 ммоль) и бензоилизотиоцианата (7,3 мл, 53,98 ммоль) в ацетоне (120 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Растворитель выпаривали, и твердое вещество отфильтровывали, промывали н-гексаном (100 мл) и сушили с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (14,0 г, 87%).

МС: 328,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ =12,39 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,98-7,99 (m, 3H), 7,67-7,68 (m, 1H), 7,56 (t, J=7,60 Гц, 2H).

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (14,0 г, 42,94 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (70 мл) добавляли метоксид натрия (NaOMe) (4,6 г, 85,88 ммоль) при 0°C. Затем смесь нагревали до 120°C и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали с помощью ТСХ. Реакционную смесь выливали в холодную воду (300 мл) и получали белый осадок. Твердое вещество фильтровали, промывали водой (300 мл) и н-гексаном (200 мл). Соединение сушили в вакууме в течение 6 ч, получая желаемый продукт в виде белого твердого вещества (14,0 г, неочищенное). Продукт был взят как таковой для следующей стадии.

МС: 290,0 (M+H)⁺.

Стадия С.

Суспензию указанного в заголовке соединения со стадии В выше (14,0 г, 48,4 ммоль) в 70% H₂SO₄ (50,0 мл) нагревали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь медленно выливали в 200 мл холодной воды (0°C). Затем реакционную смесь доводили до щелочного pH путем добавления 50% водн. NaOH. Затем соединение экстрагировали EtOAc (6 $\times$ 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и фильтровали, затем растворитель концентрировали, получая желаемый продукт в виде твердого вещества светло-желтого цвета (6 г, 67%).

МС: 186,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ =8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

Стадия D.

К суспензии указанного в заголовке соединения со стадии С выше (5,0 г, 27,02 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) при 0°C добавляли трет-бутилнитрит (4,8 мл, 40,54 ммоль) в течение 10 мин с помощью шприца. Затем порциями добавляли бромид меди (II) (9,0 г, 40,54 ммоль). Через 30 мин при 0°C реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 2,5 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель упаривали и разбавляли водой (200 мл) и 5% MeOH/ДХМ (3 $\times$ 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (6,5 г). Продукт был взят как таковой для следующей стадии.

МС: 250,9 (M+H)⁺.

Стадия Е.

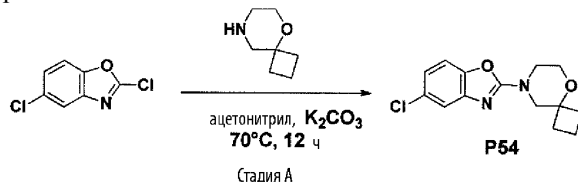
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии D выше (6,5 г, 26,09 ммоль) в сухом ДХМ (100 мл) добавляли триэтиламин (11,2 мл, 81,5 ммоль) и морфолин (2,8 мл, 28,13 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (20/80⇒80/20), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (4,7 г, 71%).

МС: 256,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,60-3,61 (m, 4H).

Препаративный пример 54.

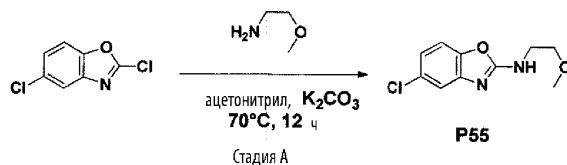


К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (0,25 г, 0,0013 моль) в ацетонитриле (15 мл) прибавляли K₂CO₃ (0,538 г, 0,0039 моль) и 5-окса-8-азаспиро[3,5]нонан (0,178 г, 0,0014 моль). После этого реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции согласно ТСХ, к реакционной смеси добавляли ДХМ и воду (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,30 г, 80,21%) в виде белого твердого вещества.

МС: 279,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,44 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,06 (dd, J=2,00, 8,40 Гц, 1H), 3,64-3,65 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,54-3,55 (m, 2H), 1,96-1,97 (m, 4H), 1,71-1,74 (m, 2H).

Препаративный пример 55.

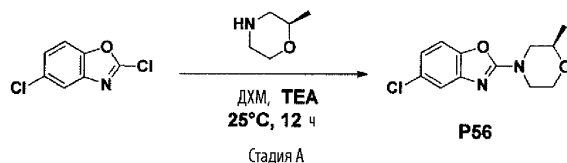


К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (0,60 г, 0,0032 моль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли K₂CO₃ (1,32 г, 0,0096 моль) и 2-метоксиэтан-1-амин (0,266 г, 0,0035 моль). После этого реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции с помощью ТСХ к реакционной смеси добавляли ДХМ и воду (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,41 г, 56,24%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

МС: 226,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,26 (s, 1H), 7,35 (d, J=11,20 Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,80 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=2,80, 11,20 Гц, 1H), 3,48 (d, J=7,20 Гц, 4H), 3,27 (s, 3H).

Препаративный пример 56.

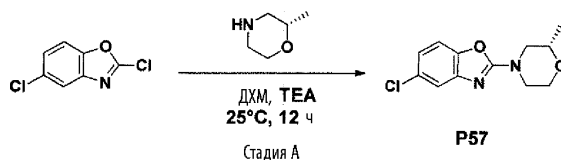


К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (0,719 г, 0,0038 моль) в ДХМ (15 мл) прибавляли TEA (2,67 мл, 0,0191 моль) и (2R)-2-метилморфолин (0,5 г, 0,00494 моль) и перемешивали в течение 12 ч при 25°C. После завершения реакции согласно ТСХ к реакционной смеси добавляли ДХМ и воду (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,6 г, 45,4%) в виде белого твердого вещества.

МС: 253,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,43 (d, J=11,20 Гц, 1H), 7,35 (d, J=2,40 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=2,80, 11,20 Гц, 1H), 3,89-3,90 (m, 3H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,17-3,18 (m, 1H), 2,86-2,89 (m, 1H), 1,15 (d, J=8,40 Гц, 3H).

Препаративный пример 57.



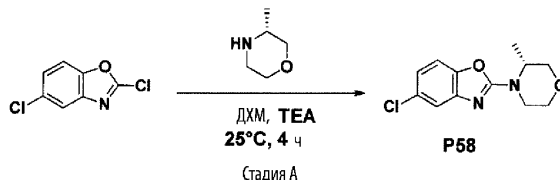
К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (0,360 г, 0,0019 моль) в ДХМ (15 мл) до-

бавляли TEA (1,33 мл, 0,0095 моль) и (2S)-2-метилморфолин (0,25 г, 0,00247 моль) и перемешивали в течение 12 ч при 25°C. После завершения реакции согласно ТСХ к реакционной смеси добавляли ДХМ и воду (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя 20-25% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,3 г, 45,5%).

МС: 253,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,43 (d, J=8,48 Гц, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,05 (dd, J=2,08, 8,46 Гц, 1H), 3,90-3,90 (m, 3H), 3,61-3,62 (m, 2H), 3,24-3,25 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,20 Гц, 3H).

Препаративный пример 58.



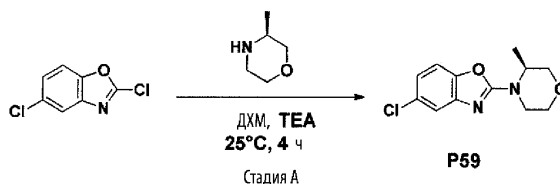
К раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (1,20 г, 6,38 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) при 0°C прибавляли (3R)-3-метилморфолин (0,775 г, 7,65 ммоль) и Et₃N (1,94 г, 19,10 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл×2). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении.

Неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя 10-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 59,9%).

МС: 252,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,43 (d, J=11,20 Гц, 1H), 7,35 (d, J=2,80 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=2,80, 11,40 Гц, 1H), 4,17-4,19 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 3H), 3,42-3,43 (m, 5H), 1,30 (d, J=9,20 Гц, 3H).

Препаративный пример 59.



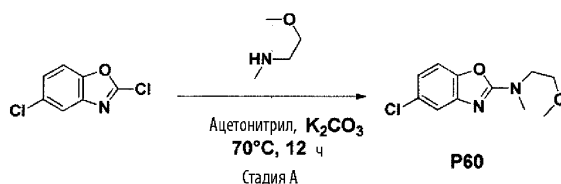
К раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (1,20 г, 6,38 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) при 0°C прибавляли (3S)-3-метилморфолин (0,775 г, 7,65 ммоль) и Et₃N (1,94 г, 19,10 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживали по ТСХ) реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл×2). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении.

Неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя 10-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 49,6%).

МС: 252,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,43 (d, J=11,20 Гц, 1H), 7,35 (d, J=2,80 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=2,80, 11,20 Гц, 1H), 4,17-4,19 (m, 1H), 3,73-3,75 (m, 4H), 3,46-3,47 (m, 2H), 1,30 (d, J=9,20 Гц, 3H).

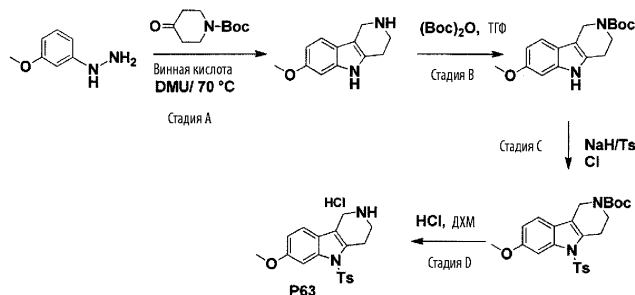
Препаративный пример 60.



К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (0,5 г, 0,00265 моль) в ацетонитриле (10 мл) прибавляли K₂CO₃ (1,1 г, 0,00797 моль) и 2-метокси-N-метилэтан-1-амин (0,284 г, 0,00319 моль). После этого реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции согласно ТСХ к реакционной смеси добавляли ДХМ и воду (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,61 г, 95%) в виде жидкости коричневого цвета.

МС: 241,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 63.



Стадия А.

К раствору (3-метоксифенил)гидразина гидрохлорида (10 г, 57,4 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (11,3 г, 57,4 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли винную кислоту. Добавляли диметилмочевину (30:70, 10 г) и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде и подщелачивали до pH 14 раствором NaOH (30%), и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель упаривали при пониженном давлении, получая 7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол в виде смолы бледно-желтого цвета (2,5 г, 21%). Неочищенный продукт брали как таковой для следующей стадии. МС: 203,0 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (600 мг, 2,9 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 25°C добавляли триэтиламин (0,8 мл, 5,8 ммоль) и Вос ангидрид (650 мг, 3 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции (отслеживали по ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием смеси гексана:EtOAc (80:20), получая трет-бутил-7-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилат в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (610 мг, 68%).

МС: 303,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=10,69 (bs, 1H), 7,25 (d, J=11,60 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,80 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=2,80, 11,60 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,67-3,68 (m, 2H), 2,73 (bs, 2H), 1,44 (s, 9H).

МС: 187,1 (M+H)⁺.

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (550 мг, 1,8 ммоль) в ТГФ (5 мл). 0°C добавляли NaH (60%, минеральное масло, 0,14 г, 3,6 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (342 мг, 1,8 ммоль) и перемешивали в течение 45 мин. После завершения реакции (отслеживали по ТСХ) реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали, и растворители упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутил-7-метокси-5-тозил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилат в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (550 мг, 66%). Продукт брали как таковой для следующей стадии.

МС: 357,0 (M+H)⁺-Boc.

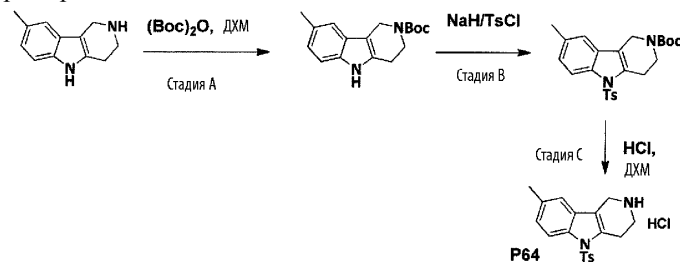
Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии С выше (550 мг, 1,204 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) при 0°C медленно добавляли HCl (г) в диоксане (2М, 5 мл) и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции (отслеживали по ТСХ) реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Его промывали диэтиловым эфиром с получением 7-метокси-5-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (350 мг, 81%).

МС: 357,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,73 (d, J=8,40 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,00 Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,40 Гц, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,90-2,97 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

Препаративный пример 64.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору 8-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (1 г, 5,37 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЕА (2,25 мл, 16,1 ммоль) и Вос-ангидрид (1,85 мл, 8,05 моль) при 0°C, затем перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции согласно ТСХ к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией с использованием ДХМ. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, концентрировали и промывали гексаном с получением указанных в заголовке соединений (1,1 г, 71%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

МС: 287,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=10,74 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,44 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,28 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,69 (t, J=5,64 Гц, 2H), 2,74 (t, J=5,28 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Стадия В.

К суспензии гидрида натрия (0,125 г, 3,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли указанное в заголовке соединение со стадии А выше (0,6 г, 2,08 ммоль) (растворенное в 20 мл ТГФ) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого по каплям добавляли тозил-хлорид (1,19 г, 6,25 ммоль) при 0°C (растворенный в 20 мл ТГФ), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции согласно ТСХ реакционную смесь гасили ледяной водой, образовавшееся твердое вещество фильтровали и промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,550 г, 57%) в виде белого твердого вещества.

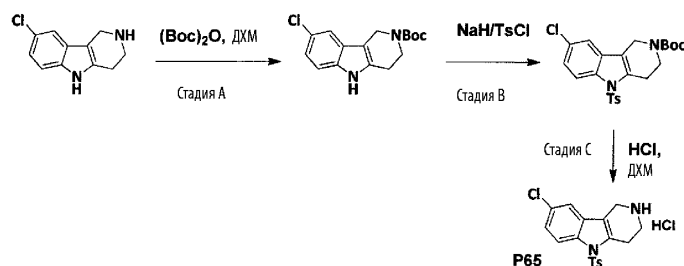
МС: 341,1 (M+H)⁺-Вос.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=7,91 (d, J=8,52 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,20 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,40 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,56 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,68 (t, J=5,60 Гц, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,29-2,30 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (0,55 г, 1,20 ммоль) в ДХМ добавляли 4М НСl (4 мл) в диоксане при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и фильтровали с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,40 г, 85,9%).

Препаративный пример 65.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору 8-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (1 г, 4,84 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЕА (2,02 мл, 14,5 ммоль) и Вос-ангидрид (1,67 мл, 7,26 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции согласно ТСХ к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией с использованием ДХМ. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, концентрировали с получением трет-бутил-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилата (1 г, 66,5%) в виде белого твердого вещества.

МС: 305,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=11,12 (bs, 1H), 7,46 (d, J=1,68 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,56 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=1,96, 8,52 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,70 (t, J=5,64 Гц, 2H), 2,77 (t, J=5,32 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия В.

К суспензии гидрида натрия (0,096 г, 2,42 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденной до 0°C, по каплям добавляли указанное в заголовке соединение со стадии А выше (0,5 г, 1,61 ммоль) (растворенное в 20 мл ТГФ) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого по каплям добавляли тозилхлорид (0,921 г, 4,83 ммоль) при 0°C (растворенный в ТГФ 20 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции согласно ТСХ реакционную смесь гасили ледяной водой с последующей экстракцией с использованием этилацетата (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя петролейный эфир в этилацетате (75:25), получая трет-бутил-8-хлор-5-(*p*-толилсульфонил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат (0,450 г, 60%) в виде белого твердого вещества.

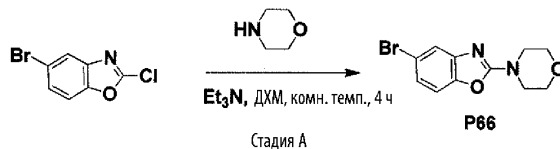
МС: 361,1 (M+H)⁺-Вос.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=8,05 (d, J=8,88 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,16 Гц, 2H), 7,64 (d, J=1,96 Гц, 1H), 7,35-7,36 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 3,68 (t, J=5,60 Гц, 2H), 3,08 (bs, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (0,45 г, 0,97 моль) в ДХМ добавляли 4М НСl (3 мл) в диоксане при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и концентрировали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,32 г, 91%). Продукт брали как таковой для следующей стадии. МС: 361,1 (М+Н)⁺.

Препаративный пример 66.

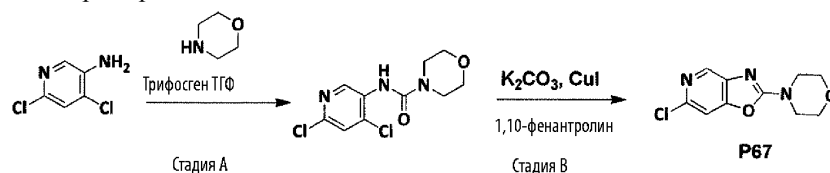


Стадия А.

К раствору 5-бром-2-хлорбензо[d]оксазола (1 г, 4,30 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли морфолин (0,56 г, 6,42 ммоль) и Et₃N (1,7 мл, 12,9 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл×2). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Его растирали с диэтиловым эфиром (100 мл), фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (5 мл) и сушили, получая указанное в заголовке соединение (0,85 г, 71%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,48 (d, J=2,40 Гц, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,58-3,59 (m, 4H).

Препаративный пример 67.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору 4,6-дихлорпиридин-3-амина (2,5 г, 15,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли трифосген (4,55 г, 15,3 моль) в ТГФ с последующим добавлением ТЕА (4,28 мл, 30,7 моль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и добавляли толуол (50 мл) и морфолин (1,34 г, 15,3 ммоль) и нагревали до 110°C в течение 12 ч. После проверки ТСХ неочищенный продукт концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя петролейный эфир: этилацетат (20:80), получая N-(4,6-дихлор-3-пиридил)морфолин-4-карбоксамид (3,0 г, 70,1%) в виде белого твердого вещества.

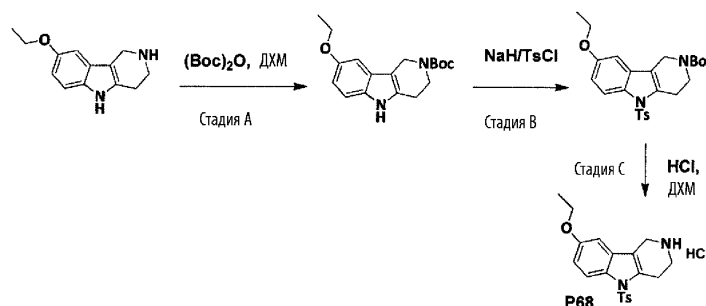
МС: 276,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55 (s, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H), 3,57-3,58 (m, 4H), 3,40-3,42 (m, 4H).

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (3,0 г, 10,8 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (10,5 г, 32,4 моль), 1,10-фенантролин (0,972 г, 5,40 моль) и иодид меди (1,03 г, 5,40 моль), затем нагревали до 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ДХМ/MeOH, концентрировали, и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент EtOAc/гексана (40/60), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,150 г, неочищенное). Неочищенный продукт брали как таковой для следующей стадии. МС: 240,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 68.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору 8-этокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (1 г, 4,62 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЕА (1,97 мл, 13,87 ммоль) и Вос-ангидрид (1,5 мл, 6,93 моль) при 0°C, затем перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции согласно ТСХ к реакционной смеси добавляли воду с последующей экстракцией с использованием ДХМ. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, концентрировали и промывали гексаном с получением трет-бутил-8-этокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилата (0,8 г, 54%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

МС: 317,2 (M+H)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=10,69 (bs, 1H), 7,16 (d, J=8,68 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,66 (t, J=6,76 Гц, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,97-3,99 (m, 2H), 3,69 (t, J=5,48 Гц, 2H), 2,74 (bs, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (t, J=6,84 Гц, 3H).

Стадия В.

К суспензии гидрида натрия (0,136 г, 2,84 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли указанное в заголовке соединение со стадии А выше (0,3 г, 0,95 ммоль) (растворенное в 10 мл ТГФ) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого по каплям добавляли тозилхлорид (0,27 г, 1,42 ммоль) при 0°C (растворенный в 10 мл ТГФ), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции согласно ТСХ реакционную смесь гасили ледяной водой, образовавшееся твердое вещество фильтровали и промывали водой и сушили с получением трет-бутил-8-этокси-5-тозил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилата (0,32 г, 72%) в виде белого твердого вещества. Продукт брали как таковой для следующей стадии.

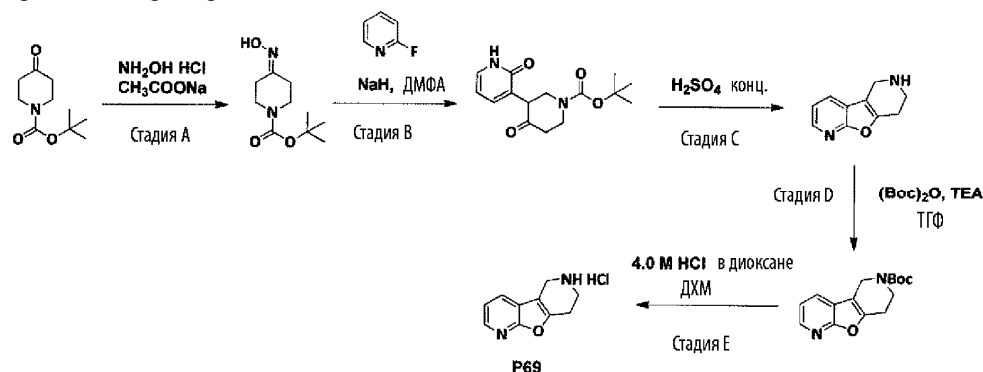
МС: 371,2 (M+H)⁺-Вос.

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (0,32 г, 0,68 ммоль) в ДХМ добавляли 4М НСl (4 мл) в диоксане при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и фильтровали с помощью диэтилового эфира, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества коричневого цвета (0,13 г, 56%). Продукт брали как таковой для следующей стадии.

МС: 371,2 (M+H)⁺.

Препаративный пример 69.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,00 г, 0,0502 моль) в этаноле (100 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (6,98 г, 0,100 моль) и CH₃COONa (8,23 г, 0,100 моль), затем нагревали до 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции согласно ЖХМС реакционную смесь концентрировали, и к неочищенному материалу добавляли воду (100 мл) с последующей экстракцией с использованием дихлорметана (250 мл). Органический слой концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью силикагелевой колонки (Biotage) с использованием 18-30% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил-4-(гидроксиимино)пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 46,4%) в виде белого твердого вещества.

МС: 159,1 (M+H)⁺-трет-бутил.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=10,45 (s, 1H), 3,33-3,36 (m, 4H), 2,42-2,44 (m, 2H), 2,20-2,22 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия В.

К суспензии гидрида натрия (0,268 г, 7,00 ммоль) в ДМФА (3 мл) указанное в заголовке соединение со стадии А выше (0,500 г, 2,33 ммоль) по каплям добавляли (растворенное в 5 мл ДМФА) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. После этого по каплям добавляли 2-фторпиридин (0,340 г, 3,50 ммоль) при 0°C (растворенный в 2 мл ДМФА), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции согласно ТСХ реакционную смесь гасили ледяной водой с последующей экстракцией с использованием этилацетата (30 мл). Органический

слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали с получением трет-бутил-4-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, неочищенный) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. Неочищенный продукт брали как таковой для следующей стадии.

МС: 293,2 (M+H)⁺.

Стадия С.

Суспензию указанного в заголовке соединения со стадии В выше (0,5 г, 1,71 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. После этого проверяли ЖХМС, которая указывала только на наличие исходного вещества, затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч в атмосфере азота. После этого проверяли ЖХМС, которая указала на наличие 80% массы продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли 10% ацетонитрила в воде (20,0 мл), и реакционную смесь подщелачивали с использованием твердого K₂CO₃, затем твердое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (250 мг, неочищенное) в виде липкого масла коричневого цвета. Продукт брали как таковой для следующей стадии.

МС: 175,1 (M+H)⁺.

Стадия D.

К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединению со стадии С выше (0,6 г, 3,15 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли ТЕА (1,32 мл, 9,46 моль) и Вос-ангидрид (0,869 мл, 3,78 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции согласно ТСХ реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (Biotage), используя 15-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением трет-бутил-7,8-дигидрофурано[2,3-b:4,5-c']дипиридин-6(5H)-карбоксилата (500 мг, 53%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

МС: 275,2 (M+H)⁺.

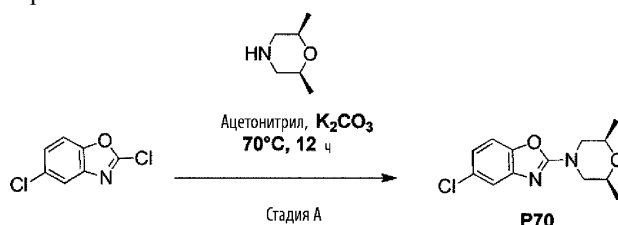
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,21-8,22 (m, 1H), 8,05-8,06 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,76 (t, J=5,60 Гц, 2H), 2,86 (t, J=5,60 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия E

К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения со стадии D выше (0,5 г, 1,67 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли 4,0 М HCl в диоксане (2 мл) при 0°C, затем перемешивали в течение 2 ч при 0°C-20°C. После завершения реакции согласно ТСХ и ЖХМС реакционную смесь концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (350 мг, количественно) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

МС: 175,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 70.



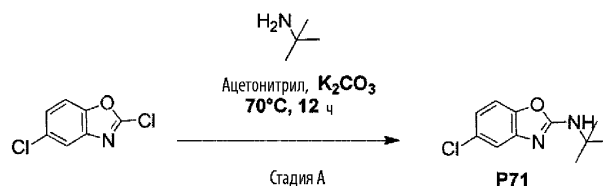
Стадия А.

К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (0,25 г, 0,0013 моль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли K₂CO₃ (0,55 г, 0,0040 моль) и (2S,6R)-2,6-диметилморфолин (0,17 г, 0,0014 моль). После этого реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции согласно ТСХ к реакционной смеси добавляли ДХМ и воду (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали до указанного в заголовке соединения (0,2 г, 56%) в виде белого твердого вещества.

МС: 267,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,43 (d, J=8,44 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,96 Гц, 1H), 7,04-7,04 (m, 1H), 3,99 (d, J=13,16 Гц, 2H), 3,66-3,67 (m, 2H), 2,82 (t, J=10,84 Гц, 2H), 1,00 (d, J=6,28 Гц, 6H).

Препаративный пример 71.



