

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293407 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.07

(22) Дата подачи заявки
2021.06.10

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ХАНТИНГТИНА

(31) 63/037,751

(32) 2020.06.11

(33) US

(86) PCT/US2021/036830

(87) WO 2021/252775 2021.12.16

(71) Заявитель:

СИЭЙЧДАЙ ФАУНДЭЙШН, ИНК.
(US)

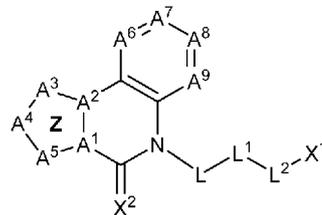
(72) Изобретатель:

Лю Лунбинь, Ли Мэттью, Домингес
Селия, Джонсон Питер Дэвид,
Гринэуэй Кэтрин Джейн, Хурана
Каника, Миллз Мэттью Роберт, Рота
Филиппо (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены некоторые соединения и визуализирующие агенты, применимые для обнаружения заболевания или патологического состояния, связанного с агрегацией белка, их композиции и способы их применения.



A1

202293407

202293407

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ХАНТИНГТИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США с
5 серийным № 63/037751, поданной 11 июня 2020 года, содержание которой во всех отношениях
включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем документе предложены соединения и визуализирующие агенты,
применимые для обнаружения, лечения или предотвращения заболевания или патологического
10 состояния, связанного с агрегацией белка, их композиции и способы их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Появление методов молекулярной визуализации, таких как позитронно-эмиссионная
томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволило
проводить измерения молекулярных и клеточных механизмов во всем теле в доклинических и
15 клинических условиях. Такие измерения имеют широкое диагностическое значение, и их
использование для оценки ответа на лечение и для помощи при разработке лекарств быстро
расширяется. Многие эксперты считают внедрение технологии молекулярной визуализации с
высоким разрешением качественным прорывом.

ПЭТ включает введение субъекту позитронно-активной радионуклидной метки с
20 последующим обнаружением событий позитронной эмиссии (аннигиляции) в организме.
Радионуклидная метка обычно состоит из нацеливающей молекулы, включающей в себя один или
более типов позитронно-активных радионуклидов.

Молекулярные зонды, меченные позитронно-активными радионуклидами, и связанные с
ними методы визуализации ПЭТ находятся в стадии разработки для нацеливания, обнаружения,
25 визуализации и количественного определения различных внеклеточных и внутриклеточных
молекул и процессов, связанных с различными заболеваниями.

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой наследственное прогрессирующее
нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными, когнитивными и
психическими нарушениями, а также нейродегенерацией и атрофией головного мозга,
30 начинающимися в стриатуме и коре головного мозга и распространяющимися на другие
подкорковые области мозга. HD обусловлена расширенным тринуклеотидным повтором CAG в
области экзона-1 гена хантингтина (HTT). Итоговая экспансия полиглутаматного домена может
вызывать неправильное сворачивание и конформационные изменения в мутантном белке
хантингтина (mHTT), что приводит к образованию белковых агрегатов. Распространенность HD
35 составляет 5-10 случаев на 100000 человек во всем мире, что делает ее наиболее
распространенным наследственным и моногенным нейродегенеративным заболеванием.

В соответствии с другими медицинскими состояниями, лечение HD в идеале должно начинаться на ранних признаках заболевания или до них. Таким образом, весьма желательны ранние индикаторы начала заболевания и надежные фармакодинамические биомаркеры прогрессирования заболевания.

5 Ввиду центральной роли накопления агрегированных форм белков в патогенезе нейродегенеративных состояний, включая HD, существует потребность в молекулах, которые связываются с такими белками с высокой чувствительностью и специфичностью и позволяют проводить молекулярную визуализацию.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным для визуализации белка хантингтина.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I', описанное в настоящем документе, причем указанное соединение необязательно является меченным одним или более радиоактивными изотопами. В некоторых вариантах реализации соединение формулы
15 I' содержит один или более позитронно-активных радиоактивных изотопов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F . В некоторых вариантах реализации предложен визуализирующий агент, содержащий соединение формулы I' или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I, описанное в
20 настоящем документе, причем указанное соединение необязательно является меченным одним или более радиоактивными изотопами. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I содержит один или более позитронно-активных радиоактивных изотопов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .

В некоторых вариантах реализации предложен визуализирующий агент, содержащий
25 соединение формулы I или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

Также предложены визуализирующие агенты, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, причем указанное соединение является меченым одним или более позитронно-активными радионуклидами. В некоторых вариантах реализации предложенное
30 соединение содержит один или более позитронно-активных радионуклидов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .

Также предложен способ получения диагностических изображений, например изображений позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или
35 визуализирующего агента, содержащего соединение, описанное в настоящем документе, и получение изображения части тела или области тела индивидуума.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения для получения диагностических изображений у индивидуума, причем указанное

применение включает введение индивидууму эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и получение изображения части тела или области тела индивидуума.

5 В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем получение изображения части тела или области тела индивидуума включает получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка, склонного к агрегации, на изображении. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингтина (белок
10 НТТ). В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем белок НТТ находится в базальном ядре.

15 В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем присутствие или отсутствие агрегата белка соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии. В некоторых вариантах
20 реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (HD).

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем эффективное количество
25 визуализирующего агента включает от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем эффективное количество визуализирующего агента включает примерно 10 мКи.

30 В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом
35 однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем получение изображения включает визуализацию методом ПЭТ.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем белок НТТ присутствует в форме олигомеров или агрегатов, или их комбинации. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем белок НТТ является мутантным.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем часть тела или область тела представляет собой голову, спинной мозг, конечность, грудную клетку или брюшную полость. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем часть тела или область тела представляет собой головной мозг.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В следующем описании представлены иллюстративные варианты реализации предложенной технологии. Однако следует понимать, что приведенное описание не предназначено в качестве ограничения объема настоящего изобретения, и оно представлено в качестве описания иллюстративных вариантов реализации изобретения.