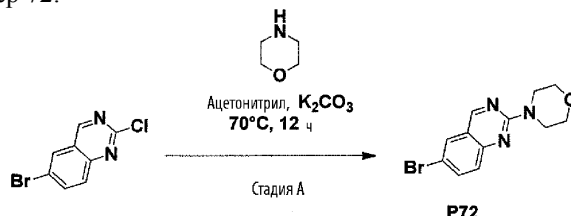
Стадия А.

К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (0,6 г, 0,0032 моль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли K_2CO_3 (1,32 г, 0,0096 моль) и трет-бутиламин (0,255 г, 0,0035 моль). После этого реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции согласно ТСХ в реакционную смесь добавляли ДХМ и воду (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,4 г, 55%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

МС: 225,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,97 (s, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 6,96-6,97 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Препаративный пример 72.

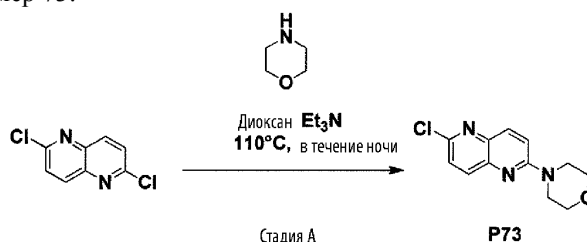


Стадия А.

К перемешиваемому раствору 6-бром-2-хлорхинолина (0,3 г, 1,234 ммоль) в ацетонитриле добавляли (10 мл) K_2CO_3 (0,34 г, 2,467 ммоль) и морфолин (0,17 г, 1,85 ммоль). После этого реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции согласно ТСХ к реакционной смеси добавляли ДХМ и воду (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,25 г, 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Продукт был взят как таковой для следующей стадии.

МС: 294,0 (M+H)⁺.

Препаративный пример 73.



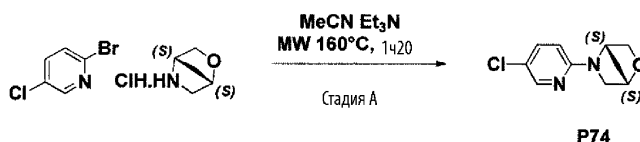
Стадия А.

К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (100 мг, 0,502 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли триэтиламин (0,210 мл, 1,507 ммоль) и морфолин (0,052 мл, 0,603 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C. Через 4 ч реакция не завершилась, поэтому добавляли триэтиламин (0,210 мл, 1,507 ммоль), и реакционную смесь дополнительно перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, а затем растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Водный слой экстрагировали дважды с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества бежевого цвета (93 мг, 74%).

МС: 250,02 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,05 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,71 (hept, J=3,3, 2,6 Гц, 8H).

Препаративный пример 74.



Стадия А.

2-Бром-5-хлорпиридин (200 мг, 1,039 ммоль) растворили в ацетонитриле (2,5 мл), к нему добавляли (1S,4S)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептангидрохлорид (211 мг, 1,559 ммоль) и триэтиламин (0,362 мл, 2,60 ммоль), и суспензию облучали в микроволновой печи до 160°C в течение 1 ч 20 мин. Затем образец экстрагировали между водой (20 мл) и дихлорметаном (20 мл). Водный слой дважды промывали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One с градиентом дихлорметан/метанол (100/0→90/10), с получением продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (57 мг, 26%).

МС: 211,03 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,06 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,57 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,80 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,76 (dd, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 3,61 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,43 (dd, J=10,1, 1,5 Гц, 1H), 3,20 (d, J=10,3 Гц, 1H), 1,90 (dd, J=9,7, 2,3 Гц, 1H), 1,87- 1,81 (m, 1H).

Препаративный пример 75.



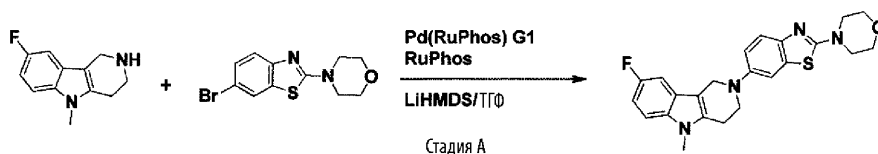
Стадия А.

2-Бром-5-хлорпиридин (200 мг, 1,039 ммоль) растворили в ацетонитриле (2,5 мл), к нему добавляли (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептангидрохлорид (211 мг, 1,559 ммоль) и триэтиламин (0,362 мл, 2,60 ммоль), и суспензию облучали в микроволновой печи до 160°C в течение 1 ч 20 мин. Затем образец экстрагировали между водой (20 мл) и дихлорметаном (20 мл). Водный слой дважды промывали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One с градиентом дихлорметан/метанол (100/0→90/10), с получением продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (51 мг, 23%).

МС: 211,04 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,06 (dd, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,63 - 6,50 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,75 (dd, J=1,6, 1,5 Гц, 1H), 3,61 (d, J=7,3, 0,9 Гц, 1H), 3,43 (dd, J=10,1, 1,6 Гц, 1H), 3,20 (d, J=10,1, 1,1 Гц, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H).

Пример 1.

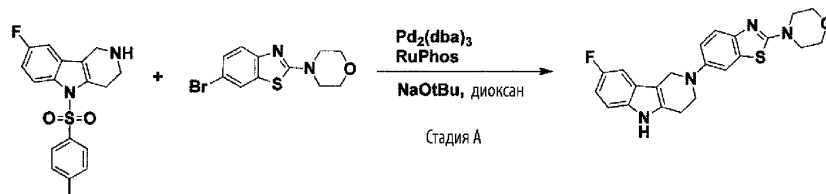


Стадия А.

К дегазированному тетрагидрофурану (5 мл) добавляли аддукт хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия (II)-метил-трет-бутилового эфира (PdRuPhos G1) (0,017 г, 0,024 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPho) (0,011 г, 0,024 ммоль), указанное в заголовке соединения из препаративного примера 2 (0,05 г, 0,024 ммоль) и коммерчески доступный 4-(6-бромбензо[d]тиазол-2-ил)морфолин (0,073 г, 0,029 ммоль). Затем добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (LiHMDS) в тетрагидрофуране (1 мл, 1 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворяли в дихлорметане (100 мл). Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент этилацетата/н-гептана (80/20→100/0), с получением указанного в заголовке соединения (0,070 г, 69%).

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (dd, J=8,8, 4,2 Гц, 1H), 7,14 (td, J=8,6, 2,4 Гц, 2H), 6,94 (td, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 4H), 3,70 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,92 (t, J=5,7 Гц, 2H).

Пример 2.



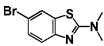
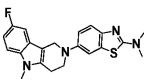
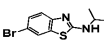
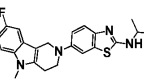
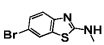
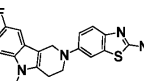
Стадия А.

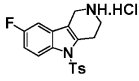
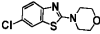
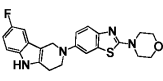
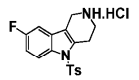
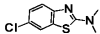
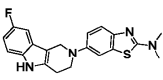
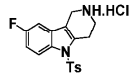
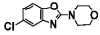
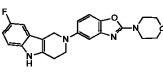
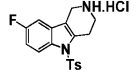
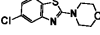
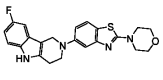
К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения препаративного примера 1 (0,150 г, 1 экв.) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) добавляли коммерчески доступный 4-(6-бромбензо[d]тиазол-2-ил)морфолин (1 экв.), трет-бутоксид натрия (3 экв.), и смесь дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N₂. К этой реакционной смеси добавляли Pd₂(dba)₃ (0,05 экв.) и Ru-Phos (0,1 экв.), и смесь нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией или препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 6, как указано в табл. 2.

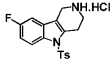
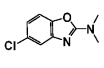
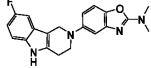
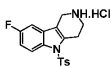
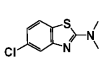
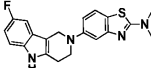
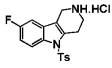
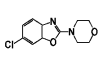
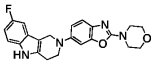
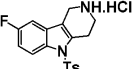
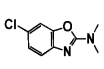
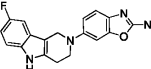
Примеры с 3 по 96е.

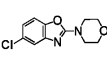
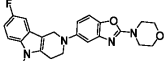
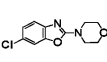
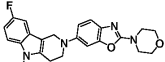
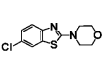
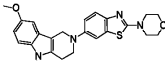
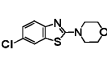
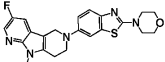
Следуя методикам реакции кросс-сочетания с палладием, как описано в примерах 1 и 2, за исключением использования трициклических амина- и бром-/хлорпроизводных, указанных в таблице ниже, были получены следующие соединения. Примеры 71 и 72 были получены в соответствии с методиками, описанными в препаративных примерах 42 и 43, соответственно, с последующим снятием защиты, описанным в примере 97.

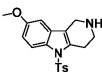
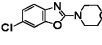
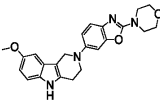
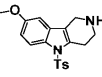
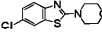
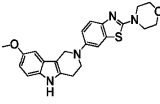
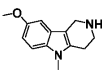
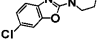
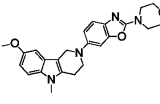
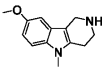
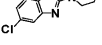
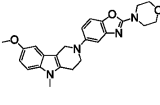
Таблица 2

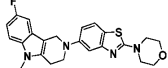
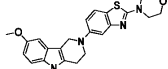
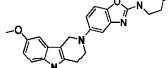
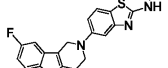
Пример	Трициклическое аминопроизводное	Бром- или хлорпроизводное	Продукт	1. Выход 2. ¹ H-ЯМР 3. МН ⁺ (ИЭР) 4. Методика синтеза
3				1. 63% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ = 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 3H), 6,93 (td, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 4,47 – 4,20 (m, 2H), 3,68 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,19 (s, 6H), 2,92 (dq, J = 5,3, 2,9, 1,7 Гц, 2H). 4. Пример 1
4				1. 49% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 7,59 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 9,3, 2,1 Гц, 2H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,92 (td, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,05 – 3,80 (m, 1H), 3,63 (d, J = 4,3 Гц, 5H), 2,99 – 2,79 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,5 Гц, 6H). 4. Пример 1
5				1. 33% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ = 7,51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,15 (ddd, J = 12,9, 9,1, 2,5 Гц, 2H), 6,96 (td, J = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,41 (t, J = 1,7 Гц, 2H), 3,72 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,94 (dd, J = 6,5, 4,7 Гц, 2H). 4. Пример 1

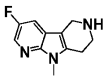
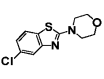
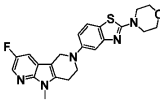
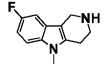
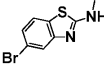
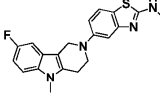
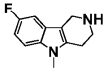
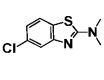
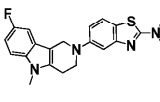
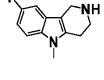
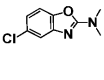
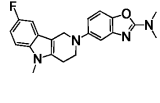
6				1. 20% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,96 (s, 1H), 7,51-7,51 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,88-6,88 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,20 Гц, 4H), 3,63 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 3,48 (t, J = 4,80 Гц, 4H), 2,90 (s, 2H). 3. 410,5 4. Пример 2
7				1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,07-7,09 (m, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,90 (s, 2H). 3. 367,5 4. Пример 2
8				1. 24% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,29-7,23 (m, 3H), 7,04 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 4H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,56 (t, J = 9,2 Гц, 4H), 2,88-2,87 (m, 2H). 3. 393,4 4. Пример 2
9				1. 20% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 3,52 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74-3,68 (m, 6H), 3,51 (t, J = 4,80 Гц, 4H), 2,88 (t, J = 4,80 Гц, 2H). 3. 409,5 4. Пример 2

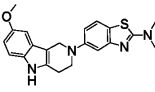
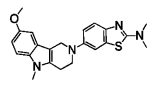
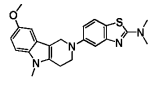
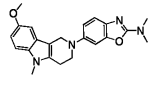
10				1. 12% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 3,52 (t, J = 8,92 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,61 (t, J = 4,72 Гц, 2H), 3,10 (d, J = 1,24 Гц, 6H), 2,88 (s, 2H). 3. 351,4 4. Пример 2
11				1. 32% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 3,52 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,44 Гц, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,89 (d, J = 5,00 Гц, 2H). 3. 367,5 4. Пример 2
12				1. 27% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,96 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 2,08, 8,58 Гц, 1H), 3,52 (t, J = 2,32 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,12 (t, J = 5,00 Гц, 4H), 3,62 (t, J = 5,52 Гц, 2H), 3,53 (t, J = 4,52 Гц, 4H), 2,89 (t, J = 5,16 Гц, 2H). 3. 393,4 4. Пример 2
13				1. 28% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,28-7,11 (m, 4H), 6,92-6,84 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,12 (d, J = 2,00 Гц, 6H), 2,88 (s, 2H). 3. 351,4 4. Пример 2

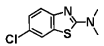
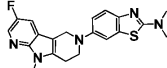
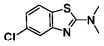
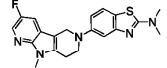
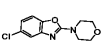
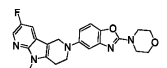
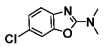
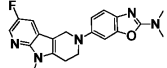
14				1. 22% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,42-7,39 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,72-3,71 (m, 4H), 3,67-3,64 (m, 5H), 3,57-3,57 (m, 4H), 2,90-2,98 (m, 2H). 3. 407,5 4. Пример 2
15				1. 30% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,42-7,39 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,72-3,64 (m, 9H), 3,53-3,50 (m, 4H), 2,91-2,89 (m, 2H). 3. 407,5 4. Пример 2
16				1. 33% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,73 (m, 4H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,49-3,48 (m, 4H), 2,91-2,89 (m, 2H). 3. 435,6 4. Пример 2
17				1. 18% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 7H), 3,64-3,61 (m, 5H), 3,04-3,02 (m, 4H), 2,89-2,87 (m, 2H). 3. 424,5 4. Пример 2

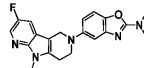
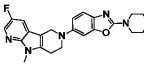
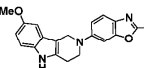
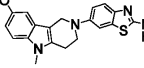
18				1. 45% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,20-7,16 (m, 3H), 7,00-7,00 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,61 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 3,54-3,51 (m, 4H), 2,86-2,88 (m, 2H). 3. 405,5 4. Пример 2
19				1. 38% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,20 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,73-3,77 (m, 7H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,88 (s, 2H). 3. 421,5 4. Пример 2
20				1. 13% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,28 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 6,71-6,74 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 4H), 2,86-2,87 (m, 2H). 3. 419,0 4. Пример 2
21				1. 15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,24-7,29 (m, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,71-6,79 (m, 2H), 4,32 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (bs, 4H), 3,64 (bs, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (bs, 4H), 2,86 (bs, 2H). 3. 419,0 4. Пример 2

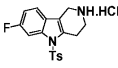
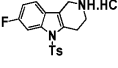
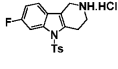
22				1. 24% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,58 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,18 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 4,39 (bs, 2H), 3,71-3,73 (m, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,49-3,51 (m, 4H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 422,8 4. Пример 2
23				1. 13% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,65 (bs, 1H), 7,58 (d, J = 8,84 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,68 Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,64 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,76 Гц, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68-3,77 (m, 6H), 3,50 (bs, 4H), 2,86 (bs, 2H). 3. 420,8 4. Пример 2
24				1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,65 (bs, 1H), 7,26 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 4H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 2,84-2,86 (m, 2H). 3. 405,2 4. Пример 2
25				1. 42% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ = 7,46 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 9,5, 2,5 Гц, 1H), 6,93 (ddd, J = 18,8, 8,9, 2,6 Гц, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,97 (dd, J = 13,1, 6,6 Гц, 1H), 3,77 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,94 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 1,35 (d, J = 6,5 Гц, 6H). 4. Пример 1

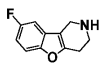
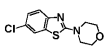
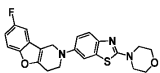
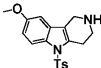
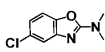
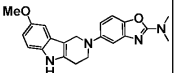
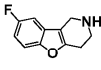
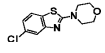
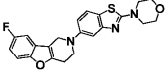
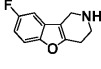
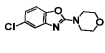
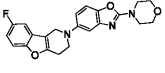
26				1. 13% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,16 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 4,40 (bs, 2H), 3,68-3,76 (m, 9H), 3,50-3,51 (m, 4H), 2,93-2,95 (m, 2H). 3. 424,0 4. Пример 2
27				1. 40% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ = 7,48 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 9,5, 2,5 Гц, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,47 (t, J = 1,6 Гц, 2H), 3,78 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,95 (tt, J = 5,7, 1,8 Гц, 2H). 4. Пример 1
28				1. 39% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,52-7,55 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,04 Гц, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 4,38 (bs, 2H), 3,72-3,73 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 2,89 (bs, 2H). 3. 381,2 4. Пример 2
29				1. 17% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,38-7,42 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,62-3,64 (m, 5H), 3,10 (s, 6H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 365,0 4. Пример 2

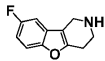
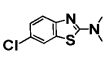
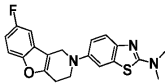
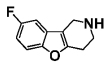
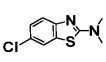
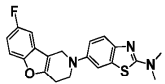
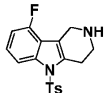
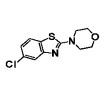
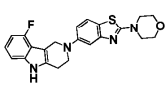
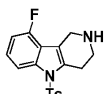
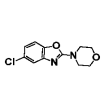
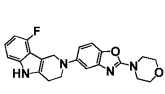
30				1. 15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,65 (bs, 1H), 7,54 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 2,00, 8,60 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 2,40, 8,60 Гц, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66-3,69 (m, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,84-2,86 (m, 2H). 3. 379,0 4. Пример 2
31				1. 27% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,49 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,03 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 4,32 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60-3,64 (m, 5H), 3,10 (s, 6H), 2,87-2,90 (m, 2H). 3. 393,0 4. Пример 2
32				1. 21% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,53 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 4,38 (bs, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 2,87 (bs, 2H). 3. 393,0 4. Пример 2
33				1. 28% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,28 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,92 (dd, J = 2,40, 8,60 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 2,80, 8,60 Гц, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,08 (s, 6H), 2,86-2,89 (m, 2H). 3. 377,2 4. Пример 2

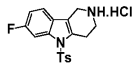
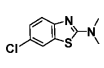
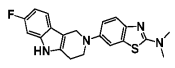
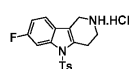
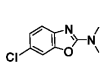
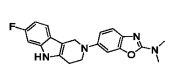
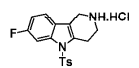
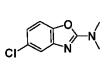
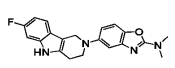
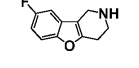
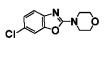
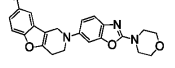
34				1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,16 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 2,60, 9,58 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 2,32, 8,82 Гц, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,96 (bs, 2H). 3. 382,3 4. Пример 2
35				1. 27% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,16 (d, J = 1,72 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 2,52, 9,60 Гц, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,16 (d, J = 1,96 Гц, 1H), 6,89 (dd, J = 1,96, 8,58 Гц, 1H), 4,40 (bs, 2H), 3,75-3,76 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 2,94-2,96 (m, 2H). 3. 382,0 4. Пример 2
36				1. 13% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,15-8,16 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 2,72, 9,54 Гц, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,05 (d, J = 2,32 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 2,40, 8,76 Гц, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,67-3,73 (m, 9H), 3,55-3,57 (m, 4H), 2,94-2,97 (m, 2H). 3. 408,0 4. Пример 2
37				1. 22% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,16 (bs, 1H), 7,82 (dd, J = 2,80, 9,40 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 6,92 (dd, J = 2,00, 8,60 Гц, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,95-2,97 (m, 2H). 3. 366,0 4. Пример 2

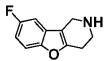
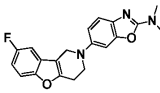
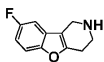
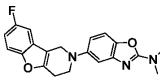
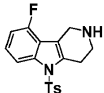
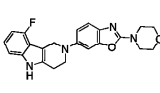
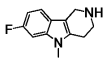
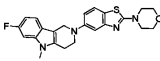
38				1. 19% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,15-8,16 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 2,80, 9,60 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 2,80, 8,60 Гц, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,94-2,97 (m, 2H). 3. 366,0 4. Пример 2
39				1. 13% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,15-8,16 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 2,40, 9,60 Гц, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 2,00, 8,60 Гц, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,66-3,73 (m, 9H), 3,51-3,54 (m, 4H), 2,95-2,97 (m, 2H). 3. 408,0 4. Пример 2
40				1. 12% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,66 (bs, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,00 (d, J = 2,28 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,48 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 2,40, 8,68 Гц, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,86 (bs, 2H). 3. 363,2 4. Пример 2
41				1. 15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ = 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 0,6 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,44 (t, J = 1,6 Гц, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,71 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,93 (td, J = 5,6, 2,7 Гц, 3H). 4. Пример 1

42				1. 11% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,46-7,50 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 2,40, 8,60 Гц, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,61-3,65 (m, 5H), 3,10 (s, 6H), 2,88-2,89 (m, 2H). 3. 365,2 4. Пример 2
43				1. 14% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,96 (bs, 1H), 7,37-7,51 (m, 3H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,84-6,83 (m, 1H), 4,35 (bs, 2H), 3,73 (bs, 4H), 3,61 (bs, 2H), 3,48 (bs, 4H), 2,89 (bs, 2H). 3. 409,0 4. Пример 2
44.				1. 19% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,81-6,97 (m, 2H), 4,33 (bs, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 2,87-2,88 (m, 2H). 3. 393,2 4. Пример 2
45				1. 15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (bs, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,77-6,85 (m, 2H), 4,33 (bs, 2H), 3,72 (bs, 4H), 3,56-3,61 (m, 6H), 2,86 (bs, 2H). 3. 393,2 4. Пример 2. Пример 45 также может быть получен по методике, описанной в препаративном примере 33 и примере 97.

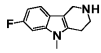
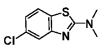
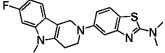
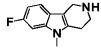
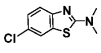
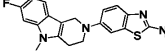
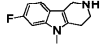
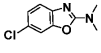
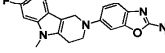
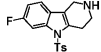
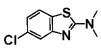
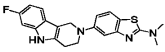
46				1. 23% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,53-7,57 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 4,32 (bs, 2H), 3,67-3,74 (m, 6H), 3,47-3,50 (m, 4H), 2,93-2,96 (m, 2H). 3. 410,0 4. Пример 2
47				1. 15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,64 (bs, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,66-6,74 (m, 2H), 4,31 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,84-2,86 (m, 2H). 3. 363,3 4. Пример 2
48				1. 12% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,61 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,72-3,76 (m, 6H), 3,50-3,52 (m, 4H), 2,91-2,93 (m, 2H). 3. 410,0 4. Пример 2
49				1. 10% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,54-7,57 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,66-3,73 (m, 6H), 3,56-3,58 (m, 4H), 2,91-2,93 (m, 2H). 3. 394,2 4. Пример 2

50				1. 23% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,54-7,58 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 7,09-7,10 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 2,40, 9,00 Гц, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,93-2,95 (m, 2H). 3. 368,0 4. Пример 2
51				1. 5% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,54-7,57 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 2,80, 9,00 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 4,30 (bs, 2H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,93-2,94 (m, 2H). 3. 368,0 4. Пример 2
52				1. 14% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,19 (bs, 1H), 7,60 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,13-7,14 (m, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 6,71-6,76 (m, 1H), 4,50 (bs, 2H), 3,70-3,73 (m, 6H), 3,51-3,52 (m, 4H), 2,89-2,88 (m, 2H). 3. 409,0 4. Пример 2
53				1. 8% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,17 (bs, 1H), 7,27 (d, J = 8,76 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 6,70-6,78 (m, 2H), 4,44 (bs, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 3,61-3,63 (m, 2H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,86-2,88 (m, 2H). 3. 393,0 4. Пример 2

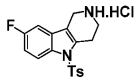
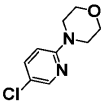
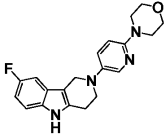
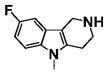
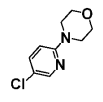
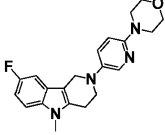
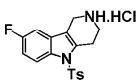
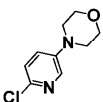
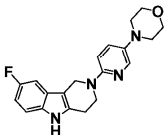
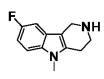
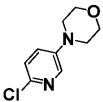
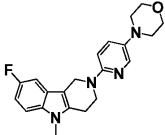
54				1. 23% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,96 (bs, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,81-6,86 (m, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,59-3,60 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 367,0 4. Пример 2
55				1. 20% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,59 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,86 (t, J = 5,20 Гц, 2H). 3. 351,1 4. Пример 2
56				1. 27% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,59 (bs, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,85-2,87 (m, 2H). 3. 351,0 4. Пример 2
57				1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 4,32 (bs, 2H), 3,60 (bs, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,85-2,87 (m, 2H). 3. 351,0 4. Пример 2

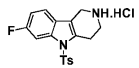
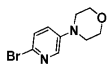
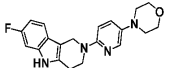
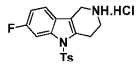
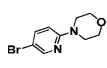
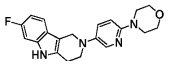
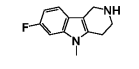
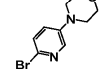
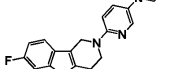
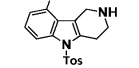
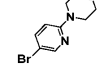
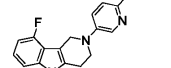
58				1. 7% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,54-7,58 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 2,80, 8,80 Гц, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 2,00, 8,60 Гц, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,66-3,73 (m, 6H), 3,52-3,55 (m, 4H), 2,90-2,93 (m, 2H). 3. 394,0 4. Пример 2
59				1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,54-7,58 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 2,00, 8,40 Гц, 1H), 4,29 (bs, 2H), 3,64-3,67 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,92-2,93 (m, 2H). 3. 352,0 4. Пример 2
60				1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,54-7,57 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 1,60, 8,60 Гц, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 6,73-6,75 (m, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,92-2,93 (m, 2H). 3. 352,0 4. Пример 2
61				1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,96 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 9,20 Гц, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,20 Гц, 4H), 3,63 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 3,48 (t, J = 4,80 Гц, 4H), 2,90 (s, 2H). 3. 423,2 4. Пример 2

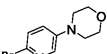
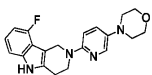
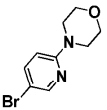
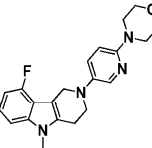
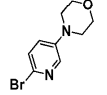
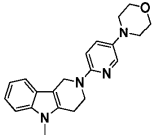
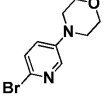
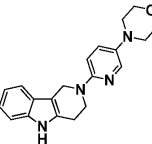
62				1. 23% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 7,47-7,50 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,72 (t, <i>J</i> = 5,20 Гц, 4H), 3,65 (t, <i>J</i> = 5,60 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (t, <i>J</i> = 4,40 Гц, 4H), 2,89 (t, <i>J</i> = 5,60 Гц, 2H). 3. 407,2 4. Пример 2
63				1. 35% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 4,39 (bs, 2H), 3,68-3,72 (m, 6H), 3,51-3,52 (m, 4H), 2,86 (bs, 2H). 3. 409,0 4. Пример 2
64				1. 21% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 7,51 (d, <i>J</i> = 2,40 Гц, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,40 Гц, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,83-6,69 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,72 (t, <i>J</i> = 5,20 Гц, 4H), 3,65 (t, <i>J</i> = 5,60 Гц, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,47 (t, <i>J</i> = 4,80 Гц, 4H), 2,90 (s, 2H). 3. 423,3 4. Пример 2
65				1. 40% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 7,47-7,51 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,40 Гц, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,64-3,66 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,80-2,88 (m, 2H). 3. 407,2 4. Пример 2

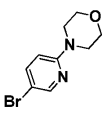
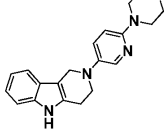
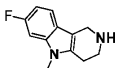
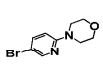
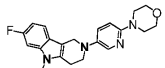
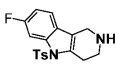
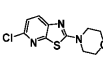
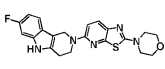
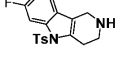
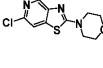
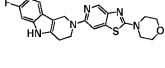
66				1. 24% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,50-7,55 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 4,40 (bs, 2H), 3,71-3,72 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 2,88 (bs, 2H). 3. 381,2 4. Пример 2
67				1. 23% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,46-7,50 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,64-3,65 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 2,88-2,91 (m, 2H). 3. 381,2 4. Пример 2
68				1. 34% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,46-7,50 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,16 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,52 Гц, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 4,33 (bs, 2H), 3,62-3,64 (m, 5H), 3,09 (s, 6H), 2,88-2,90 (m, 2H). 3. 365,1 4. Пример 2
69				1. 10% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,96 (bs, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,60 Гц, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 4,38 (bs, 2H), 3,66-3,69 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,87 (bs, 2H). 3. 367,2 4. Пример 2

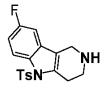
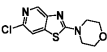
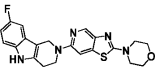
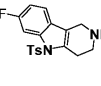
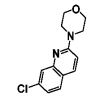
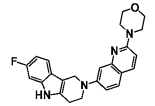
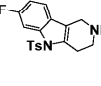
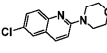
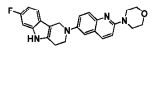
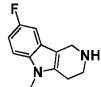
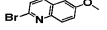
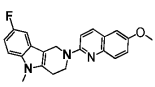
70				1. 1,15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,02 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,56 Гц, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,80-3,82 (m, 2H), 3,68-3,70 (m, 4H), 3,37-3,40 (m, 4H), 2,90 (t, J = 4,72 Гц, 2H). 3. 392,17 4. Пример 2
71				1. 27% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,98 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (t, 4H), 3,67 (t, 2H), 3,55 (t, 4H), 2,91 (t, 2H). 3. 410,15.
72				1. 34% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,98 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,27 (dt, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (td, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,73 (t, 4H), 3,48 (t, 4H), 2,89 (t, 2H). 3. 410,16.
73				1. 17% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,99 (bs, 1H), 8,23 (d, J = 2,68 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,68 Гц, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,82-6,82 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,64-3,66 (m, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,90 (bs, 2H). 3. 410,1. 4. Пример 2

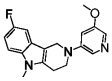
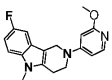
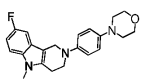
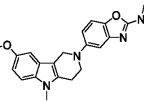
74				1. 25% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95 (bs, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 6,79-6,87 (m, 2H), 4,24-4,26 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 4H), 3,52-3,54 (m, 2H), 3,29-3,36 (m, 4H), 2,50-2,52 (m, 2H). 3. 353,0 4. Пример 2
75				1. 19% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,86-7,87 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 2,40, 10,00 Гц, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 4,31 (bs, 2H), 3,58-3,73 (m, 9H), 3,36-3,43 (m, 4H), 2,90 (bs, 2H). 3. 367,0 4. Пример 2
76				1. 11% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 7,34 (d, J = 9,08 Гц, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,88 Гц, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,86-3,89 (m, 2H), 3,73 (bs, 4H), 2,98 (bs, 4H), 2,85 (bs, 2H). 3. 353,0 4. Пример 2
77				1. 12% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,87 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 4,57 (bs, 2H), 3,91-3,94 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,96-2,98 (m, 4H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 367,0 4. Пример 2

78				1. 29% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 3,12 (d, J = 12,40 Гц, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,89 (t, J = 7,60 Гц, 2H), 3,73 (t, J = 6,00 Гц, 4H), 2,97 (t, J = 6,00 Гц, 4H). 3. 353,2 4. Пример 2
79				1. 25% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,80 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 1H), 6,79-6,85 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,20 Гц, 4H), 3,51 (t, J = 5,20 Гц, 2H), 3,28 (t, J = 4,80 Гц, 4H), 2,84 (s, 2H). 3. 353,2 4. Пример 2
80				1. 27% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,87 (d, J = 2,64 Гц, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,08 Гц, 1H), 6,83-6,83 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90-3,91 (m, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 2,96-2,97 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 1,08-1,10 (m, 2H). 3. 367,1 4. Пример 2
81				1. 23% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,18 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43-7,43 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,08 Гц, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,69-3,70 (m, 4H), 3,51-3,53 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 4H), 2,85-2,86 (m, 2H). 3. 353,2 4. Пример 2

82				1. 27% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 11,16 (bs, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,68 Гц, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,92 Гц, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,69-6,71 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 5,12 Гц, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 2,97-2,98 (m, 4H), 2,85 (bs, 2H). 3. 353,2 4. Пример 2
83				1. 26% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 7,99 (d, <i>J</i> = 2,80 Гц, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 2,96, 9,16 Гц, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,24 Гц, 1H), 7,05-7,06 (m, 1H), 6,75-6,76 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,69-3,70 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,56-3,57 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 4H), 2,88 (bs, 2H). 3. 367,2 4. Пример 2
84				1. 23% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 7,85 (d, <i>J</i> = 2,80 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1H), 7,30-7,31 (m, 1H), 7,06-7,06 (m, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,89-3,90 (m, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 2,94-2,95 (m, 4H), 2,85-2,86 (m, 2H). 3. 349,1 4. Пример 2
85				1. 24% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 10,84 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,92 Гц, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,68 Гц, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,92 Гц, 1H), 6,93-6,95 (m, 3H), 3,91 (t, <i>J</i> = 5,56 Гц, 2H), 3,72-3,73 (m, 4H), 2,96-2,97 (m, 4H), 2,84-2,85 (m, 2H). 3. 335,1 4. Пример 2

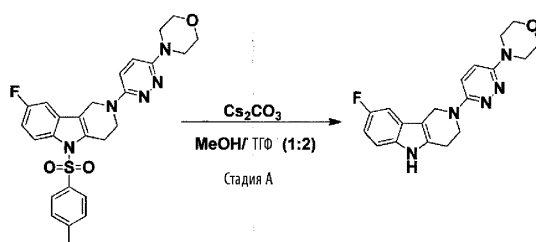
86				1. 53% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,72 Гц, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 6,80-6,81 (m, 1H), 4,28-0,00 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 4H), 3,53-3,54 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 335,2 4. Пример 2
87				1. 23% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,01 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,12 (t, J = 4,40 Гц, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 3,29 (t, J = 4,40 Гц, 4H), 2,87 (s, 2H). 3. 367,3 4. Пример 2
88				1. 17% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,00 (bs, 1H), 7,69 (d, J = 8,88 Гц, 1H), 7,47 (t, J = 5,88 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,12 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 8,52 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95-3,96 (m, 2H), 3,72 (d, J = 4,08 Гц, 4H), 3,48 (d, J = 3,96 Гц, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 410,1 4. Пример 2
89				1. 15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,98 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,42-7,43 (m, 2H), 7,06-7,07 (m, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (bs, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,51 (bs, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 410,1 4. Пример 2

90				1. 21% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,96 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,98 (bs, 2H), 3,71 (bs, 4H), 3,50 (bs, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 410,1 4. Пример 2
91				1. 15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,98 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,96 Гц, 1H), 7,51-7,52 (m, 2H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,96 Гц, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,77-3,79 (m, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,59-3,60 (m, 4H), 2,90 (bs, 2H). 3. 403,2 4. Пример 2
92				1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,99 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,12 Гц, 1H), 7,45-7,47 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9,12 Гц, 1H), 7,08-7,08 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,68-3,70 (m, 6H), 3,54-3,56 (m, 4H), 2,92 (bs, 2H). 3. 403,2 4. Пример 2
93				1. 78% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,42 – 8,33 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,50 – 4,30 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,24 – 3,07 (m, 2H). 4. Пример 1

94				1. 47% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,12 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 9,5, 2,5 Гц, 1H), 6,97 (td, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 4,47 (t, J = 1,6 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,00 – 2,93 (m, 2H). 4. Пример 1
95				1. 58% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,04 – 7,85 (m, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 1H), 6,96 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,22 – 3,99 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 3,10 – 2,97 (m, 2H). 4. Пример 1
96				1. 83% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 7,58 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,57 – 7,52 (m, 0H), 7,46 (dt, J = 7,5, 3,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,99 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,80 (d, J = 5,6 Гц, 4H), 3,66 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 3,27 (d, J = 5,6 Гц, 4H), 3,20 (s, 2H). 4. Пример 1
96a				1. 15% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 7,28 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 2,40, 16,40 Гц, 2H), 6,71–6,71 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 2,85–2,85 (m, 2H). 3,377,1 4. Пример 2

96b				1. 22% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22-8,23 (m, 1H), 8,06-8,06 (m, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,72 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 2,36 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 2,48, 8,74 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,67-3,69 (m, 6H), 3,55-3,56 (m, 4H), 2,96 (bs, 2H). 3. 377,2 4. Пример 2
96c				1. 29% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,00 (bs, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,80 Гц, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 10H), 2,93-2,94 (m, 2H). 3. 404,0 4. Пример 2
96d				1. 66% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,60 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,22 (ddd, J = 16,3, 9,1, 3,4 Гц, 2H), 6,99 (td, J = 9,1, 2,6 Гц, 2H), 4,54 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 3,87 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,00 (d, J = 5,6 Гц, 1H). 4. Пример 1
96e				1. 62% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 8,9, 4,4 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 9,8, 2,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,92 (td, J = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,97 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,89 (t, J = 5,6 Гц, 2H). 4. Пример 1

Пример 97.



Указанное в заголовке соединение из препаративного примера 33 (0,072 г, 0,142 ммоль) и карбонат цезия (0,107 г, 0,328 ммоль) помещали в микроволновую пробирку, а затем добавляли MeOH (1,5 мл) и ТГФ (3 мл). Реакционную смесь облучали в микроволновой печи до 110°C в течение 30 мин, а затем давали остыть до комнатной температуры. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One с градиентом н-гептана/этилацетата (80/20 → 0/100), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,027 г, 53%).

МС: 354,2 (M+H)⁺.

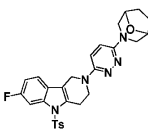
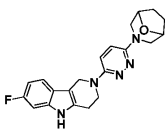
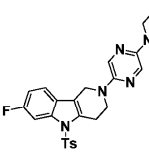
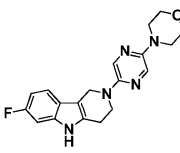
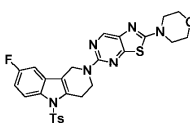
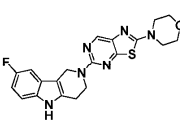
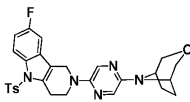
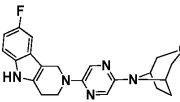
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 6,85 (td, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,91 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,79-3,67 (m, 4H), 3,37-3,32 (m, 4H), 2,88 (t, J = 5,6 Гц, 2H).

Примеры с 98 по 105f.

Следуя методике отщепления тозилата, как описано в примере 97, за исключением того, что использовали тозил-замещенные промежуточные соединения, указанные в таблице ниже, получали следующие соединения.

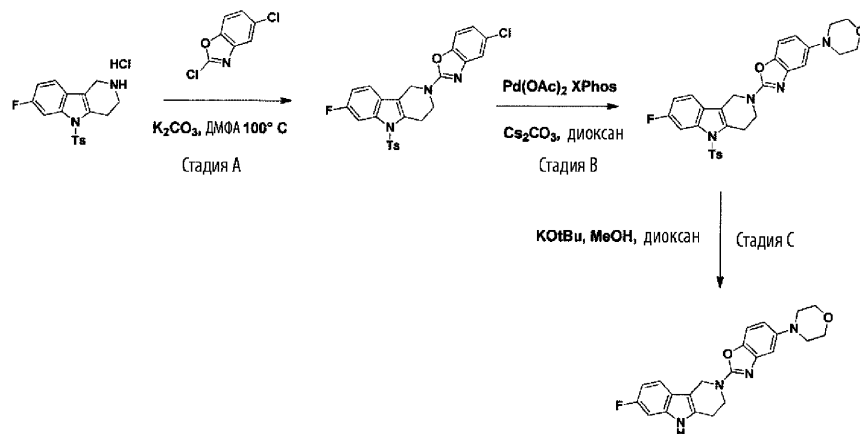
Таблица 3

Пример	Тозил-защищенное промежуточное соединение	Продукт	1. Выход 2. ¹ H-ЯМР 3. МН ⁺ (ИЭР)
98			1. 11% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ = 7,95 (s, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,96 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,89 (td, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,94 (td, J = 5,7, 4,9, 2,8 Гц, 2H). 3. 337,0
99			1. 47% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 11,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 2H), 6,86 (td, J = 9,3, 2,6 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,64 (s, 8H), 2,84 (t, J = 5,7 Гц, 2H). 3. 354,2
100			1. 92% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 10,96 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 6,85 (td, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 4H), 3,28 (q, J = 4,9, 4,0 Гц, 4H), 2,87 (t, J = 5,7 Гц, 2H). 3. 354,5
101			1. 22% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 10,98 (s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 10,2, 2,4 Гц, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,9, 8,6, 2,4 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,71 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 4H), 2,86 (t, J = 5,7 Гц, 2H). 3. 354,5

102			1. 39% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 10,1, 2,3 Гц, 1H), 6,82 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,87 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,68 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 4H), 1,91 - 1,73 (m, 4H). 3. 380,5
103			1. 67% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,98 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 10,2, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (ddd, J = 9,9, 8,6, 2,4 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,87 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 4H), 3,30 - 3,24 (m, 4H), 2,85 (t, J = 5,7 Гц, 2H). 3. 354,5
104			1. 16% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 6,85 (td, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 4H), 3,52 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,87 (s, 2H). 3. 354,5
105			1. 48% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,98 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,87 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,67 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,49 (dd, J = 10,8, 1,8 Гц, 2H), 2,87 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H). 3. 354,5

105a			1. 18% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 6,92 - 6,78 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 3,53 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 2,92 (t, J = 5,8 Гц, 2H). 3. 404,19
105b			1. 8% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 6,92 - 6,78 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 3,53 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 2,92 (t, J = 5,8 Гц, 2H). 3. 404,19
105c			1. 4% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 10,2, 2,4 Гц, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 4H), 2,89 - 2,79 (m, 2H), 2,39 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,21 (s, 3H). 3. 366,19
105d			1. 52% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 10,2, 2,4 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,21 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 3,74 (dd, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,46 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,42 (dd, J = 9,8, 1,5 Гц, 1H), 3,16 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 1,88 (dd, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H). 3. 365,15
105e			1. 37% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 10,2, 2,4 Гц, 1H), 6,81 (ddd, J = 10,0, 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,46 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,42 (dd, J = 9,8, 1,5 Гц, 1H), 3,16 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,84 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 1,88 (dd, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 1H). 3. 365,14
105f			1. 29% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,54 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 9,3, 6,4 Гц, 3H), 7,65 (dd, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,74 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 3,55 (d, J = 4,9 Гц, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). 3. 565,21

Пример 106.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения из препаративного примера 7 (500 мг, 1,31 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2,5-дихлорбензоксазол (327 мг, 1,74 ммоль) и карбонат калия (602 мг, 4,36 ммоль) и нагревали до 100°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду; твердый осадок фильтровали и сушили, получая указанное в заголовке соединение. Продукт брали как таковой для следующей стадии без дальнейшей очистки (0,500 г, 77%).

МС: 496,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

В двухгорлую круглодонную колбу на 50 мл добавляли сухой 1,4-диоксан (5 мл) и дегазировали в течение 20 мин. К нему добавляли ацетат палладия (67 мг, 0,1008 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (144 мг, 0,302 ммоль). Полученный раствор имел оранжевую окраску и дегазирование продолжали еще в течение 10 мин. Суспензию нагревали при 100°C на предварительно нагретой масляной бане в течение нескольких секунд (20-30 с). Цвет изменялся на темно-зеленый. Масляную баню убирали и дегазировали в течение 5-10 мин. К ней добавляли указанное в заголовке соединение со стадии А выше (500 мг, 1,008 ммоль), морфолин (88 мг, 1,008 ммоль) и карбонат цезия (0,98 г, 3,024 ммоль), и реакцию смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Через 3 ч ЖХМС показала продукт в качестве основного пика. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. Продукт брали как таковой для следующей стадии без дальнейшей очистки (0,450 г, 82%).

МС: 547,3 (M+H)⁺.

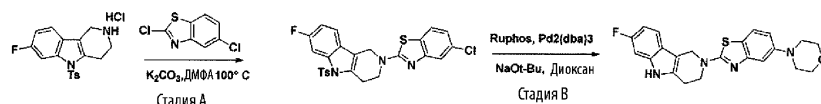
Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения со стадии В выше (450 мг, 0,82 ммоль) в 1,4-диоксане:метаноле (1:1; 5 мл), добавляли трет-бутоксид натрия (230 мг, 2,4 ммоль) и нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Очистку проводили на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент петролейного эфира/ЕтОАс (0-100%), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (0,270 г, 84%).

МС: 393,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,10 (s, 1H), 7,47-7,48 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,72 Гц, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,92 (d, J=2,20 Гц, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,62-6,63 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,98-4,00 (m, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,04-3,05 (m, 4H), 2,94-2,95 (m, 2H).

Пример 107.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения из препаративного примера 7 (500 мг, 1,318 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2,5-дихлорбензотиазол (268 мг, 1,32 ммоль) и карбонат калия (545 мг, 3,95 ммоль) и нагревали до 100°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду, твердый осадок отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 74%). Продукт брали как таковой для следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: 513,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

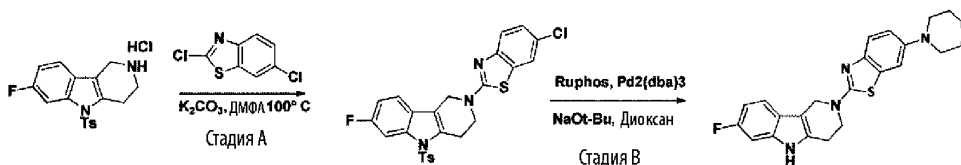
К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (200 мг, 0,39 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) добавляли морфолин (51 мг, 0,58 ммоль), трет-бутоксид натрия (112 мг, 1,17 ммоль) и дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N₂. К этой реакционной смеси добавляли

трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (17,9 мг, 0,019 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (18,2 мг, 0,039 ммоль) и нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции (отслеживаемой с помощью ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистку проводили на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент петролейного эфира/EtOAc (0-100%), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (50 мг, 33%).

МС: 409,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=11,11 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,68 Гц, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 2H), 6,86-6,88 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,97-3,98 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 4H), 3,11-3,12 (m, 4H), 2,95-2,96 (m, 2H).

Пример 108.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения из препаративного примера 7 (1 г, 2,63 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 2,6-дихлорбензотиазол (0,537 г, 2,63 ммоль) и карбонат калия (1,09 г, 7,89 ммоль) и нагревали до 100°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду, твердый осадок отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 74%). Продукт брали как таковой для следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: 513,2 (M+H)⁺.

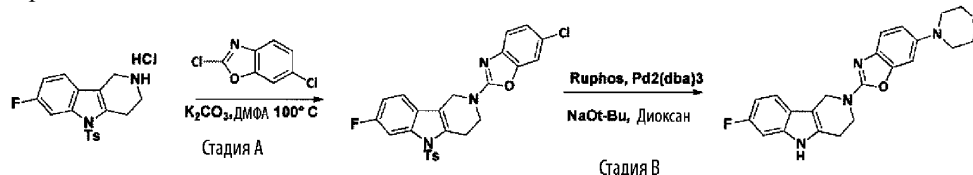
Стадия В.

К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (150 мг, 0,293 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) добавляли морфолин (39 мг, 0,44 ммоль), трет-бутоксид натрия (85 мг, 0,87 ммоль) и дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N₂. К этой реакционной смеси добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (13,4 мг, 0,0015 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропилбифенил (13,65 мг, 0,029 ммоль) и нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции (отслеживали с помощью ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистку проводили на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент петролейного эфира/EtOAc (0-100%), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (60 мг, 50%).

МС: 409,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=11,10 (s, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,94-3,95 (m, 2H), 3,74-3,75 (m, 4H), 3,06-3,07 (m, 4H), 2,94-2,95 (m, 2H).

Пример 109.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения из препаративного примера 7 (250 мг, 0,725 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2,6-дихлорбензоксазол (166 мг, 0,88 ммоль) и карбонат калия (326 мг, 2,36 ммоль) и нагревали до 100°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду, твердый осадок отфильтровывали и сушили, получая указанное в заголовке соединение (250 мг, 70%). Продукт брали как таковой для следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: 496,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

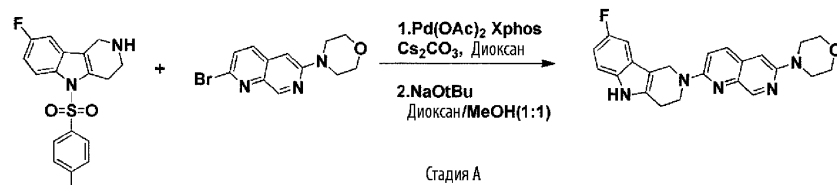
К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения со стадии А выше (250 мг, 0,505 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) добавляли морфолин (53 мг, 0,60 ммоль), трет-бутоксид натрия (145 мг, 1,52 ммоль) и дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N₂. К этой реакционной смеси добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (23,1 мг, 0,0252 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (23,53 мг, 0,051 ммоль) и нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции (отслеживали с помощью ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

продукта. Очистку проводили на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент петролейного эфира/EtOAc (0-100%), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (50 мг, 25%).

МС: 393,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,09 (s, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,56 Гц, 1H), 7,08-7,09 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,95-3,96 (m, 2H), 3,72-3,74 (m, 4H), 3,03-3,04 (m, 4H), 2,91-2,93 (m, 2H).

Пример 110.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения из препаративного примера 1 (0,15 г, 0,43 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) добавляли указанное в заголовке соединение из препаративного примера 50 (0,17 г, 0,43 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,420 г, 1,29 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N₂. Затем добавляли Pd(OAc)₂ (0,009 г, 0,043 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (0,062 г, 0,129 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции (отслеживали с помощью ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией или препаративной ВЭЖХ с получением соединения, защищенного тозилем. К раствору тозильного соединения (1,0 экв.) в смеси диоксана:MeOH (1:1, 10 об.) добавляли NaOtBu (3 экв.) и нагревали до 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный продукт очищали на колонке с получением желаемого продукта. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией или препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (0,042 г, 24%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,00 (bs, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,96 (d, J=9,60 Гц, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J=9,20 Гц, 1H), 7,07-7,08 (m, 2H), 6,82-6,83 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,02-4,04 (m, 2H), 3,73 (d, J=4,80 Гц, 4H), 3,59 (d, J=4,40 Гц, 4H), 2,90 (bs, 2H). МС: 404,2 (M+H)⁺.

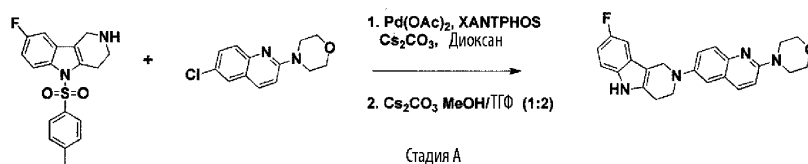
Примеры 111 и 112.

Следуя методике кросс-сочетания с палладием с последующим снятием тозильной защиты, как описано в примерах 110, получали следующие соединения.

Таблица 4

Пример	Трициклическое аминопроизводное	Бром- или хлорпроизводное	Продукт	1. Выход 2. ¹ H-ЯМР 3. МН ⁺ (ИЭР)
111				1. 29% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,29 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,04 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,77-6,94 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,61-3,62 (m, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 393,2
112				1. 51% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,01 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,04 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,70-3,72 (m, 10H), 2,94-2,95 (m, 2H). 3. 404,2

Пример 113.

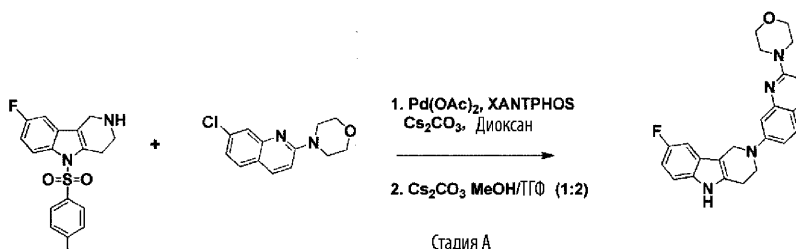


Стадия А.

Ацетат палладия (II) (0,013 г, 0,058 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (XANTPHOS) (0,101 г, 0,174 ммоль) помещали в реакционный сосуд и дегазировали. Добавляли 1,4-диоксан (6 мл). Полученный раствор быстро дегазировали. Суспензию нагревали при 100°C (на предварительно нагретом нагревательном блоке) менее 1 мин, пока цвет раствора не изменился с оранжевого на темно-розовый. Затем сосуд удаляли из нагревательного блока, и добавляли указанное в заголовке соединения из препаративного примера 52 (148 мг, 0,581 ммоль), указанное в заголовке соединения из препаративного примера 1 (0,200 г, 0,581 ммоль) и карбонат цезия (0,662 г, 2,033 ммоль). Реакционный сосуд заполняли аргоном перед тем, как закрыть его. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент н-гептана/этилацетата (100/00→50/50). Полученную неочищенную реакционную смесь (0,261 г, 0,469 ммоль) и карбонат цезия (0,214 г, 0,658 ммоль) помещали в микроволновую пробирку с последующим добавлением MeOH (4 мл) и ТГФ (8 мл). Реакционную смесь облучали в микроволновой печи до 110°C в течение 30 мин, а затем давали остыть до комнатной температуры. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One с градиентом дихлорметана/метанола (100/00→95/05), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,020 г, 9%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 - 7,10 (m, 4H), 6,86 (td, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,72 (dt, 6H), 3,55 (t, 4H), 2,95 (d, 2H). МС: 403,19 (M+H)⁺.

Пример 114.

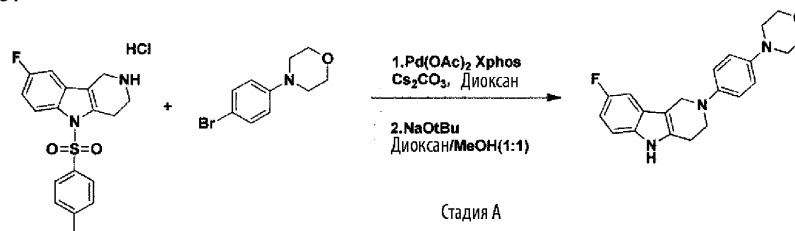


Стадия А.

Ацетат палладия (II) (0,013 г, 0,058 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (XANTPHOS) (0,101 г, 0,174 ммоль) помещали в реакционный сосуд и дегазировали. Добавляли 1,4-диоксан (6 мл). Полученный раствор быстро дегазировали. Суспензию нагревали при 100°C (на предварительно нагретом нагревательном блоке) менее 1 мин, пока цвет раствора не изменился с оранжевого на темно-розовый. Затем сосуд удаляли из нагревательного блока, и добавляли указанное в заголовке соединения из препаративного примера 51 (144 мг, 0,581 ммоль), добавляли указанное в заголовке соединения из препаративного примера 1 (0,200 г, 0,581 ммоль) и карбонат цезия (0,662 г, 2,033 ммоль). Реакционный сосуд заполняли аргоном перед тем, как закрыть его. Нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали еще два раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворители упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One, применяя градиент н-гептана/этилацетата (100/00→50/50). Полученную неочищенную реакционную смесь (0,122 г, 0,219 ммоль) и карбонат цезия (0,214 г, 0,658 ммоль) помещали в микроволновую пробирку с последующим прибавлением MeOH (4 мл) и ТГФ (8 мл). Реакционную смесь облучали в микроволновой печи до 110°C в течение 30 мин, а затем дали охладиться до комнатной температуры. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали на колонке с силикагелем, используя систему очистки Biotage Isolera One с градиентом дихлорметана/метанола (100/00→95/05), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,081 г, 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 - 7,13 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,97 - 6,79 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,60 (t, 4H), 2,93 (d, 2H). МС: 403,20 (M+H)⁺.

Пример 115.



Стадия А.

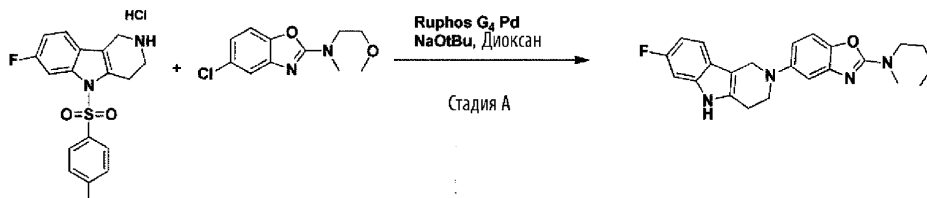
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16 мг, 0,072 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos; 103 мг, 0,2177 ммоль) добавляли в реакционный сосуд, и добавляли дегазированный диоксан (5 мл). Сосуд наполняли газообразным аргонном и герметично закрывали. Суспензию нагревали при 100°C в течение 1 мин, затем добавляли 8-фтор-5-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол (препаративный пример 1) (250 мг, 0,725 ммоль), 4-(4-бромфенил)морфолин (210 мг, 0,87 ммоль) и Cs_2CO_3 (707 мг, 2,177 ммоль), и раствор нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент ДХМ/MeOH (100/0→95/05), получая 4-(4-(8-фтор-5-тозил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил)фенил)морфолин (235 мг, 64%) в виде твердого вещества желтого цвета.

К раствору 4-(4-(8-фтор-5-тозил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил)фенил)морфолина (0,235 мг, 0,465 ммоль) в смеси диоксан:MeOH (1:1,5 об.) добавляли NaOtBu (133 мг, 1,39 ммоль) и нагревали до 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный продукт очищали на колонке на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент ДХМ/MeOH (100/0→95/05), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (57 мг, 35%).

МС: 352,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,93 (bs, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 2H), 6,85-6,86 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,73 (bs, 4H), 3,52-3,53 (m, 2H), 2,98 (bs, 4H), 2,86 (bs, 2H).

Пример 116.



К перемешиваемому раствору 7-фтор-5-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола (препаративный пример 7) (250 мг, 0,7267 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) прибавляли 5-хлор-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-амин (препаративный пример 60) (190 мг, 0,7994 ммоль), трет-бутоксид натрия (202 мг, 2,180 ммоль) и дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2 . К этой реакционной смеси добавляли Ruphos G4 Pd (60 мг, 0,0726 ммоль) и нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент ДХМ/MeOH (100/0→95/05), с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 13%).

МС: 395,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,94 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,80 Гц, 1H), 7,06-7,06 (m, 1H), 6,99 (d, J=2,40 Гц, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,64-3,65 (m, 2H), 3,56-3,58 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,86 (t, J=5,20 Гц, 2H).

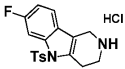
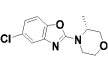
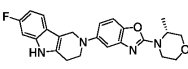
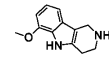
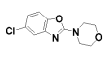
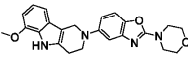
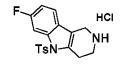
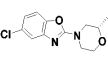
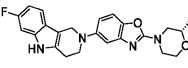
Примеры с 117 по 145.

Следуя методикам, описанным в примере 115 и примере 116, были получены следующие соединения.

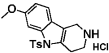
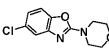
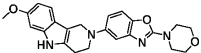
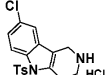
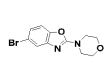
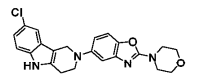
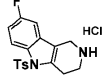
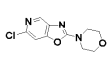
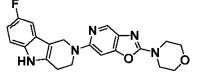
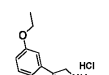
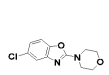
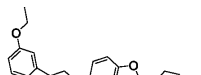
Таблица 5

Пример	Трициклическое аминопроизводное	Бром- или хлорпроизводное	Продукт	1. Выход 2. ^1H -ЯМР 3. Mn^+ (ИЭР) 4. Методика синтеза
117				1. 55% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,93 (bs, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 3H), 6,81-6,83 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,50-3,51 (m, 2H), 2,95-2,97 (m, 4H), 2,84 (bs, 2H). 3,352,3 4. Пример 115
118				1. 10% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,94 (bs, 1H), 7,87 (t, J = 5,56 Гц, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,64-6,66 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,59 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 3,50 (t, J = 5,32 Гц, 2H), 3,44 (t, J = 5,52 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,86 (bs, 2H). 3. 381,1 4. Пример 116
119				1. 22% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,01 (d, J = 2,92 Гц, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,12 Гц, 1H), 7,10 (t, J = 7,92 Гц, 1H), 7,01 (t, J = 7,36 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 9,08 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,69-3,70 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,56-3,58 (m, 2H), 3,27-3,29 (m, 4H), 2,88-2,89 (m, 2H). 3. 349,2 4. Пример 115
120				1. 28% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,31 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,77-6,78 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64-3,65 (m, 6H), 3,54-3,56 (m, 4H), 2,88 (bs, 2H). 3. 407,2 4. Пример 115
121				1. 6% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,05 (bs, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,08 Гц, 2H), 6,85 (t, J = 6,88 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (bs, 2H), 2,88 (bs, 2H). 3. 292,9 4. Пример 115

122				1. 23% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,99 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46-7,47 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 6H), 3,39-3,40 (m, 4H), 2,91-2,93 (m, 2H). 3. 403,2 4. Пример 115
123				1. 10% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,05 (bs, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 2,80 Гц, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 9,20 Гц, 1H), 7,46-7,47 (m, 2H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 2,40, 10,20 Гц, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,90 (t, <i>J</i> = 5,60 Гц, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 5,20 Гц, 2H). 3. 293,1 4. Пример 115
124				1. 39% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 400 МГц, ДМСО-d₆: δ 10,96 (bs, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,20-7,20 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,73-6,74 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,98 (t, <i>J</i> = 5,44 Гц, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,58-3,59 (m, 4H), 2,89 (bs, 2H). 3. 393,1 4. Пример 115
125				1. 32% 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,72 Гц, 1H), 7,02-7,03 (m, 2H), 6,77-6,79 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,50-3,51 (m, 9H), 2,86 (bs, 2H), 1,97-1,99 (m, 4H), 1,68-1,71 (m, 2H). 3. 433,1 4. Пример 115

126				1,47% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 7,03-7,04 (m, 2H), 6,78-6,79 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,90-3,90 (m, 1H), 3,59-3,61 (m, 6H), 3,50-3,53 (m, 1H), 2,86 (bs, 2H), 1,28 (d, J = 6,72 Гц, 3H). 3,406,9 4. Пример 115
127				1. 5% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,90 (bs, 1H), 7,26 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 2,40 Гц, 2H), 6,90 (t, J = 7,60 Гц, 1H), 6,76-6,77 (m, 1H), 6,63 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,62 (m, 4H), 3,54-3,56 (m, 6H), 2,83-2,85 (m, 2H). 3,405,1 4. Пример 116
128				1. 33% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,76 Гц, 1H), 7,02-7,03 (m, 2H), 6,81-6,83 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,87-3,89 (m, 3H), 3,58-3,59 (m, 4H), 3,13-3,14 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 3H), 1,15 (d, J = 6,20 Гц, 3H). 3,407,3 4. Пример 115

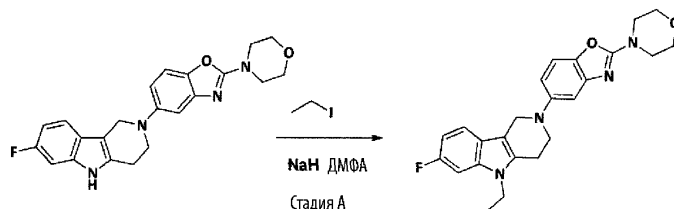
129				1,28% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 7,03-7,04 (m, 2H), 6,80-6,81 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,14-4,16 (m, 1H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,66-3,68 (m, 6H), 3,50-3,52 (m, 1H), 2,86 (sb, 2H), 1,28 (d, J = 6,72 Гц, 3H). 3,407,1 4. Пример 115
130				1. 42% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,94 (bs, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,01-7,02 (m, 2H), 6,77-6,78 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,86-3,88 (m, 3H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,15-3,18 (m, 1H), 2,80-2,84 (m, 3H), 1,13-1,14 (m, 3H). 3,407,1 4. Пример 115
131				1. 48% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (bs, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,16 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,16 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 8,24 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 2H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,85 (bs, 2H), 2,37 (s, 3H). 3. 389,2 4. Пример 115
132				1. 19% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,01 (bs, 1H), 7,82 (d, J = 6,12 Гц, 1H), 7,46-7,47 (m, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,70-6,70 (m, 1H), 6,27 (d, J = 2,20 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,75-3,77 (m, 5H), 2,84-2,86 (m, 2H). 3. 298,2 4. Пример 115

133				1. 23% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,63 (bs, 1H), 7,32 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 2,40$ Гц, 1H), 6,75-6,76 (m, 2H), 6,62 (dd, $J = 2,40, 8,60$ Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,69-3,70 (m, 7H), 3,53-3,54 (m, 6H), 2,82-2,83 (m, 2H). 3. 405,1 4. Пример 115
134				1. 6% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 8,56$ Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,61-3,62 (m, 2H), 3,55-3,56 (m, 4H), 2,88 (s, 2H). 3. 409,1 4. Пример 115
135				1. 6% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,96 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,21-7,22 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,98 (bs, 2H), 3,71-3,72 (m, 4H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 394,1 4. Пример 116
136				1. 41% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,63 (bs, 1H), 7,26 (d, $J = 8,72$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 8,68$ Гц, 1H), 6,98-6,99 (m, 2H), 6,76-6,77 (m, 1H), 6,64-6,65 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,02 (q, $J = 6,92$ Гц, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,56-3,57 (m, 6H), 2,85 (bs, 2H), 1,34 (t, $J = 6,92$ Гц, 3H). 3. 419,2 4. Пример 115

137				1. 6% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (bs, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,28 Гц, 1H), 6,77-6,78 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,63 (t, J = 5,52 Гц, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,90-2,91 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). 3. 389,1 4. Пример 116
138				1. 44% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,99 (bs, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 2,20, 10,18 Гц, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,46 (d, J = 8,08 Гц, 1H), 6,03 (d, J = 7,76 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,00 (t, J = 5,56 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,86 (t, J = 5,24 Гц, 2H). 3. 298,2 4. Пример 115
139				1. 12% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,99 (bs, 1H), 7,79 (d, J = 6,00 Гц, 1H), 7,47-7,48 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 2,40, 10,20 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 2,40 Гц, 1H), 6,65-6,65 (m, 1H), 6,20 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 5,20 (t, J = 6,00 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 1,24 (d, J = 6,40 Гц, 6H). 3. 326,1 4. Пример 115
140				1. 38% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,68 Гц, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,08 (d, J = 10,32 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 8,48 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,29 (d, J = 5,08 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,99 (t, J = 5,16 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,84 (bs, 2H). 3. 298,1 4. Пример 115
141				1. 33% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,96 (bs, 1H), 7,91 (d, J = 2,92 Гц, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 2,32, 10,20 Гц, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,87-3,88 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,84 (bs, 2H). 3. 298,1 4. Пример 115
142				1. 22% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,06-7,06 (m, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,95 (d, J = 12,80 Гц, 2H), 3,64-3,65 (m, 4H), 2,86 (bs, 2H), 2,68-2,73 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,00 Гц, 6H). 3. 421,1 4. Пример 115

143				1. 5% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,93 (bs, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,01-7,02 (m, 2H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,69-6,70 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,60 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 4,80 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H). 3. 379,0 4. Пример 115
144				1. 38% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,50 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,64-3,65 (m, 9H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,90 (t, J = 5,20 Гц, 2H). 3. 389,0 4. Пример 115
145				1. 62% 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,56-3,57 (m, 6H), 2,86 (bs, 2H), 2,40-2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). 3. 406,1 4. Пример 115

Пример 146.



Стадия А.

К суспензии гидрида натрия (0,0293 г, 0,764 ммоль) в ДМФА (3 мл) по каплям добавляли 5-(7-фтор-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-б]индол-2-ил)-2-морфолино-1,3-бензоксазол (пример 45) (0,100 г, 0,255 ммоль) (растворенный в 3 мл ДМФА) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. После этого по каплям добавляли иодэтан (0,0596 г, 0,382 ммоль) при 0°C (растворенный в 2 мл ДМФА), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции с помощью ТСХ реакционную смесь гасили ледяной водой с последующей экстракцией с использованием этилацетата (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали, получая неочищенный продукт, а затем очищали на колонке с силикагелем (Biotage), используя 40-50% этилацетата в петролейном эфире, что дало 5-(5-этил-7-фторо-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол-2-ил)-2-морфолино-1,3-бензоксазол в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. (15 мг, 14%)

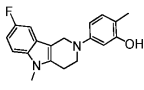
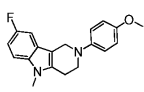
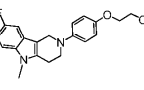
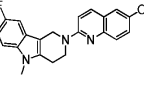
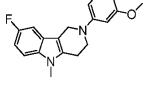
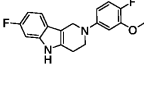
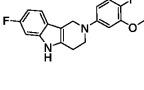
МС: 421,2 (М+Н)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47-7,48 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10 (q, J = 7,20 Гц, 2H), 3,55-3,57 (m, 10H), 2,90 (t, J = 4,80 Гц, 2H), 1,22 (t, J = 7,20 Гц, 3H).

Примеры с 147 по 153.

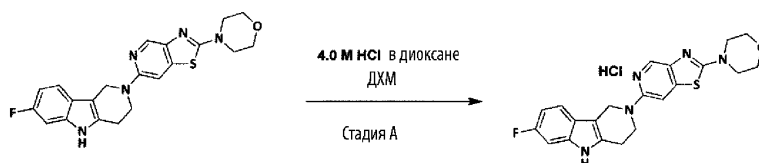
Следуя методикам кросс-сочетания с палладием, как описано в примерах 1, 2 и 115, за исключением того, что использовали трициклические amino- и brom-/chloroproducts, указанные в таблице ниже, получали следующие соединения.

Таблица 5а

Пример	Трициклическое аминопроизводное	Бром- или хлорпроизводное	Продукт	1. Выход 2. ¹ Н-ЯМР 3. МН ⁺ (ИЭР) 4. Методика синтеза
147				2. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06 – 6,93 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 3H), 3,20 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H). 4. Пример 1
148.				1. 91% 2. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,51 – 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,01 (t, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,13 – 3,87 (m, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,25 (t, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H) 4. Пример 1
149				1. 48,9% 2. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,94 – 3,87 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,22 – 3,11 (m, 2H). 4. Пример 1
150				1. 76% 2. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,51 – 8,36 (m, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,06 – 6,94 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,33 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H). 4. Пример 1
151				1. 99% 2. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,4 Гц, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 9,8, 2,6 Гц, 1H), 6,99 (td, <i>J</i> = 9,3, 2,6 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,72 – 4,46 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 5H). 4. Пример 1
152				1. 33% 2. ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 6,00 Гц, 1H), 6,97-7,00 (m, 3H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,20 Гц, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,56 (m, 2H), 2,84 (bs, 2H). 3. 315,1 4. Пример 115
153				3. 315,1 4. Пример 2

HCl соль соединений по настоящему изобретению.

Пример 89 HCl.



Стадия А.

К раствору 4-(6-(7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил)тиазоло[4,5-c]пиридин-2-ил)морфолина (пример 89) (0,1 г, 0,244 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл), охлажденном до 0°C, добавляли 4М HCl в диоксане (0,2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,09 г, 83%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

МС: 410,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,14 (bs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,02 (t, J=5,64 Гц, 2H), 3,73-3,75 (m, 8H), 2,97 (s, 2H).

Примеры.

Следуя методике получения гидрохлоридной соли, как описано в примере 89 HCl, были получены следующие соединения.

Таблица 6

Пример	Исходное свободное основание	Продукт	1. ¹ H-ЯМР 2. МН ⁺ (ИЭР)
110 HCl			1. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,04 (bs, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,80 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 9,76 Гц, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5,52 Гц, 2H), 3,79-3,80 (m, 8H), 2,92 (s, 2H). 2. 404,2
87 HCl			1. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,16-8,17 (m, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,49-7,50 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 2H), 6,86-6,87 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,73-3,74 (m, 6H), 3,73-3,74 (m, 7H), 2,96 (bs, 2H). 2. 367,2
76 HCl			1. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,18 (bs, 1H), 8,07 (d, J = 7,48 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 9,84 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,07-4,08 (m, 2H), 3,76-3,77 (m, 4H), 3,10 (bs, 4H), 2,99-3,00 (m, 2H), . 2. 353,3

Радиолигандный синтез соединений по настоящему изобретению.

Пример ³H-12.



Катализатор добавляли в реакционный сосуд с тритием с последующим добавлением раствора исходного материала примера 12 (1,0 мг, 0,003 ммоль) в дихлорметане. Сосуд присоединяли к линии трития и находился под давлением газообразного трития при -200°C. Раствор перемешивали в течение 8 ч, охлаждали до -200°C и удаляли избыток газа. Реакционную колбу промывали 4×1 мл метанола, перенося каждое содержимое в колбу дистиллята на 100 мл. Объединенную органическую фазу упаривали в вакууме (выход неочищенного продукта: 124 мКи). Неочищенный материал очищали ВЭЖХ, подвижную

фазу упаривали в вакууме и продукт повторно растворяли в абсолютном этаноле (выход: 17 мКи, чистота > 97%). Удельная активность была определена как 80,6 Ки/ммоль с помощью масс-спектрометрии.

Пример ^3H -45.



Катализатор добавляли в реакционный сосуд с тритием с последующим добавлением раствора исходного материала примера 45 (1,0 мг, 0,003 ммоль) в дихлорметане. Сосуд был присоединен к линии трития и находился под давлением газообразного трития при -200°C. Раствор перемешивали в течение 8 ч, охлаждали до -200°C и удаляли избыток газа. Реакционную колбу промывали 4×1 мл метанола, перенося каждое содержимое в колбу для дистиллята на 100 мл. Объединенную органическую фазу упаривали в вакууме (выход неочищенного продукта: 124 мКи). Неочищенный материал очищали ВЭЖХ, подвижную фазу упаривали в вакууме и продукт повторно растворяли в абсолютном этаноле (выход: 17 мКи, чистота > 99%). Удельная активность была определена равной 96,8 Ки/ммоль с помощью масс-спектрометрии.

Описание биологического анализа

Анализ дезагрегации полноразмерного тау (fTau) с помощью тιοфлавина Т (ThT).

Самую длинную изоформу тау человека (2N4R; 441 аминокислота) экспрессировали в бактериях и очищали. Для анализа дезагрегации тау по ThT 35 мкМ рекомбинантного полноразмерного (fl) тау в PBS агрегировали в течение 24 ч при 37°C в присутствии 50 мкМ гепарина (Sigma-Aldrich) и 10 мМ DTT (Sigma-Aldrich) при встряхивании при 750 об/мин. Соединения растворяли в безводном диметилсульфоксиде (DMCO, Sigma-Aldrich) до достижения концентрации 10 мМ. Агрегаты fTau и серийные разведения соединений смешивали вместе в PBS (объем 50 мкл) до конечной концентрации 2 мкМ агрегатов fTau и от 160 до 0,04 мкМ соединений. Смесь инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре (RT), затем 40 мкл этой смеси переносили в черный 384-луночный планшет для анализа (Perkin-Elmer) и смешивали с 10 мкл из 100 мкМ ThT в 250 мМ глицине (оба от Sigma-Aldrich) в PBS. Флуоресценцию (относительные единицы флуоресценции; RFU) измеряли в один раз или в дубликate на считывателе Tecan (возбуждение: 440 нм; эмиссия: 485 нм). Затем рассчитывали процент дезагрегации fTau и половину максимальной эффективной концентрации (EC₅₀). определяли с использованием GraphPad Prism версии 5 (GraphPad Software), предполагая модель подбора сайтов с одним связыванием.

Анализ дезагрегации Тау K18 с помощью ThT.

Фрагмент Тау K18, включающий аминокислоты с 244 по 372 самой длинной изоформы (2N4R) человеческого Тау441, экспрессировали в бактериях и очищали или приобретали у SignalChem. Для анализа дезагрегации K18 с помощью ThT 35 мкМ рекомбинантного K18 в PBS агрегировали в течение 24 ч при 37°C в присутствии 50 мкМ гепарина (Sigma-Aldrich) и 10 мМ DTT (Sigma-Aldrich) при встряхивании при 750 об/мин. Соединения растворяли в безводном диметилсульфоксиде (DMCO, Sigma-Aldrich) до достижения концентрации 10 мМ. Агрегаты K18 и серийные разведения соединений смешивали вместе в PBS (объем 50 мкл) до конечной концентрации 2 мкМ агрегатов K18 и от 160 до 0,04 мкМ соединений. Смесь инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре (комн. темп.), затем 40 мкл этой смеси переносили в черный 384-луночный планшет для анализа (Perkin-Elmer) и смешивали с 10 мкл из 100 мкМ ThT в 250 мМ глицине (оба от Sigma-Aldrich) в PBS. Флуоресценцию (относительные единицы флуоресценции; RFU) измеряли один раз или в дубликate на считывателе Tecan (возбуждение: 440 нм; эмиссия: 485 нм). Затем рассчитывали процент дезагрегации K18 и половину максимальной эффективной концентрации (EC₅₀) определяли с использованием GraphPad Prism версии 5 (GraphPad Software), предполагая модель подбора сайтов с одним связыванием.

Следующие примеры соединений были измерены.

Таблица 7

Пример	ЕС ₅₀ дезагрегации Тау К18 (мкМ)	ЕС ₅₀ дезагрегации полноразмерного тау (ПТау) (мкМ)
1	+++	
3	+++	++
6	+++	
7	+++	
9	+++	+++
10	+++	
11	+++	
12	+++	
13	+++	++
14	+++	+++
15	+	
16		+++
17		+++
18		++
19		+++
21		++
22		+
23		+
24	+++	+
25		+++
28		+++
29.		+++
30		+++
31		+++
32		+
33		+++
34		+++
36		+++
38	+++	
39		+
40		++
41	+++	
42		++
43		+++
44		++
45	+++	+++
49		+++

52		+++
53	+++	
54		+++
55		+++
56		+++
60		+++
61		+++
62		+++
63		+++
64		+++
65		+++
67		+++
69		+++
70	+++	
71	+++	
72	+++	
73	+++	
74		+
75		++
76	+++	
77	+++	
78	+++	
79	+++	
80	+++	
81	++	
82	++	
83	+++	
84	+++	
85	+++	
86	++	
87	+++	
88	+++	
89	+++	
90	+++	
91	++	
92	+++	
93	+++	
94	+++	
95	+++	
96	+++	
97	+++	
98	+++	
99	+	
100	+	

101	+++	
102	+	
103	+++	
104	+++	
105	+++	
106	+++	
107	+++	
108	+++	
109	+++	
110	+++	
111	+++	
112	+++	
113	+++	
114	++	
115	+++	
117	+++	
116	+++	
118	++	
119	+++	
120	+++	
121	+++	
122	+++	
123	+++	
124	+++	
125	+++	
126	+++	
127	+++	
128	+++	
96a	++	
129	+++	
130	+++	
131	+++	
132	+++	

133	+++	
134	+++	
135	+++	
136	++	
137	+++	
138	+++	
139	++	
140	+++	
96b	+++	
141	++	
142	+++	
143	+++	
145	+++	
146	+++	
144	+++	
96e	+	
96d	+++	
105a	+++	
105b	+++	
105f	+++	
147	+++	
148	+++	
149	+++	
150	+++	
151	+++	
152	+++	
153	+++	

Условные обозначения:

+++ $EC_{50} < 10$ мкМ;

++ $EC_{50} 10 < x < 25$ мкМ;

+ $EC_{50} 25 < x < 50$ мкМ.

Уменьшение внутриклеточной агрегации тау.

Клеточную линию человеческой нейробластомы со сверхэкспрессией полноразмерной формы человеческого тау, несущую мутацию P301L, культивировали в полной среде [DMEM-F12 4,5 г/л Glutamax (Invitrogen), 15% FBS (Biochrom), 1% пеницилина/стрептомицина (Invitrogen)) с добавлением 2,5 мкг/мл селективного антибиотика G418 (Sigma-Aldrich)]. За день до эксперимента 5×10^5 клеток/лунку высевали в 6-луночный планшет в 3 мл полной среды. На следующий день клетки инкубировали с ДМСО или соединением по настоящему изобретению при 5 мкМ в течение дополнительных 24 ч при 37°C. После инкубации клетки трипсинизировали, повторно добавляли в 100 мкл буфера для гомогенизации. [25 мМ Трис-HCl, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТК, 1 мМ EGTA-содержащих ингибиторов фосфатазы (30 мМ NaF, 0,2 мМ Na VO Na₃VO₄, 1 нМ оокадаиновой кислоты, 1 мМ PMSF, 5 мМ Na₄P₂O₇) и смесь ингибиторов протеаз (Complete™, Roche)], а затем физически лизируют с помощью трех быстрых циклов замораживания и оттаивания. Затем образцы были непосредственно протестированы в анализе AlphaLISA.

AlphaLISA количественно оценил фосфорилированный, агрегированный и общий тау с использованием следующих пар антител:

HT7-акцепторных гранул + биотин (BT)-тау13-донорных гранул: суммарный тау;

HT7-акцепторных гранул + биотин (BT)-HT7-донорных гранул: агрегированный тау человека;

Tau 13 (Abcam) биотинилировали с использованием набора для биотинилирования твердой фазы EZ-Link® NHS-PEO (Thermo Scientific), тогда как HT7-биотин был приобретен из коммерческого источника (Thermo Scientific).

Для каждой пары антител была оптимизирована концентрация акцепторных гранул и биотинилированных антител. Все образцы были сначала испытаны в серии разведений в PBS, чтобы определить линейный диапазон и оптимальное разбавление для каждого образца и анализа. Для окончательного протокола в 384-луночный белый OptiPlate (PerkinElmer) были добавлены следующие реагенты:

5 мкл разведенного образца 20 мкл смеси биотин-mAb акцепторных гранул в следующих конечных концентрациях:

HT7-ВТ в концентрации 1,25 нМ в комбинации с гранулами HT7-Асс в концентрации 10 мкг/мл.

Tau13-ВТ в концентрации 5 нМ в комбинации с гранулами HT7-Асс в концентрации 2,5 мкг/мл.

После инкубации этой смеси при комнатной температуре в течение 1 ч в темноте добавляли 25 мкл гранул донора стрептавидина (Perkin Elmer) в концентрации 25 мкг/мл. Планшеты анализировали через 30 мин инкубации с использованием инструмента EnSpire Alpha и рабочей станции EnSpire версии 3,00. Данные для агрегированного тау были нормализованы к общему тау, а затем выражены в процентах от клеток, обработанных дмсо.

Следующие примеры соединений были измерены.

Таблица 8

Пример	% Снижения внутриклеточной агрегации тау
6	++
12	++
14	++
19	++
45	+++
52	+
55	+
64	+
69	+++
70	++

Условные обозначения:

+++ $\% > 50$;

++ $\% 50 < x < 25$;

+ $\% 25 < x < 10$.

In vivo эффективность соединений по настоящему изобретению.

План in vivo исследования для тестирования примера 12 и примера 45.

Двойные трансгенные мыши rTg4510 экспрессируют полноразмерный тау человека, несущий мутацию P301L (Tau4R0N-P301L) под контролем tet-индуцируемого промотора CaMKII (Ramsden et al., J. Neurosci., 2005, 25 (46): 10637- 10647). В качестве контроля генотипа использовали одиночных трансгенных мышей, экспрессирующих только контролируемый тетрациклином трансактиватор (tTA). Исследование включало 4 группы лечения (n=15 самок для группы tTa и n=11 самок мышей/группу для лечения) со следующим распределением по группам (см. табл. 9). Соединения или контрольную несущую среду вводили один раз в день или два раза в день через желудочный зонд в течение 1 месяца, начиная с возраста 5 месяцев. Все мыши получали 200 ч/млн. доксициклина в рационе в течение 3 недель плюс нагрузочную дозу в питьевой воде в течение первых двух дней в концентрации 1,5 мг/мл в 4% сахарозе. Введение доксициклина при дозировании начиналось на 2 неделе и длилось в течение всего периода дозирования. Анализ спинномозговой жидкости (CSF) проводили на всех животных, в то время как гистологию неправильно свернутого тау (MC1), общей микроглии (Iba1) и фагоцитарной микроглии (CD68) проводили на 10 животных/группу.

Таблица 9

Дизайн in vivo исследования для тестирования примера 12 и примера 45

Генотип	Количество мышей	Лечение/доза
tTA	15	Несущая среда ^(a)
rTg4510	11	Несущая среда ^(a)
rTg4510	11	Пример 12 (30 мг/кг два раза в день)
rTg4510	11	Пример 45 (30 мг/кг два раза в день)

^(a) несущая среда: 0,5 мас./об.% гидроксипропилметилцеллюлозы 4000 cps; 0,5 мас./об.% Твина 80.

Сбор и анализ спинномозговой жидкости (CSF).

Мышей глубоко анестезировали с помощью стандартной инъекционной анестезии и транскардиально перфузировали холодным PBS. Мех и кожа с шеи были удалены хирургическими ножницами (мышь не была обезглавлена). Ткань, окружающую основание черепа и ствол мозга, аккуратно удаляли путем тупого рассечения с минимальным кровотечением. После того, как мозговые оболочки были обнажены у основания черепа, в области большого отверстия, иглу-бабочку длиной в 27 га держали перпендикулярно черепу и вставляли сбоку в пространство спинномозговой жидкости (CSF). Образцы быстро погружали в жидкий азот и хранили при -80°C до проведения биохимического анализа с помощью AlphaLISA. Общий тау человека в CSF тау определяли количественно с использованием следующих пар

антител: HT7-акцепторные гранулы+биотин (BT)-tau13-донорные гранулы. Антитело tau 13 (Abeam) биотинилировали с использованием набора для биотинилирования твердой фазы EZ-Link® NHS-PEO (Thermo Scientific). Для окончательного протокола в 384-луночный белый OptiPlate (PerkinElmer) были добавлены следующие реагенты:

5 мкл разведенного образца;

20 мкл смеси биотин-mAb-акцепторных шариков в конечных концентрациях: tau13-BT в концентрации 0,6 нМ в комбинации с HT7-Асс-шариками в концентрации 2,5 мкг/мл.

После инкубации этой смеси при комнатной температуре в течение 1 ч в темноте добавляли 25 мкл гранул донора стрептавидина (Perkin Elmer) в концентрации 25 мкг/мл. Планшеты анализировали после 30-минутной инкубации с использованием инструмента EnSpire Alpha и рабочей станции EnSpire версии 3.00. Данные были проанализированы с помощью одностороннего ANOVA с последующим апостериорными сравнениями, и приведенная статистика относится к различиям по сравнению с мышами гTg4510, получавшими несущую среду.

Как проиллюстрировано на фиг. 1, как в примере 12, так и в примере 45 снижены уровни tau в CSF.

Гистологическая оценка мышей гTg4510, получавших лечение соединением из примера 12 и примера 45.

После перфузии мозг удаляли и полусагиттально разделяли. Правые полушария фиксировали в 4% параформальдегиде в PBS в течение 3 ч при комнатной температуре, криоконсервировали погружением в 15% сахарозу при 4°C на три дня и готовили к криосекционированию. Фиксированные полушария затем замораживали в сухом льду на среде OCT в крио-форме и подвергали сагиттальному криосекционированию (толщина 10 мкм) с использованием криотома Leica CM3050. Срезы от 10 мышей на группу собирали по около 12 медиолатеральным уровням. Систематический случайный набор срезов из семи сагиттальных уровней на животное использовали для количественной оценки иммунореактивности Iba1 и CD68, в то время как 1 срез/животное с медиолатерального уровня 4 использовали для оценки неправильного сворачивания tau (моноклональное антитело MC1). Криосрезы удаляли при -20°C и сушили на воздухе в течение 25 мин при комнатной температуре. Ткань головного мозга обводили жидким блокаторм рар-ручки и промывали один раз 5 мин и один раз 10 мин в PBS при комнатной температуре. Блокирование и пермеабелизацию проводили в течение 2 ч при комнатной температуре с 10% нормальной козьей сывороткой (NGS) и 0,25% Тритон X-100 в PBS. Затем срезы бумаги промокали и инкубировали с мышинным моноклональным антителом MC1, разведенным 1:1000 в PBS, содержащем 5% NGS и 0,25% Тритон X-100, в течение ночи при 4°C во влажной камере. Срезы промывали три раза по 10 мин в PBS при комнатной температуре и инкубировали с меченным Cy3 вторичным антителом против мышинного IgG (H+L) (Jackson), разведенным 1:1000 в PBS, в течение 30 мин при комнатной температуре, защищенным от света. После трехкратного промывания в течение 10 мин в PBS срезы инкубировали с раствором 0,1% суданского черного (Sigma) в 70% этаноле в течение 30 с при комнатной температуре, чтобы уменьшить автофлуоресценцию ткани. Срезы трижды промывали в течение 10 мин в PBS, устанавливали с использованием реагента ProLong Gold Antifade с DAPI (Molecular Probes) и закрывали покровной пленкой. Срезы получали с использованием цифрового слайд-сканера (Panoramic 250 Flash, 3D Hiestech Ltd.) и количественно определяли с использованием программного обеспечения для визуализации изображений Visiopharm. Окрашивание MC1 анализировали в лобной коре в верхних слоях коркового слоя. Вокруг лобной коры была нарисована одна область интереса (ROI), соответствующая полю зрения при 20-кратном увеличении. Этот ROI проанализировали в Visiopharm с использованием заранее определенного порога для окрашивания MC1 с порогом интенсивности пикселей выше 30 (8-битные изображения) и исключая все обнаруженные объекты размером менее 20 мкм². Данные проанализировали с помощью однофакторного ANOVA с последующим апостериорным тестом.

Как изображено на фиг. 2, как пример 12, так и пример 45 уменьшали область, положительную для MC1. Эти данные показывают, что обработка как примера 12, так и примера 45 в гTg4510 снижает уровни неправильно свернутого tau в этой агрессивной трансгенной модели tau.

Чтобы оценить, влиял ли описанный выше эффект тестируемых соединений также и на маркеры нейровоспаления, срезы метили на крысиний анти-мышинный CD68-клон FA-11 (BD Biosciences), козье поликлональное анти-Iba1-антитело (Abcam) и контрастировали с DAPI. Связывание антител визуализировали с использованием высоко перекрестно поглощенных флуоресцентно меченных вторичных антител (Thermo Fisher). Антитело разводили в разбавителе антител (Dako), неспецифическое эндогенное связывание IgG блокировали сывороткой MOM (Vector) перед первичной инкубацией. Смонтированные срезы отображались в целом на слайд-сканере Axio Scan Z1, управляемом программным обеспечением ZEN с 20-кратным увеличением (план апохроматического объектива), с использованием светодиодной (Colibri2) подсветки и чувствительной монохромной камеры Orca Flash 4.0. Данные были проанализированы с помощью однофакторного ANOVA с последующим сравнительным анализом, и приведенная статистика относится к различиям по сравнению с мышами гTg4510, получавшими несущую среду.

Как изображено на фиг. 3A, как пример 12, так и пример 45 уменьшал микроглиоз, измеренный как иммунореактивная область Iba1. Более того, как пример 12, так и 45 уменьшал количество высокоактивных фагоцитарных мигрирующих клеток, которые являются положительными для CD68 (фиг.

3В). Взятые вместе, эти данные указывают на то, что обработка как примера 12, так и примера 45 в гТg4510 снижает уровни нейровоспаления в этой агрессивной трансгенной модели тау.

Уменьшение неправильного сворачивания тау в нейрофибриллярных клубках (NFT) из срезов мозга человека AD и PSP.

Срезы свежемороженой ткани из одного случая AD и двух случаев PSP были получены от коммерческого дистрибьютора (Tissue Solutions, Великобритания). Срезы тканей инкубировали с соединением из примера 45 в концентрации 100 мкМ или ДМСО при комнатной температуре в течение около 60 ч во влажной камере. После инкубации срезы трижды промывали в PBS, фиксировали в течение 10 мин при 4°C с помощью параформальдегида (PFA; Sigma), а затем снова трижды промывали в PBS. Затем срезы пермеабилizировали блокирующим буфером (PBS, 10% козьей сыворотки (NGS), 0,25% тритона X) в течение 1 ч при комнатной температуре. После блокирования срезы инкубировали в течение ночи при 4°C с конформационным антителом тау (моноклональное антитело MC1) в блокирующем буфере (5% NGS, 0,25% тритона X). На следующий день срезы промывали три раза в течение 5 мин в PBS и инкубировали с Су3-конъюгированным козьим антителом AffiniPure против мышинного антитела (Jackson laboratories) в течение 1 ч при комнатной температуре. Избыток антител вымывали три раза в течение пяти минут в PBS. Для уменьшения автофлуоресценции срезы инкубировали с 0,1% суданового черного, растворенного в 70% этаноле (Sigma), в течение 8 мин при комнатной температуре. Наконец, срезы промывали пять раз в течение 5 мин в PBS и закрепляли под покровными стеклами, используя реагент ProLong Gold Antifade с DAPI (Invitrogen). Затем срезы сушили при комнатной температуре в течение 24 ч, а затем визуализировали с использованием цифрового слайд-сканера (Pannoramic P250 Flash III, 3D Histech Ltd.), и неправильное сворачивание тау в NFT количественно определяли с использованием программного обеспечения Visiopharm. Как изображено на фиг. 4, пример 45 уменьшал неправильное сворачивание тау в NFT на около 30% с аналогичной эффективностью в образцах человеческого мозга AD и PSP.

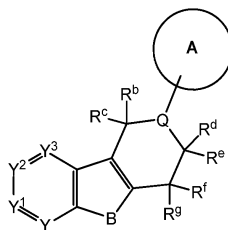
Авторадиография высокого разрешения ex-vivo с ³H-примером 45 в срезах мозга человека с AD.

Срезы свежемороженой ткани из одного случая AD были получены от коммерческого дистрибьютора (Tissue Solutions, Великобритания). Для авторадиографии срезы головного мозга фиксировали в течение 15 мин при 4°C с 4% PFA (Sigma). Срезы инкубировали с [³H]-примером 45 при 20 нМ и как отдельно, так и вместе с 5 мкМ нерадиоактивного примера 45) в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем срезы промывали следующим образом: сначала в ледяном буфере в течение 1 мин, затем в ледяном 70% -ном этаноле дважды в течение 1 мин, в ледяном буфере в течение 1 мин и, наконец, быстро промывали в ледяной дистиллированной воде. Затем срезы сушили в течение 1 ч в потоке воздуха, а затем подвергали воздействию Ilford Nuclear Emulsion Type K5 (Agar Scientific) в течение 5 дней при 4°C в светонепроницаемой коробке для хранения предметных стекол. Воздействие эмульсии всегда проводили в темной комнате, освещенной безопасным светом, и клочки эмульсии плавилась в равном объеме предварительно нагретом до 40°C воды в соответствии с инструкциями производителя. Через 5 дней срезы были разработаны в соответствии с указаниями производителя. Срезы устанавливали с использованием реагента ProLong Gold Antifade (Invitrogen) и визуализировали цифровым слайд-сканером (Pannoramic P250 Flash III, 3D Histech Ltd.)

Как изображено на фиг. 5, в примере 45 проиллюстрировано конкретное целевое улучшение на NFT тау в образцах головного мозга человека с AD.

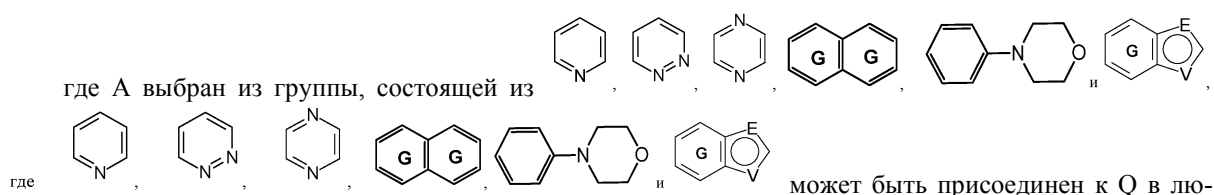
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

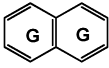
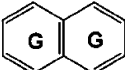
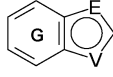
1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;



бом доступном положении, где  ,  ,  , а также  замещен одним или более заместителями R^j, причем, если А представляет собой  , R^j не представляет собой -CN, -галоген или -CF₃, причем если А представляет собой  или  , R^j не представляет собой -галоген; и где  может быть необязательно замещен одним или более заместителями R;

В выбран из группы, состоящей из О и NR^a;

Е и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, О и S;

G выбран из группы, состоящей из бензольного кольца и пиридинового кольца;

J выбран из группы, состоящей из О и N-R¹;

Q представляет собой N;

Y выбран из группы, состоящей из CZ и N, при условии, что, когда Y представляет собой N, В представляет собой N-алкил или О;

Y¹ представляет собой CZ;

Y² представляет собой CZ;

Y³ представляет собой CZ;

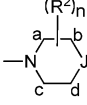
Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, О-алкила и алкила;

R независимо выбран из группы, состоящей из  и -NR³R⁴;

R^a выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R^b, R^c, R^d, R^e, R^f и R^g представляют собой H;

R^j независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -О-алкила, -CF₃, -CN, -NR³R⁴, а также

 , где мостик, содержащий атом углерода C_{1,2}, может присутствовать между атомом углерода а и атомом углерода с или d, или мостик, содержащий атом углерода C_{1,2}, может присутствовать между атомом углерода b и атомом углерода с или d;

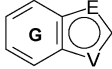
R¹ выбран из группы, состоящей из H и алкила;

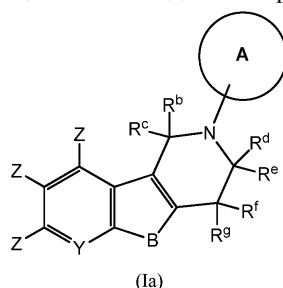
R² представляет собой алкил, причем, если два R² являются геминальными, они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, где алкил может быть необязательно замещен -О-алкилом;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4, и

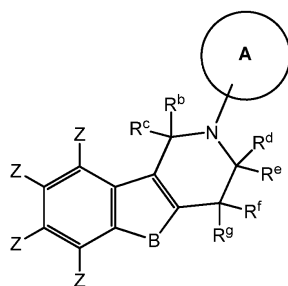
где алкил имеет от 1 до 6 атомов углерода.

2. Соединение по п.1, в котором  представляет собой .
3. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (Ia)



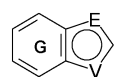
где А, В, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, Y и Z имеют значения, определенные в п.1.

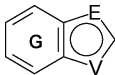
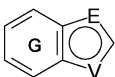
4. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (Ib)



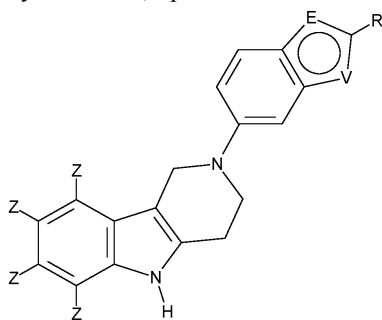
(Ib)

где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и Z имеют значения, определенные в п.1.



5. Соединение по любому одному из пп.1-4, где A представляет собой , в котором  может быть присоединен к Q в любом доступном положении, и причем необязательно замещен одним или более заместителями R, где G, E, V и R имеют значения, определенные в п.1.

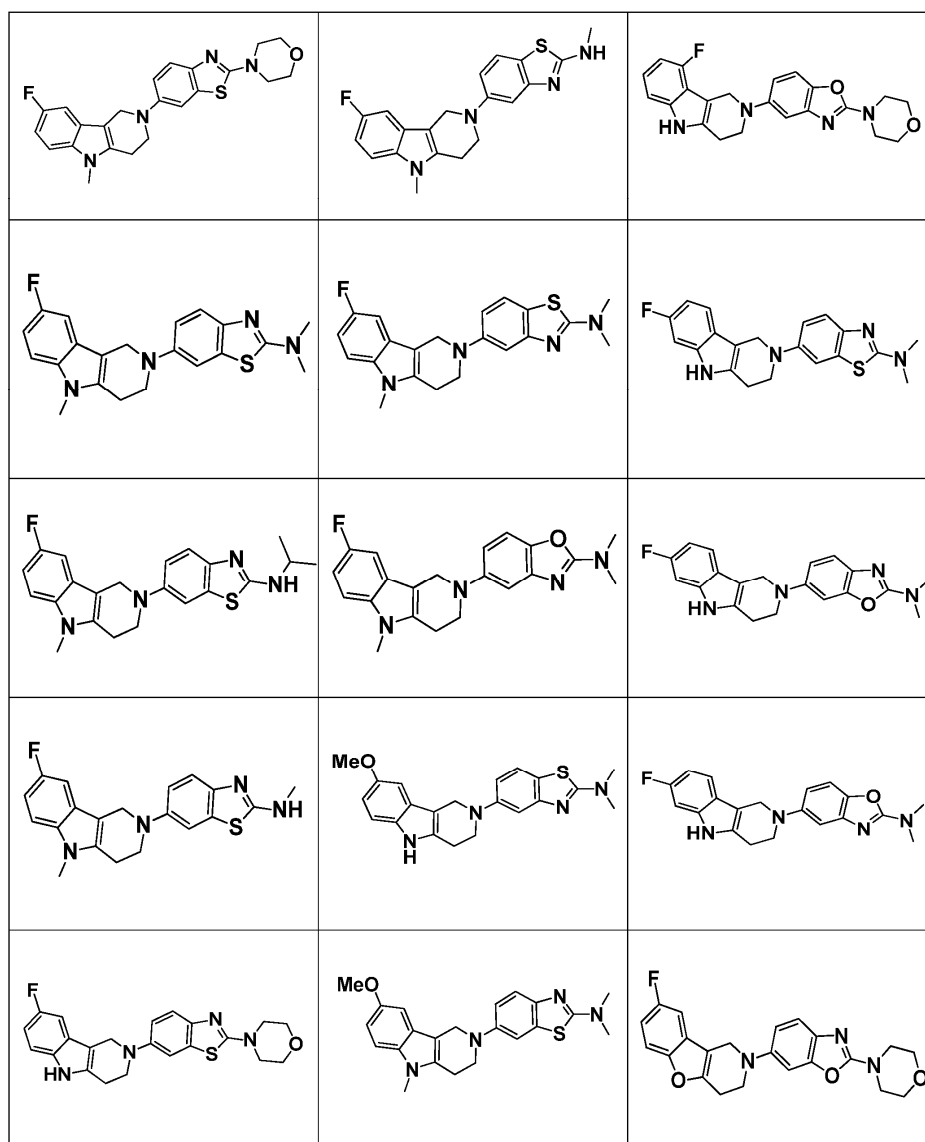
6. Соединение по любому одному из пп.1-5, представляющее собой соединение формулы (Ic)

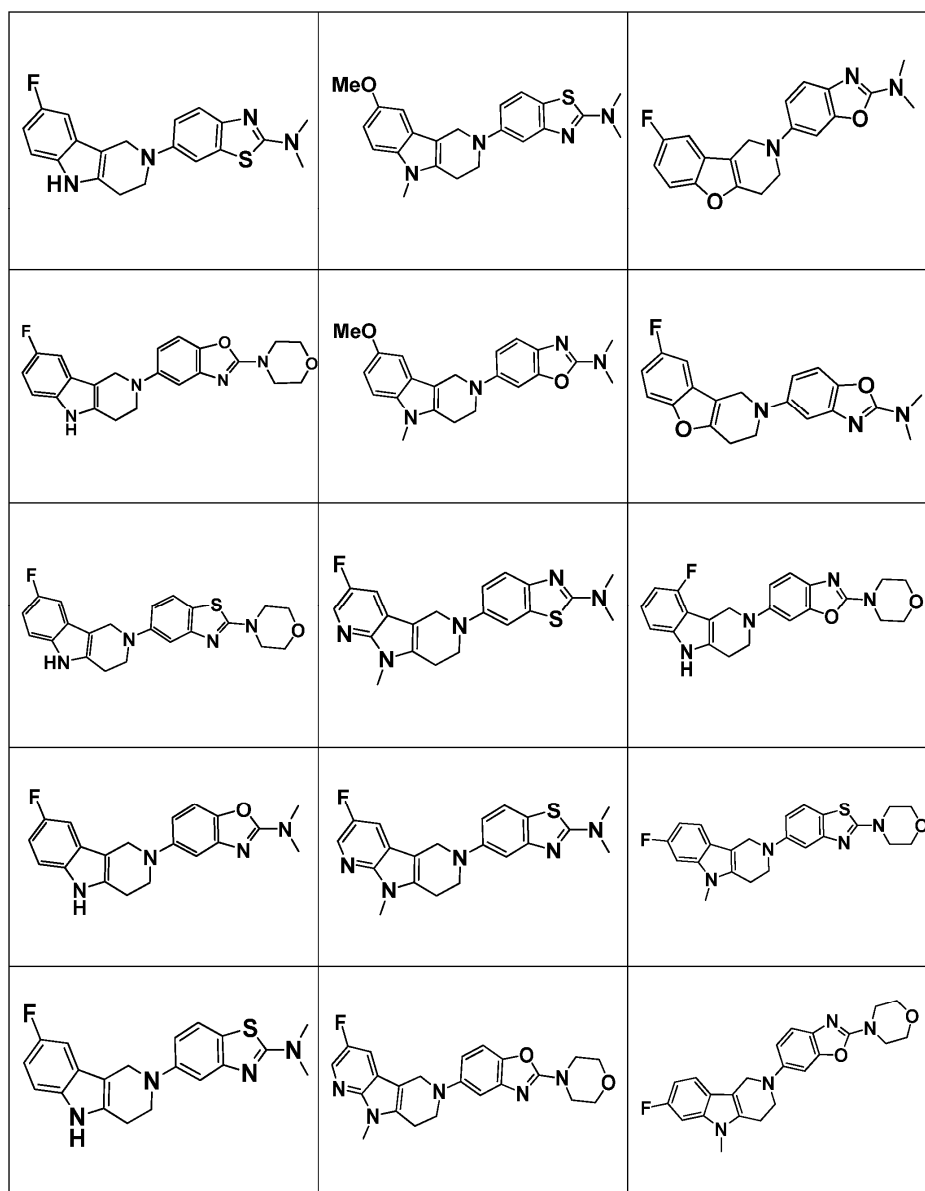


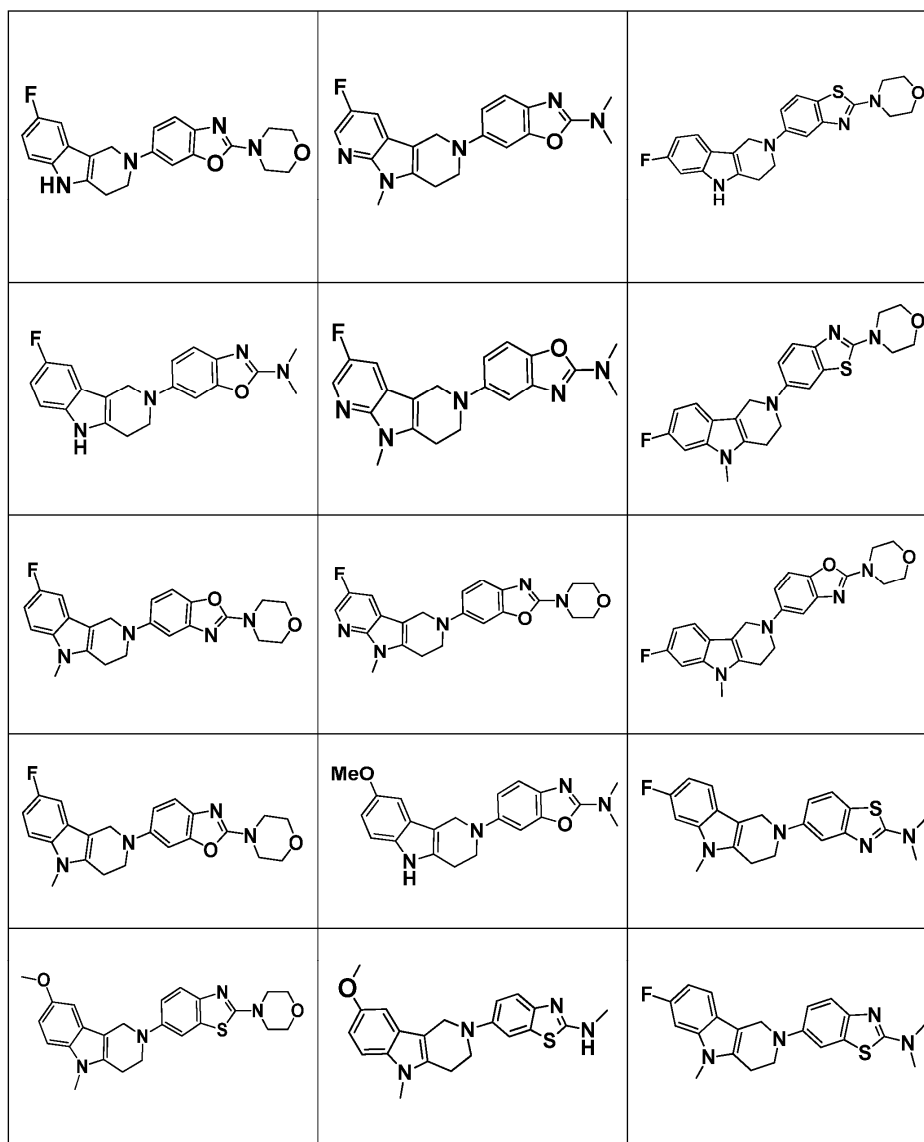
(Ic)

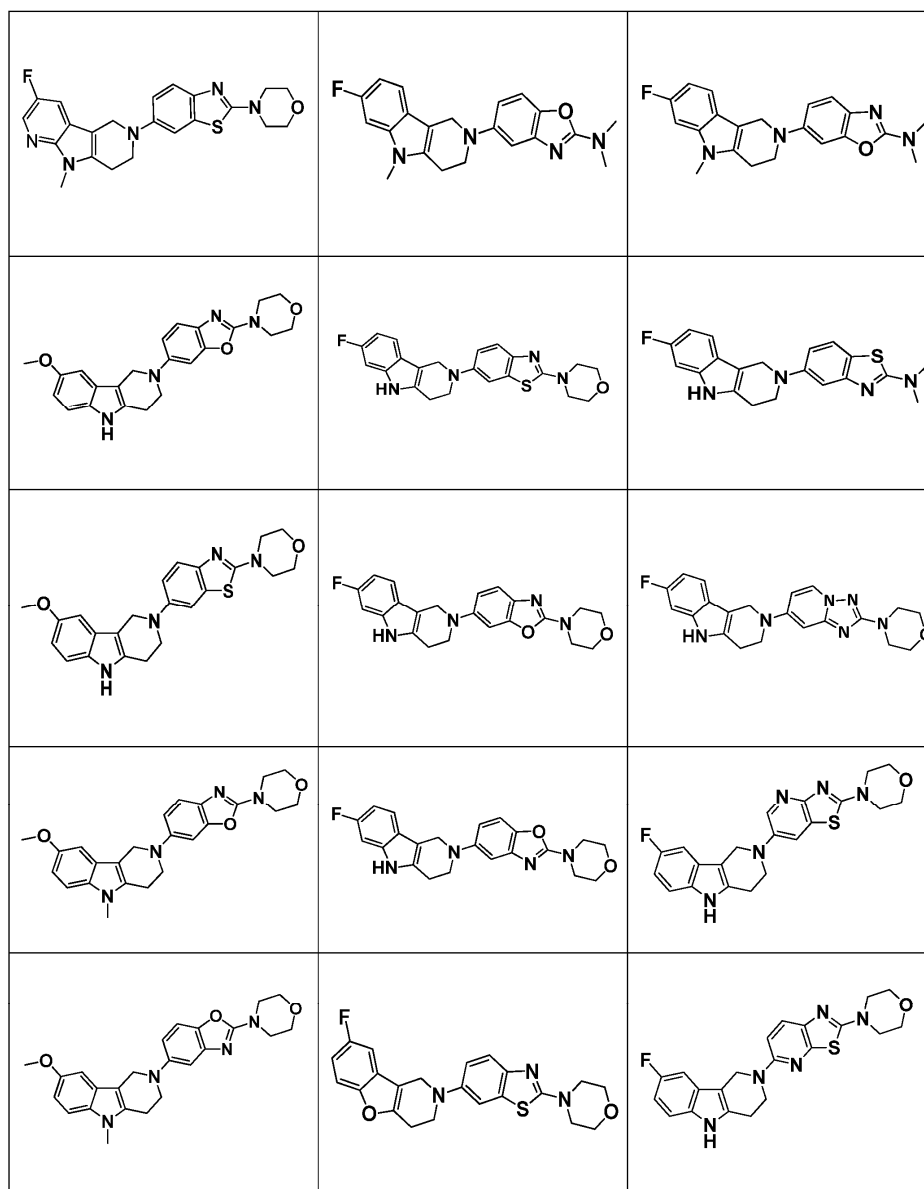
где E, R, V и Z имеют значения, определенные в п.1.

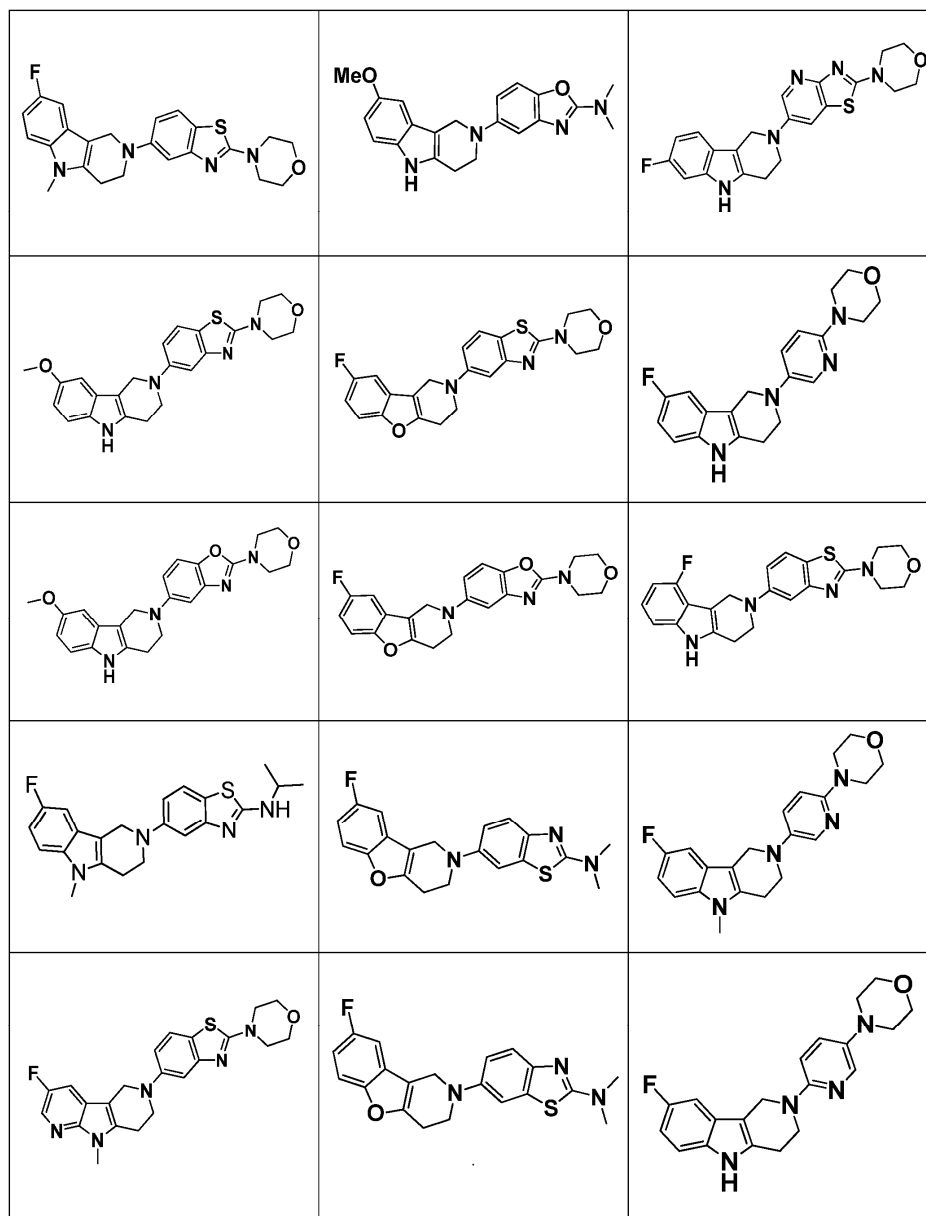
7. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

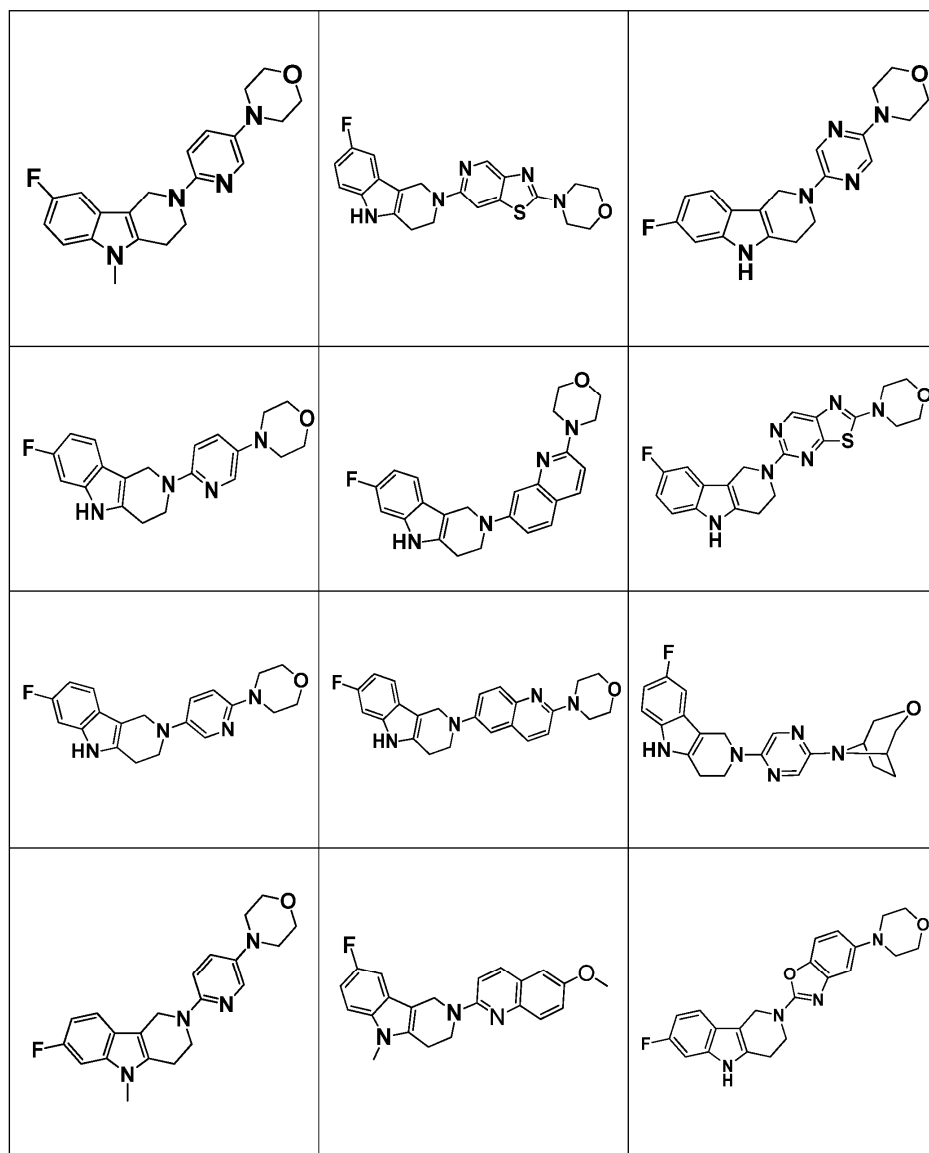


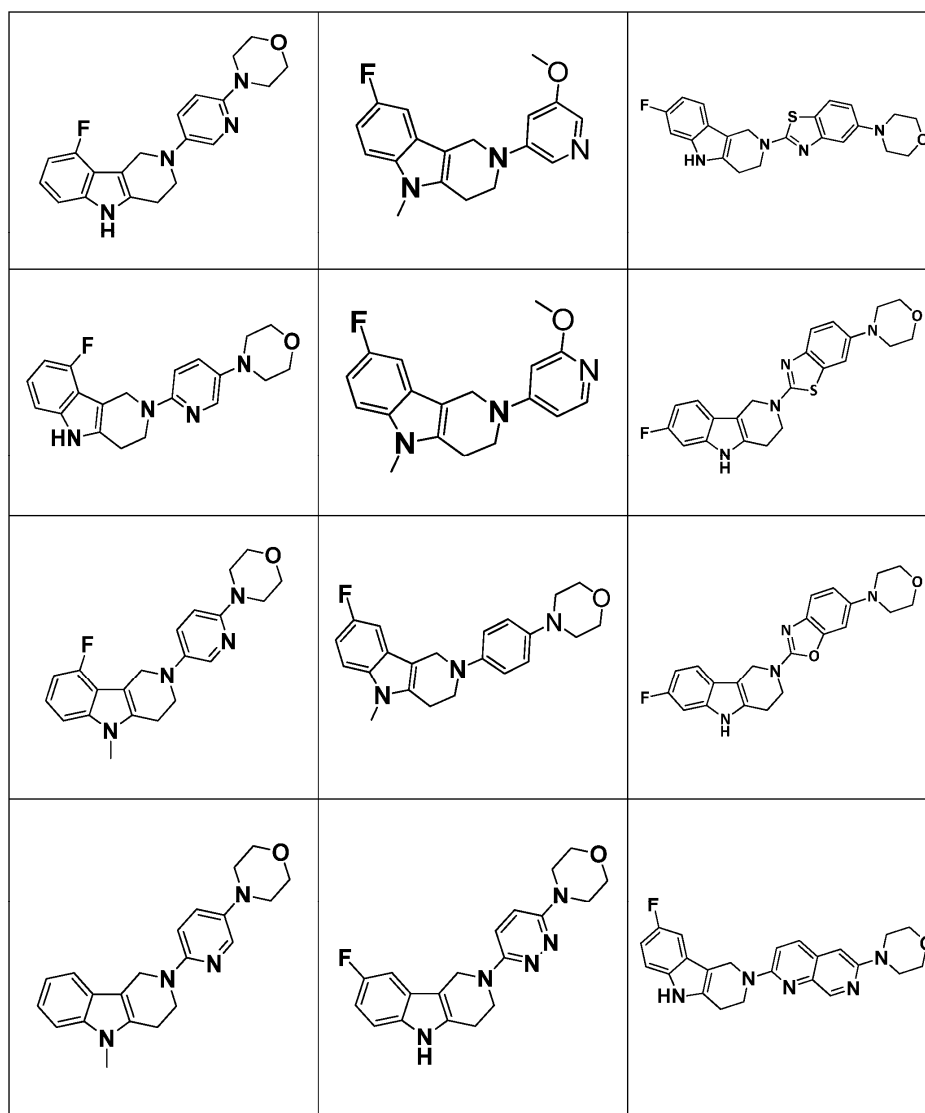


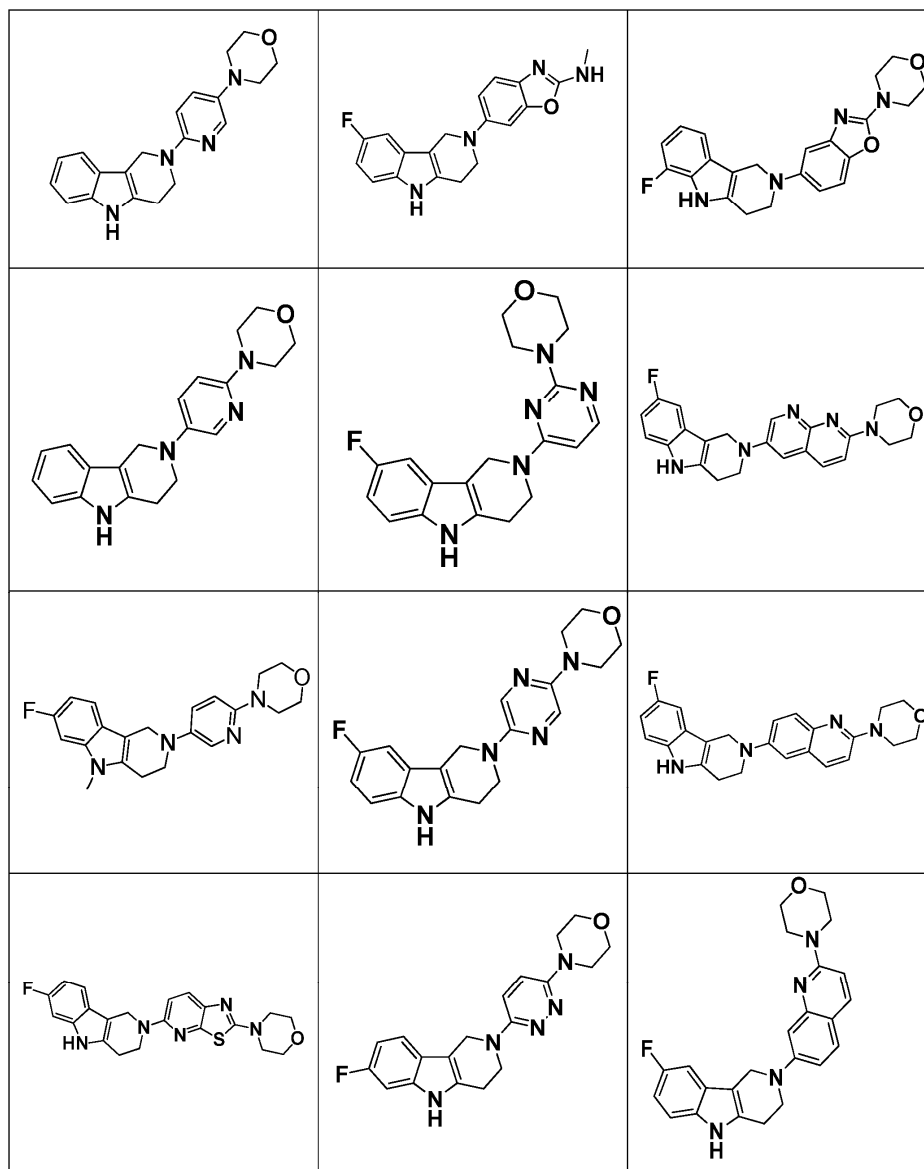


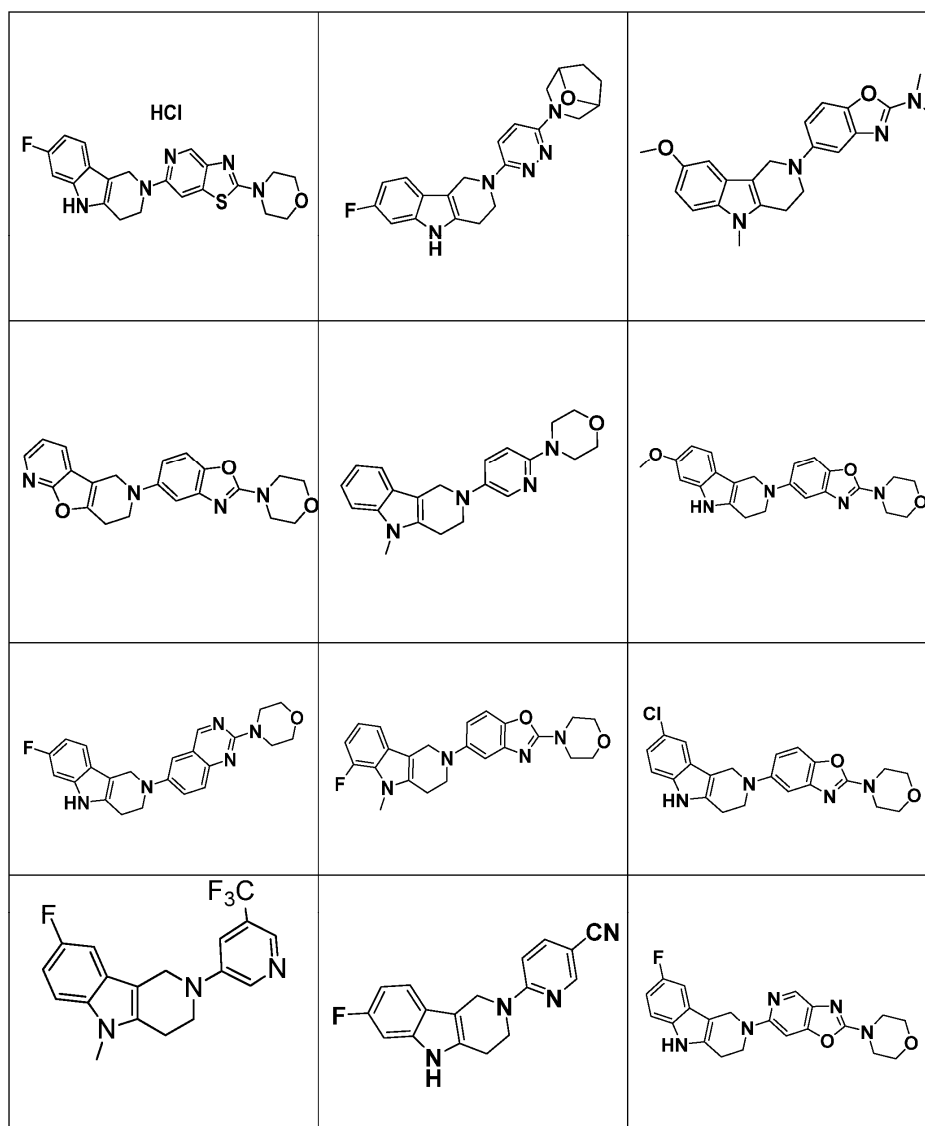


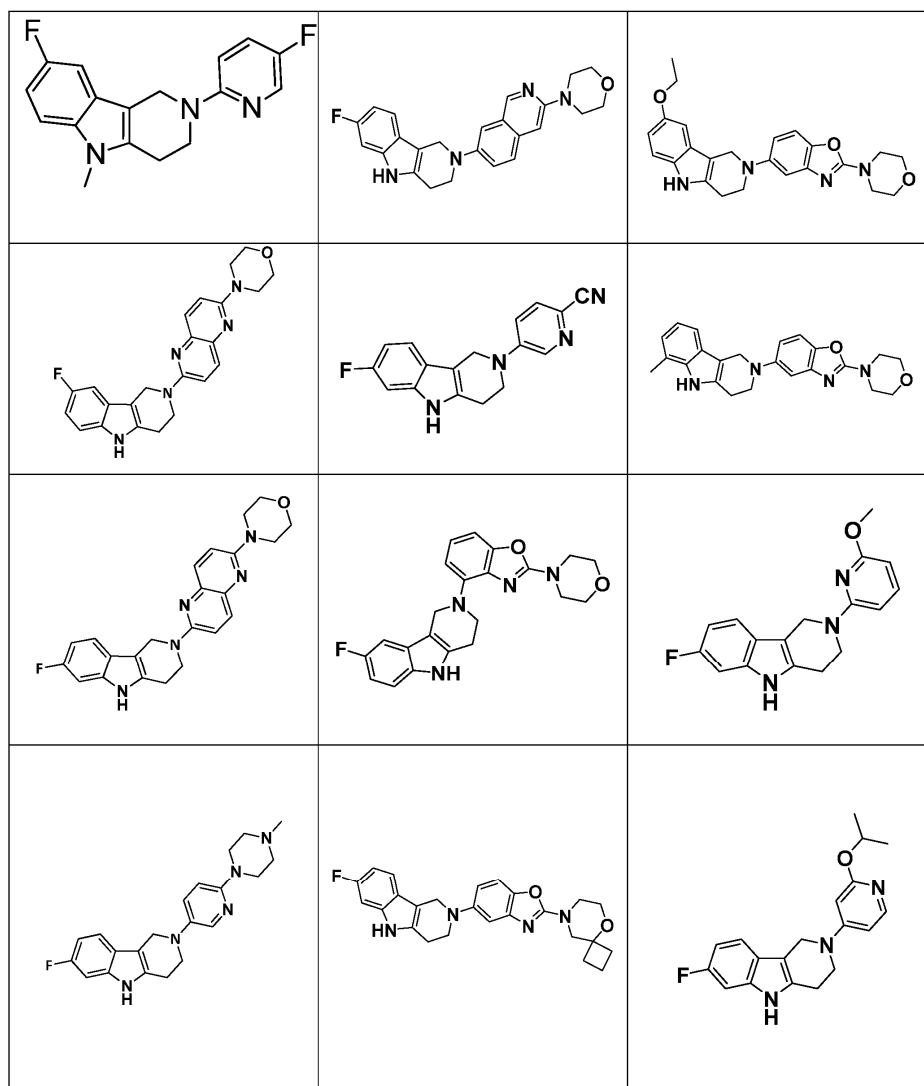


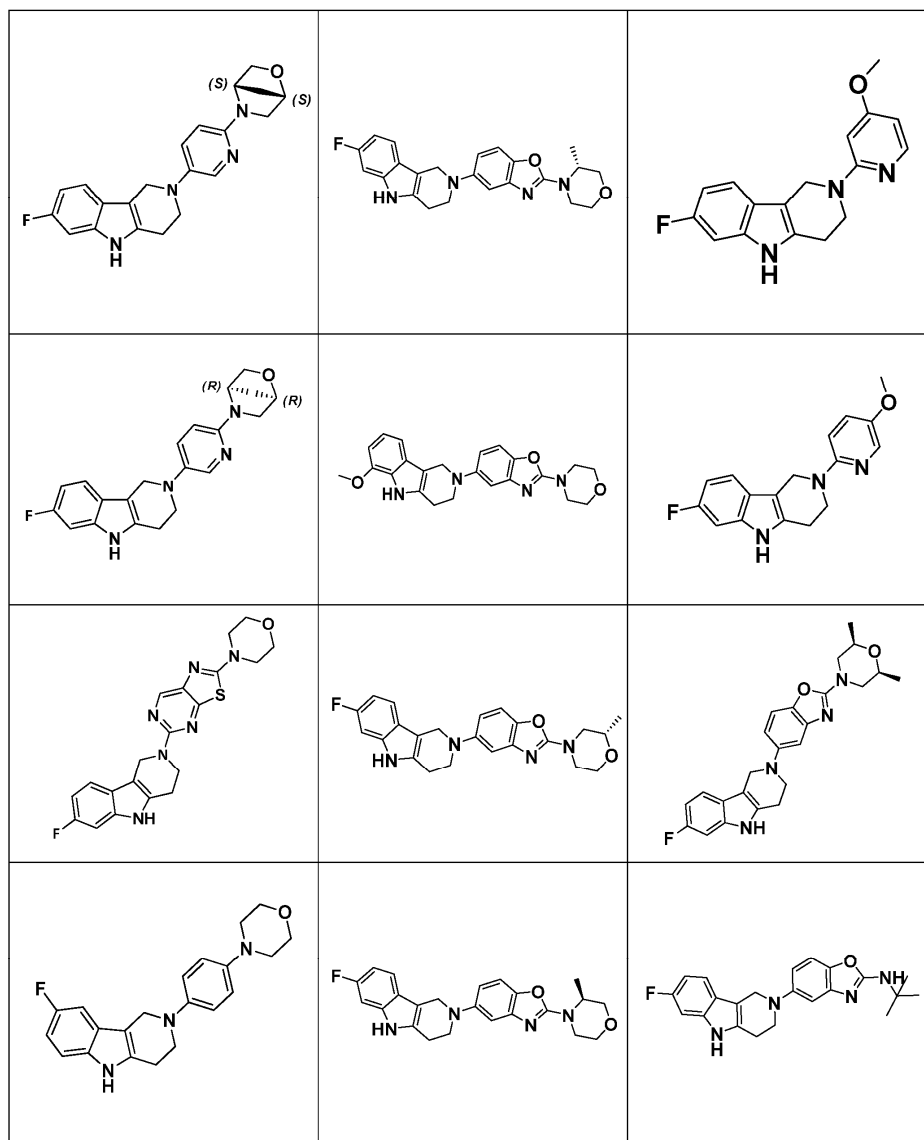


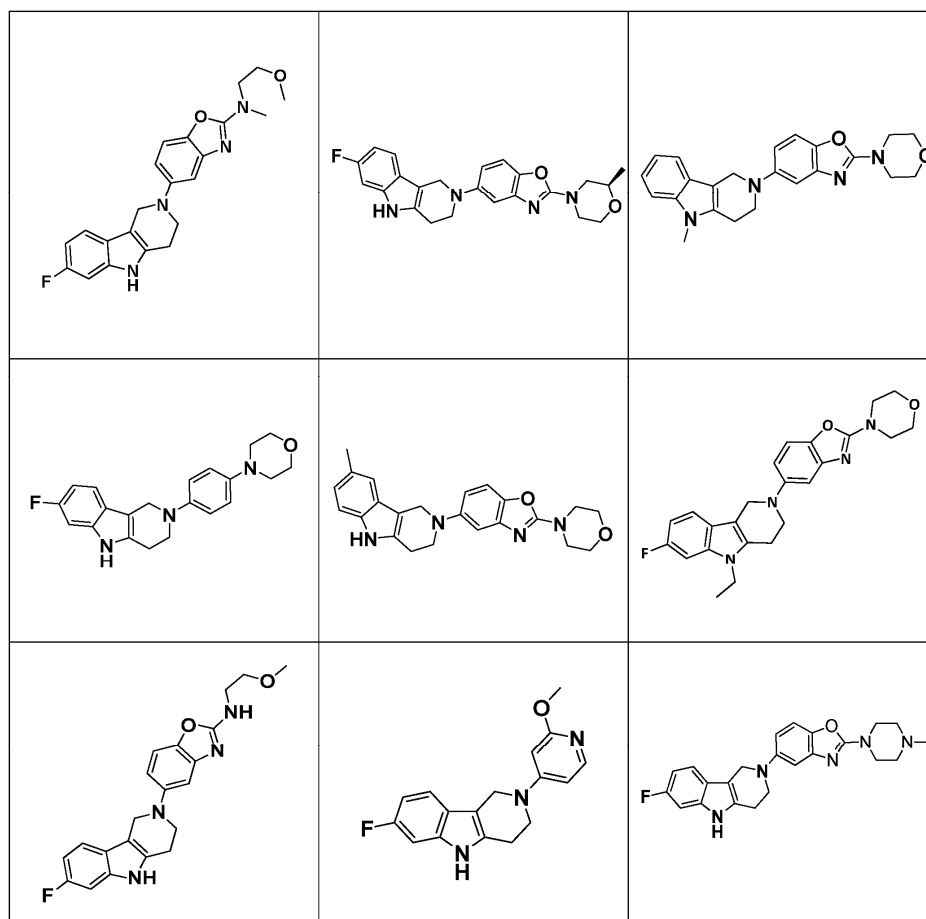






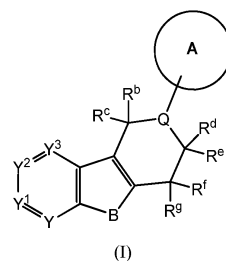






8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-7 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

9. Применение соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли;
для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка,

где А выбран из группы, состоящей из

где

может быть присоединен к Q в любом доступном положении, где

замещен одним или более заместителями R^j, причем, если А представляет собой

, R^j не представляет собой -CN, -галоген или -CF₃, и где

может быть необязательно замещен одним или более заместителями R;

В выбран из группы, состоящей из О и NR^a;

Е и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, О и S;

G выбран из группы, состоящей из бензольного кольца и пиридинового кольца;

J выбран из группы, состоящей из O и N-R¹;

Q представляет собой N;

Y выбран из группы, состоящей из CZ и N, при условии, что, когда Y представляет собой N, B представляет собой N-алкил или O;

Y¹ представляет собой CZ;

Y² представляет собой CZ;

Y³ представляет собой CZ;

Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, O-алкила и алкила;

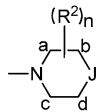


R независимо выбран из группы, состоящей из

R^a выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R^b, R^c, R^d, R^e, R^f и R^g представляют собой H;

Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -O-алкила, -CF₃, -CN, -NR³R⁴, а также



где мостик, содержащий атом углерода C_{1,2}, может присутствовать между атомом углерода a и атомом углерода c или d, или мостик, содержащий атом углерода C_{1,2}, может присутствовать между атомом углерода b и атомом углерода c или d;

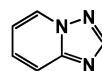
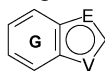
R¹ выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R² представляет собой алкил, причем, если два R² являются геминальными, они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, где алкил может быть необязательно замещен -O-алкилом;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

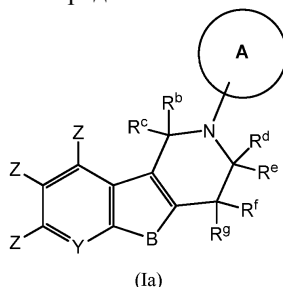
где алкил имеет от 1 до 6 атомов углерода.



10. Применение по п.9, в котором

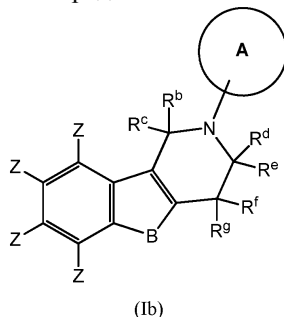
представляет собой

11. Применение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia)



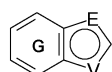
где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, Y и Z имеют значения, определенные в п.9.

12. Применение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы (Ib)

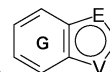
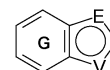


где A, B, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и Z имеют значения, определенные в п.9.

13. Применение по любому одному из пп.9-12, где A представляет собой



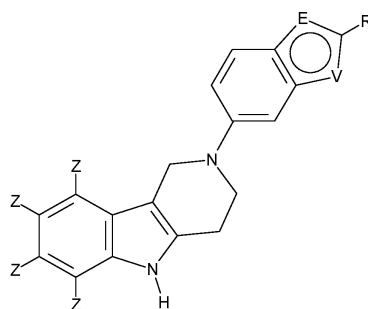
может быть присоединен к Q в любом доступном положении, и причем



может быть

необязательно замещен одним или более заместителями R, где G, E, V и R имеют значения, определенные в п.9.

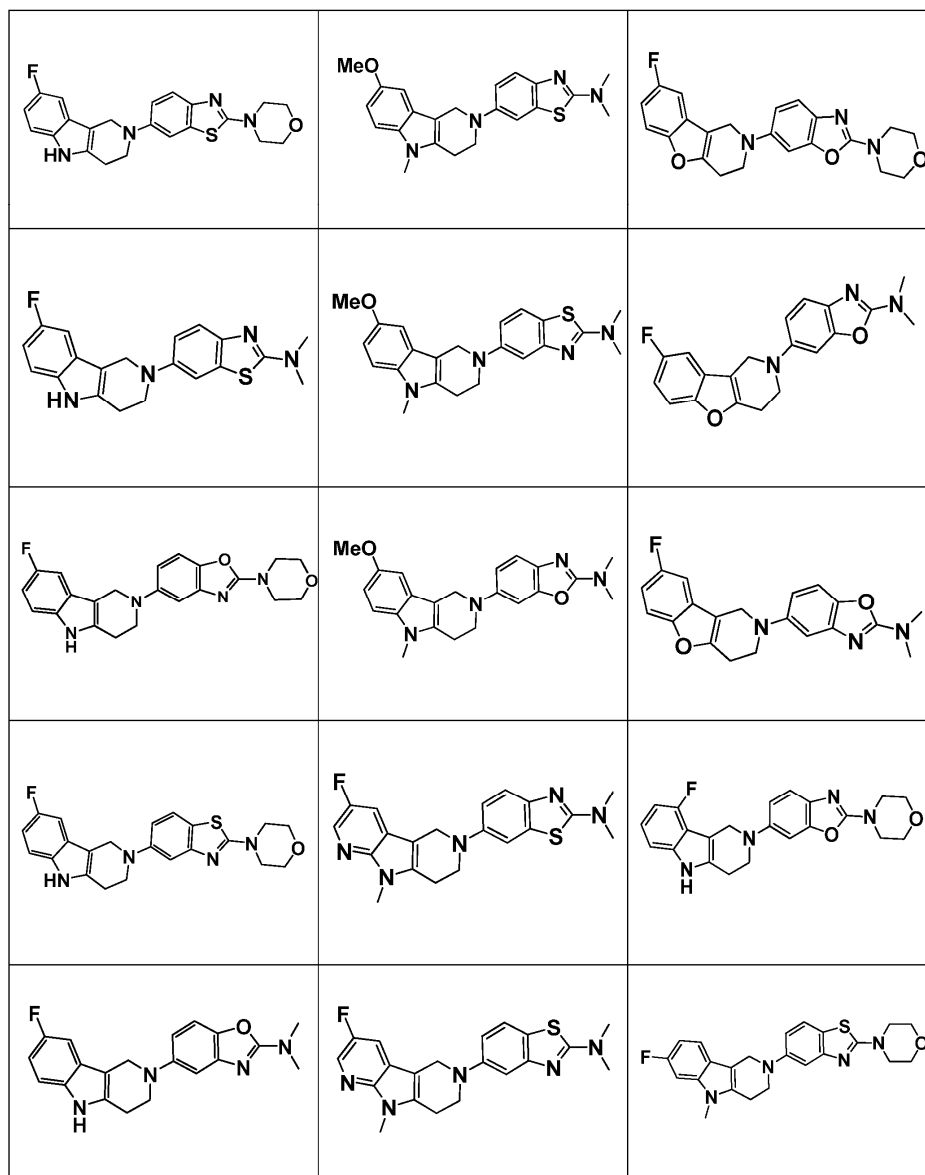
14. Применение по любому одному из пп.9-13, где соединение представляет собой соединение формулы (Ic)

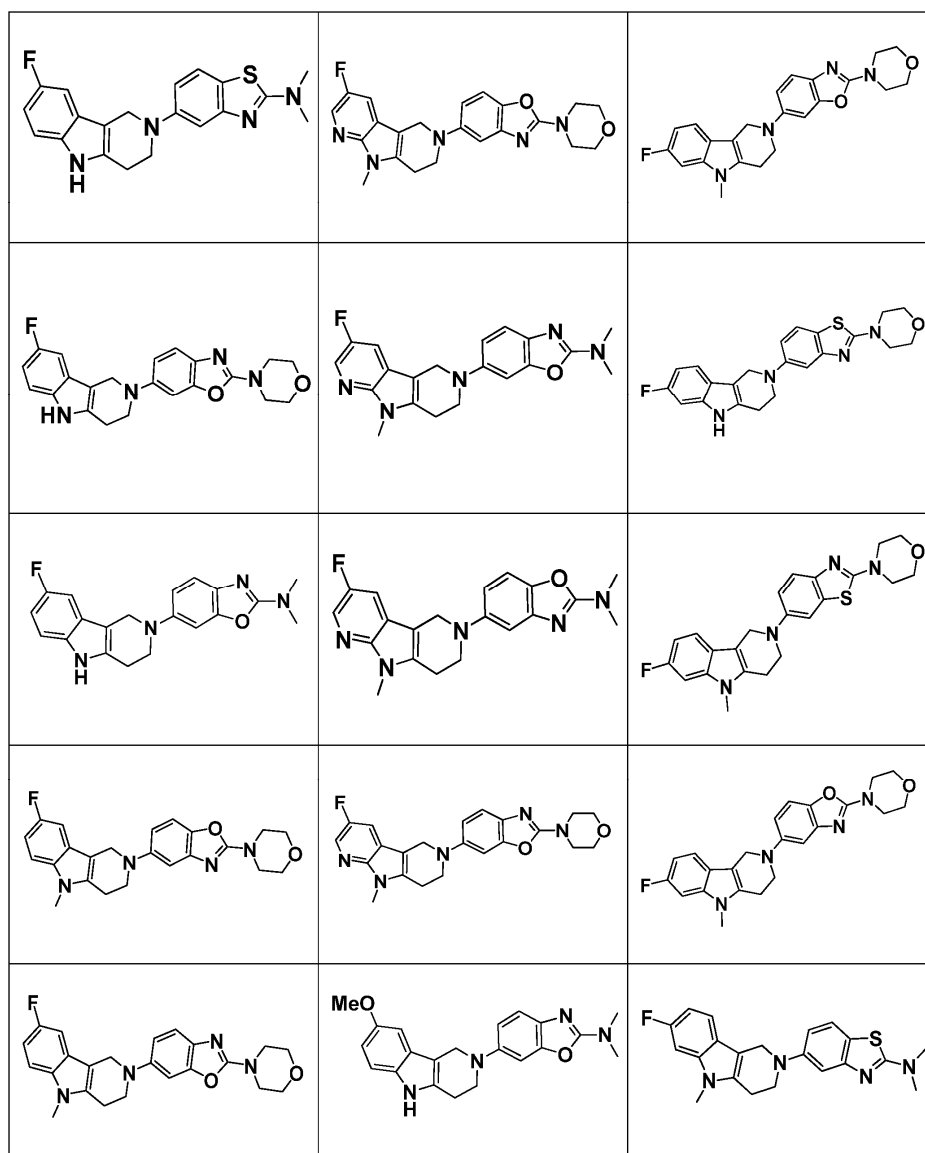


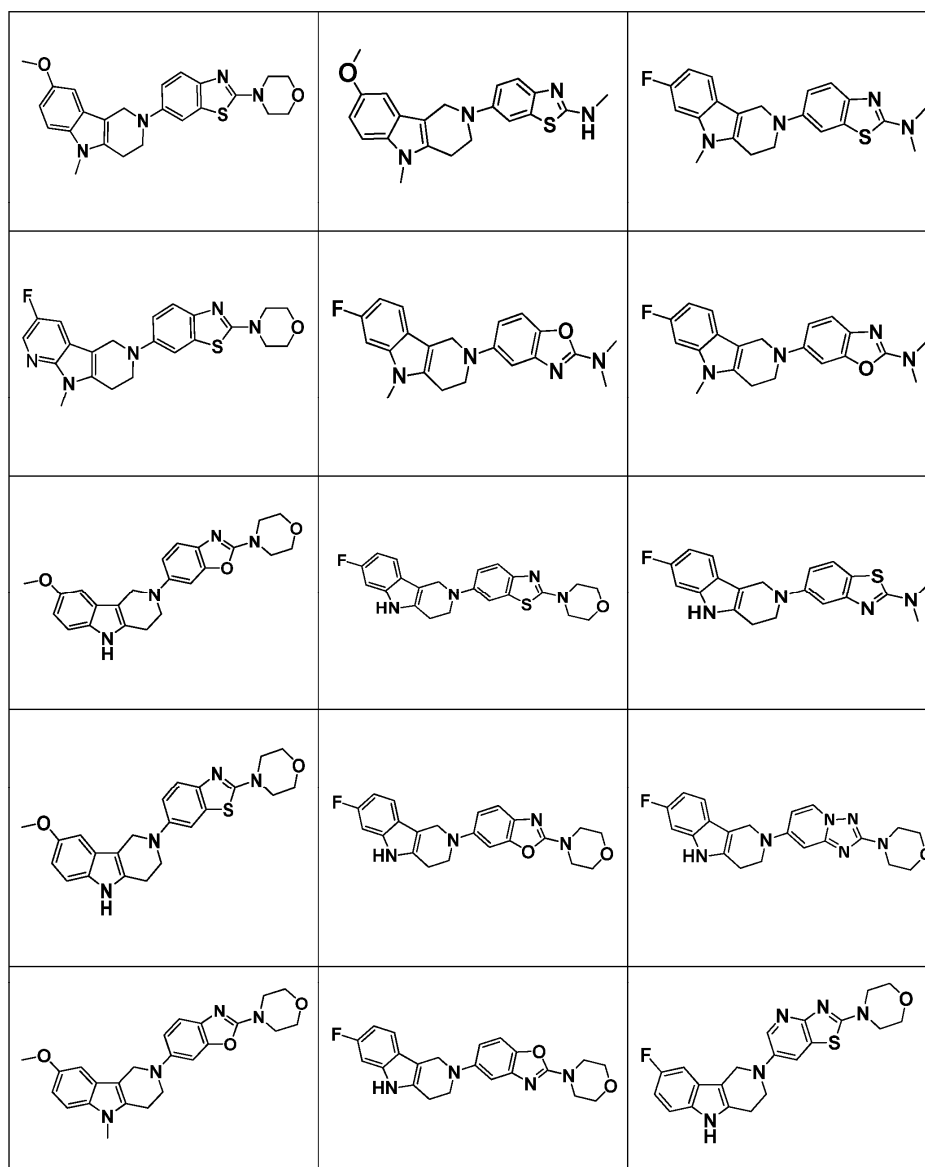
(Ic)

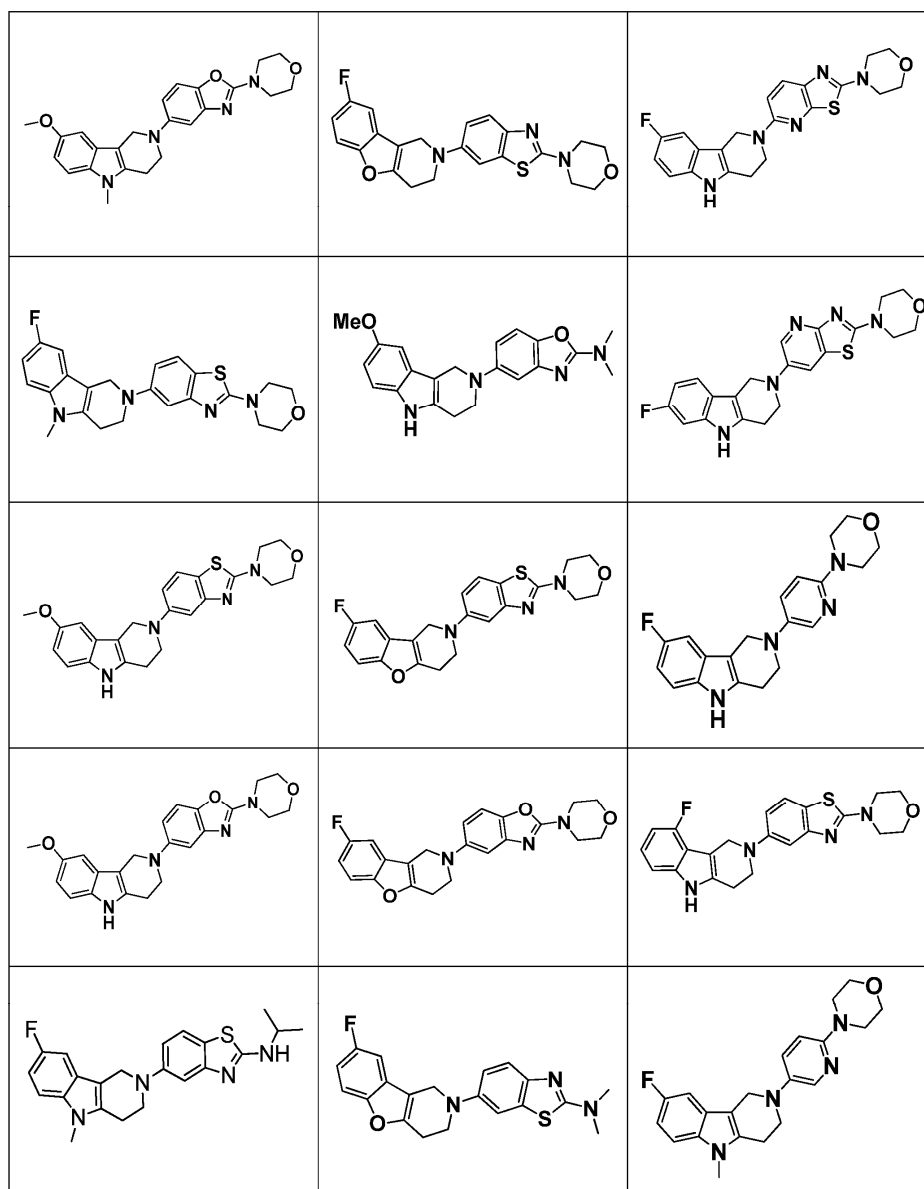
где E, R, V и Z имеют значения, определенные в п.9.

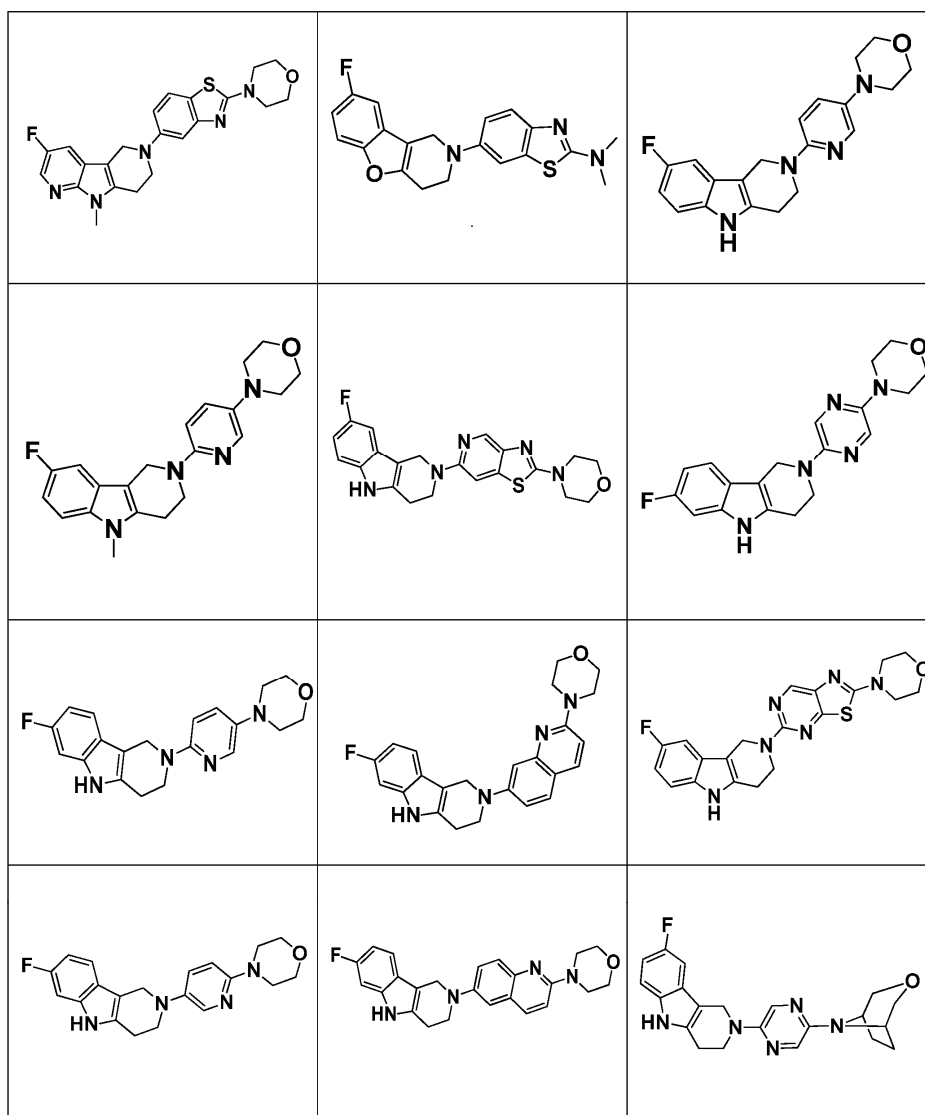
15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка, где соединение выбрано из группы, состоящей из

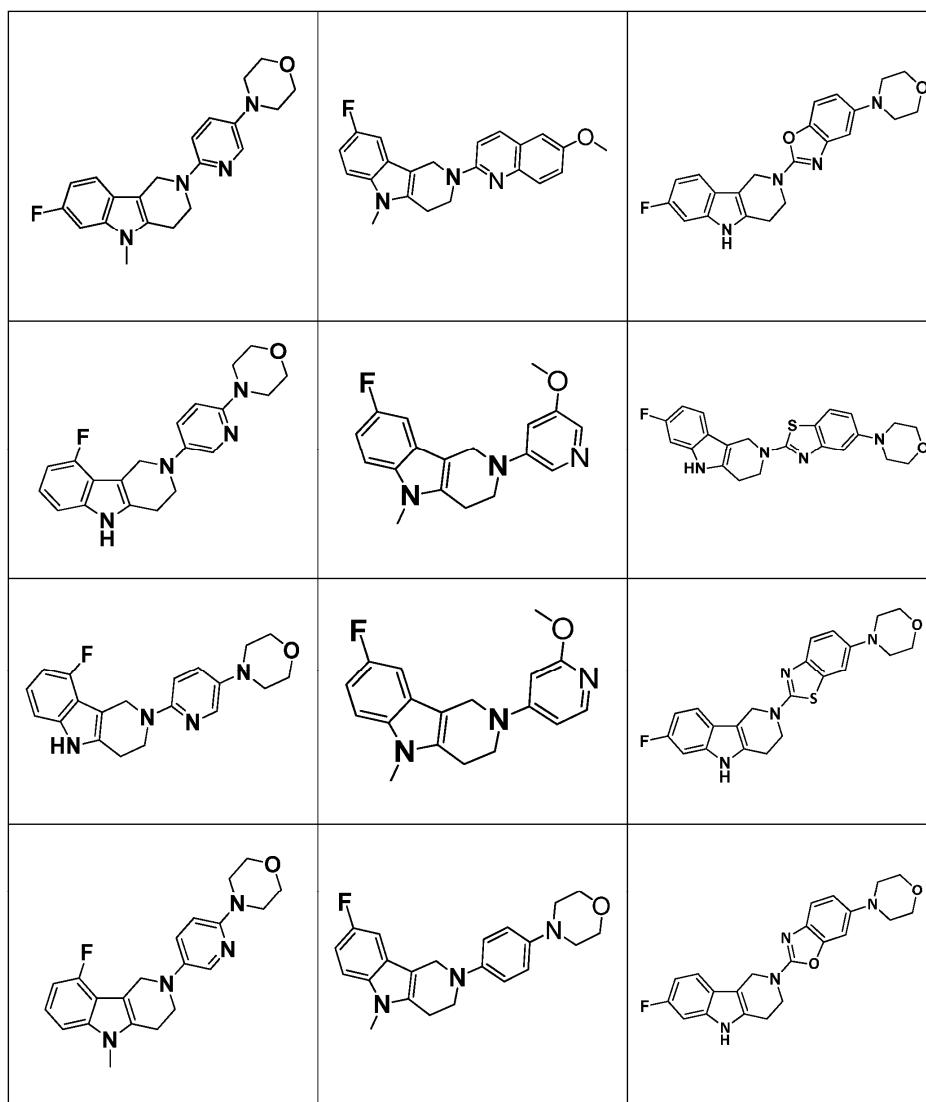


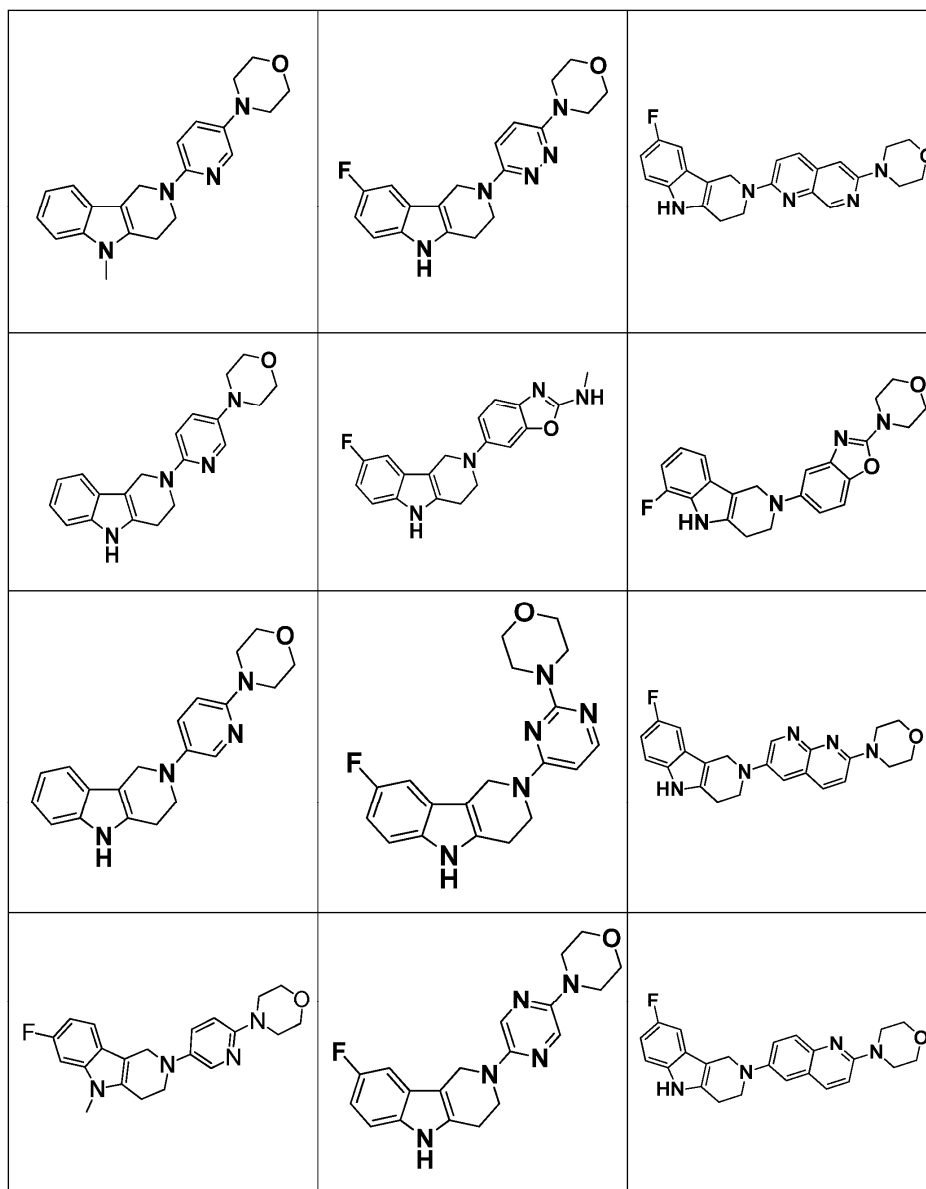


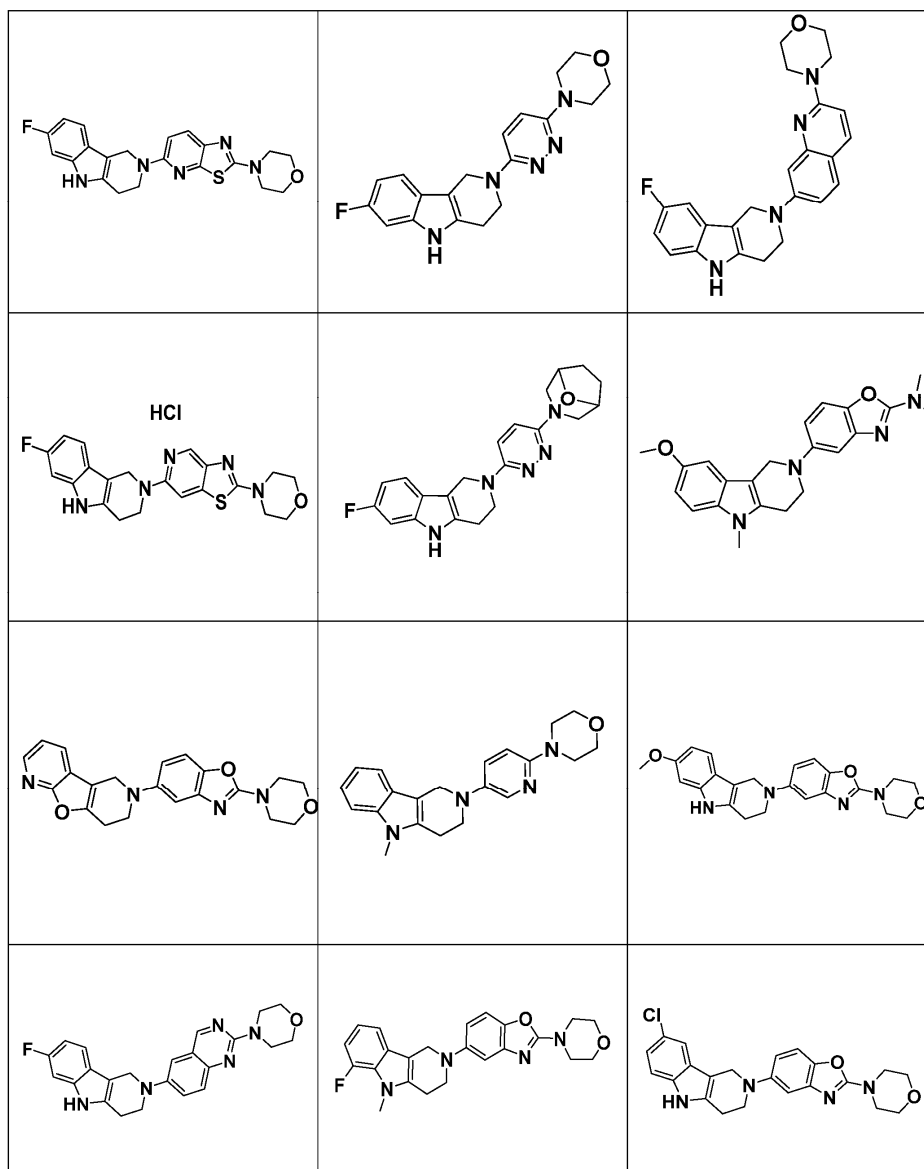


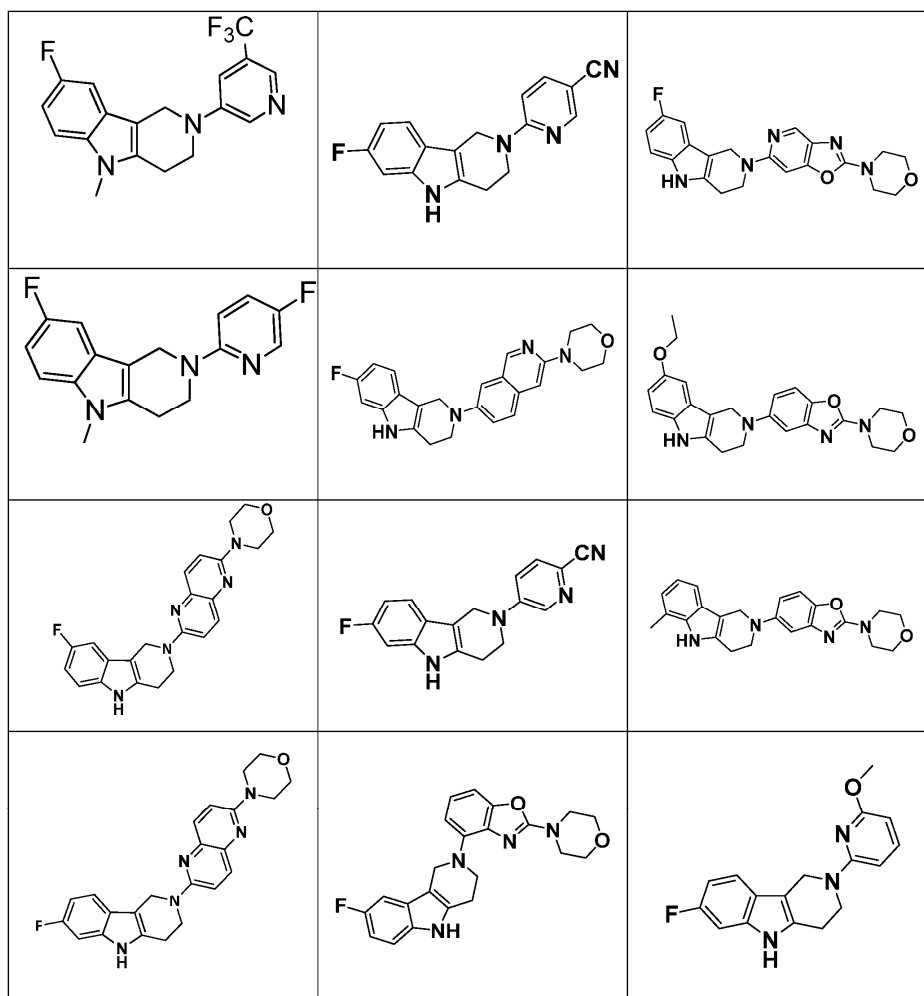


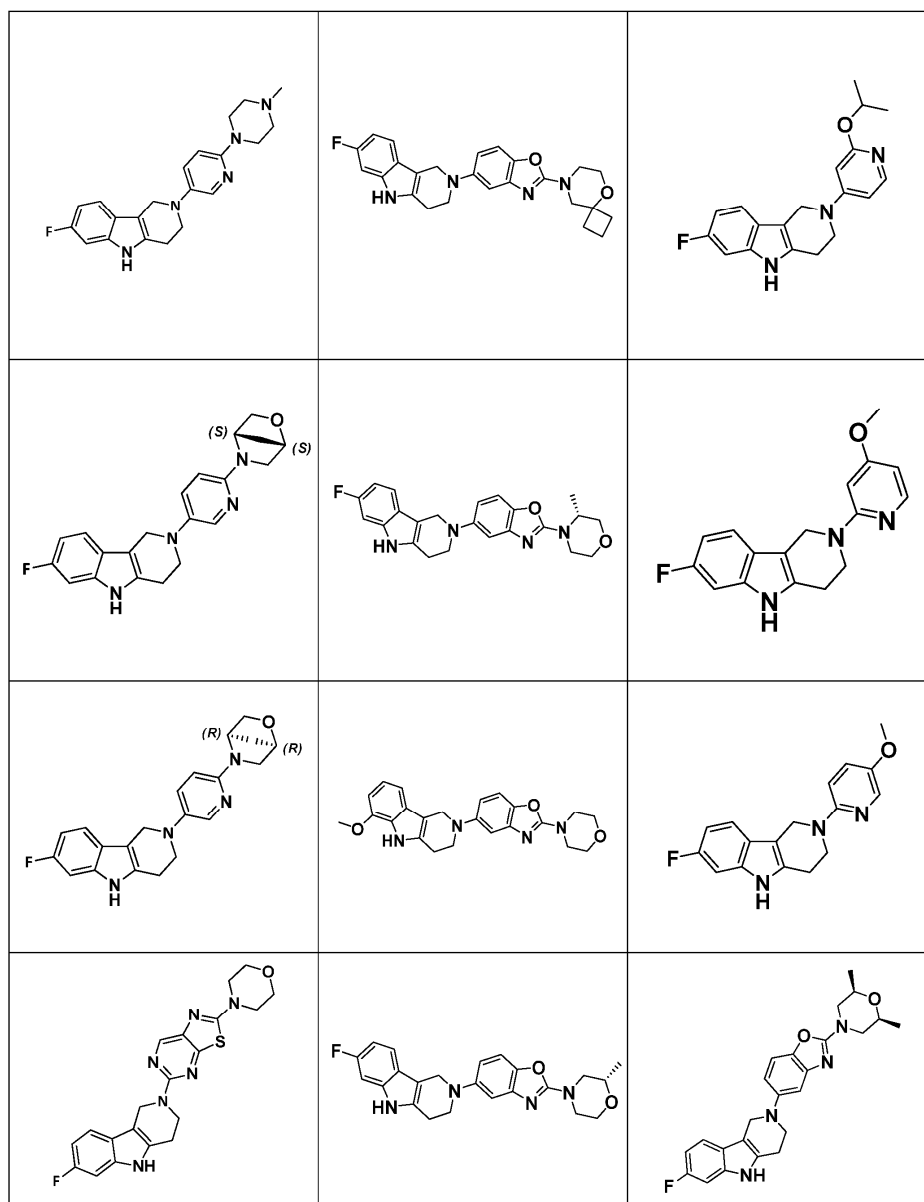


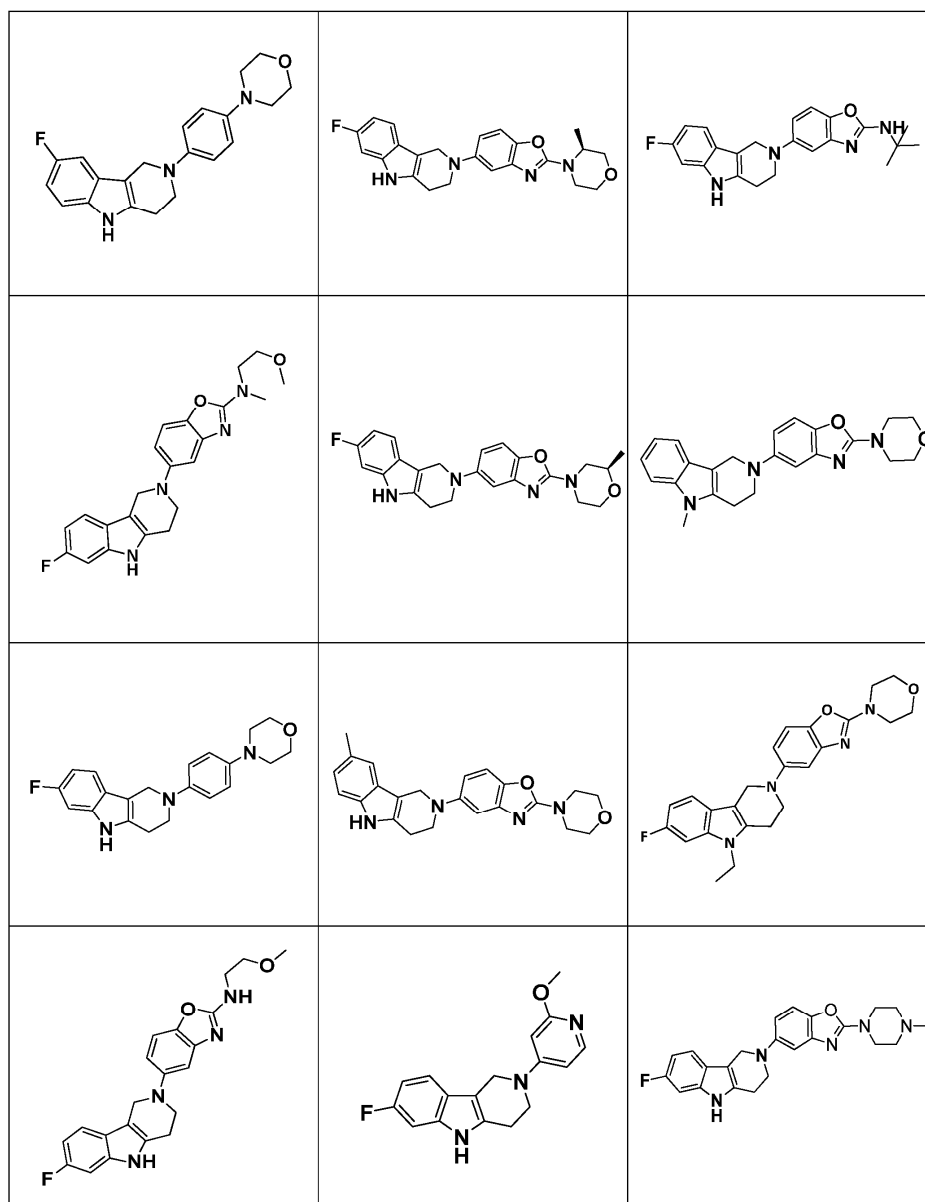












16. Способ лечения, профилактики или облегчения расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, вызванной прионовым белком, черепно-мозговой травмы (TBI), бокового амиотрофического склероза (ALS), комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, негуаумовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа C, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенерации, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной задержки умственного развития, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета у взрослых, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза

при AD и болезни Хантингтона, предпочтительно болезни Альцгеймера (AD), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Пика (PiD) и прогрессирующего надъядерного паралича (PSP).

18. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-7 при изготовлении лекарственного средства для лечения, профилактики или облегчения расстройства или аномалии, связанных с агрегатами тау-белка.

19. Применение по п.9 или применение по п.18, отличающееся тем, что расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, церебральной амилоидной ангиопатии, вызванной прионовым белком, черепно-мозговой травмы (TBI), бокового амиотрофического склероза (ALS), комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа C, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенераций, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, SLC9A6-связанной задержки умственного развития, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета у взрослых, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза при AD и болезни Хантингтона, предпочтительно болезни Альцгеймера (AD), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Пика (PiD) и прогрессирующего надъядерного паралича (PSP).

20. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для уменьшения агрегации тау.

21. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для профилактики образования агрегатов тау и/или для ингибирования агрегации тау.

22. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау.

23. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*.

24. Способ уменьшения агрегации тау, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

25. Способ профилактики образования агрегатов тау и/или ингибирования агрегации тау, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

26. Способ внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

27. Способ уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 нуждающемуся в этом субъекту.

28. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в изготовлении лекарственного средства для уменьшения агрегации тау.

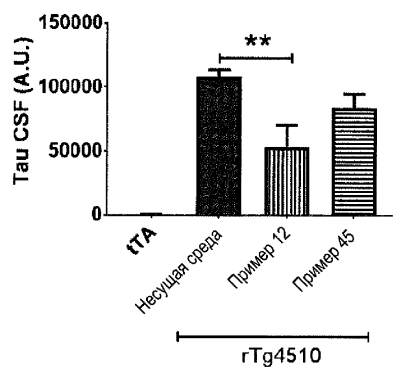
29. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в изготовлении лекарственного средства для профилактики образования агрегатов тау и/или для ингибирования агрегации тау.

30. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в изготовлении лекарственного средства для внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау.

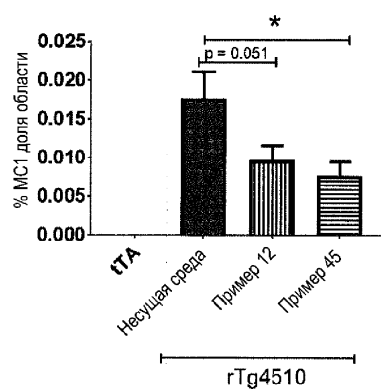
31. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в изготовлении лекарственного средства для уменьшения неправильного сворачивания тау и гиперфосфорилирования *in vivo*.

32. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-7, для характеристики ткани с патологией тау.

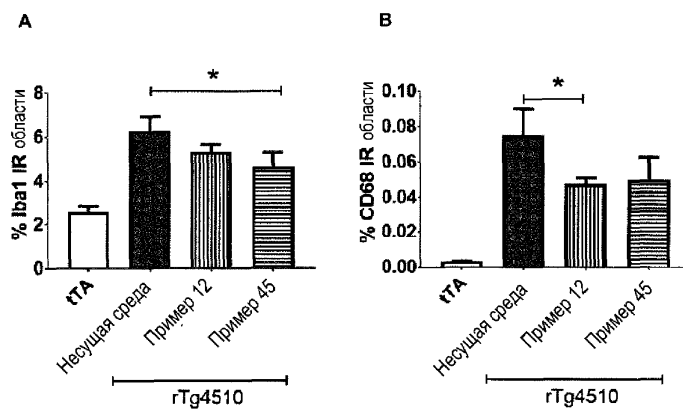
33. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-7, для тестирования соединений, нацеленных на патологию тау в ткани с патологией тау.



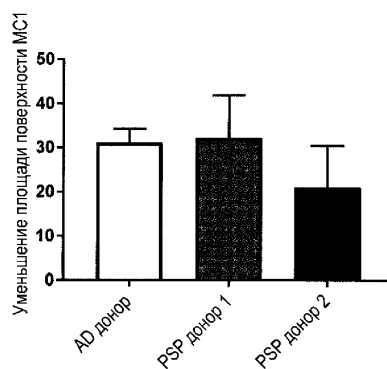
Фиг. 1



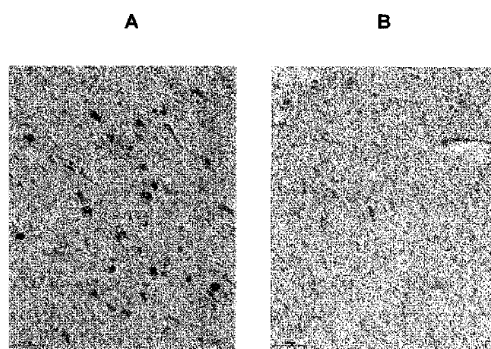
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