Определения

При использовании в настоящем описании следующие термины, выражения и символы обычно имеют значение, указанное ниже, за исключением тех случаев, когда в контексте, в котором они использованы, указано иное.

Соединение, описанное в настоящем документе, относится к соединению или его аналогу с изотопной меткой, фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или смеси стереоизомеров любой из формул, описанных в настоящем документе, включая формулу I', формулу I, формулу Ia, формулу Iia, формулу IIb, формулу IIc, формулу IId, или к соединению, описанному в любом месте настоящего документе, включая примеры, или к соединению из таблицы 1A или таблицы 1B, или к меченому изомеру такого соединения, как описано в настоящем документе, или к визуализирующему агенту, или к фармацевтической композиции, содержащей такое соединение или меченое соединение.

Дефис («-»), стоящий не между двумя буквами или символами, использован для обозначения точки присоединения заместителя к исходной структуре. Например, $-C(O)NH_2$ присоединен к исходной структуре через атом углерода. Дефис в начале или в конце химической группы указан для удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более такими дефисами или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия или пунктирная линия, проведенная через связь в структуре, означает конкретную точку присоединения. При отсутствии химически или структурно обусловленной необходимости, порядок записи или наименования химической группы не означает или не подразумевает какое-либо конкретное направление или стереохимию.

Приставка «C_{u-v}» означает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода, не включая дополнительное замещение. Например, «C₁₋₆ алкил» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

Упоминание значения или параметра с термином «примерно» в данном контексте
5 включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся к данному значению или параметру per se. В некоторых вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 5\%$. В некоторых других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 1\%$. Кроме того, термин «примерно X» включает описание «X». Кроме
10 того, формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Так, например, упоминание «соединения» включает множество таких соединений, а упоминание «анализа» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

«Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной
15 цепи. В данном контексте алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C₁₋₂₀ алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂ алкил), от 1 до 9 атомов углерода (т.е. C₁₋₉ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е. C₁₋₈ алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C₁₋₄ алкил). Примеры алкильных групп включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-
20 гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Если алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, описан химическим названием или обозначен молекулярной формулой, то могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие указанное количество атомов углерода; так, например, «бутил» включает н-бутил (т.е. $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), втор-бутил (т.е. $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил (т.е. $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) и трет-бутил (т.е. $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); а «пропил» включает н-пропил (т.е.
25 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) и изопропил (т.е. $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Вместо терминов, предложенных в настоящем документе, могут быть использованы альтернативные химические названия, известные специалистам в данной области техники. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т.д., также может быть упомянута как «алкиленовая» группа или
30 «ариленовая» группа, соответственно. Кроме того, если специально не указано иное, то в тех случаях, когда комбинации групп упомянуты в данном контексте как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая группа содержит атом, через который указанный фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

«Алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную
35 углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутаденил (включая 1,2-бутаденил и 1,3-бутаденил) и изопренил.

«Алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

«Алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкокси-групп включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

«Алкиламино» относится к группе «алкил-NH-». Примеры алкиламино-групп включают, например, метиламино, этиламино, изо-пропиламино, трет-бутиламино и н-гексиламино. «Диалкиламино» относится к группе «(алкил)₂N-». Примеры диалкиламино-групп включают, например, диметиламино, диэтиламино, (изо-пропил)(метил)амино, (н-пентил)(трет-бутил)амино и ди-н-гексиламино.

«Алкилтио» относится к группе «алкил-S-». «Алкилсульфинил» относится к группе «алкил-S(O)-». «Алкилсульфонил» относится к группе «алкил-S(O)₂-». «Алкилсульфонилалкил» относится к -алкил-S(O)₂-алкилу.

«Ацил» относится к группе -C(O)R^y, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметил-карбонил и бензоил.

«Амидо» относится как к «С-амидо» группе, которая означает группу -C(O)NR^yR^z, так и к «N-амидо» группе, которая означает группу -NR^yC(O)R^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе, или R^y и R^z вместе образуют циклоалкил или гетероциклил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

«Амино» относится к группе -NR^yR^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации «амино» относится к группе NH₂.

«Амидино» относится к группе -C(NR^y)(NR^z), где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

«Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклическая) или несколько колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В данном контексте арил содержит от 6 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₆₋₂₀ арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₆₋₁₀

арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил никоим образом не включает или не перекрывается с гетероарилом, определение которого приведено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероцикл.

«Арилалкил» или «аралкил» относится к группе «арил-алкил».

«Карбамоил» относится как к «О-карбамоильной» группе, которая означает группу $-O-C(O)NR^yR^z$, так и к «N-карбамоильной» группе, которая означает группу $-NR^yC(O)OR^z$, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

«Карбокисильный сложный эфир» или «сложный эфир» относится как к $-OC(O)R^x$, так и к $-C(O)OR^x$, где R^x представляет собой алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е. циклические группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один sp^3 кольцевой атом углерода (т.е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В данном контексте циклоалкил содержит от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-8} циклоалкил), от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-6} циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил, норборнил, норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Кроме того, термин «циклоалкил» включает любую неароматическую кольцевую систему, которая может содержать конденсированное арильное кольцо, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, «циклоалкил» также включает «спироциклоалкил», например, спиро[2.5]октанил, спиро[4.5]деканил или спиро[5.5]ундеканил. При наличии двух положений для замещения у атома углерода в исходной структуре, циклоалкил в качестве группы заместителя может включать спироциклоалкил. Циклоалкил может быть замещен по атому углерода, который является точкой присоединения к исходной структуре.

«Циклоалкокси» относится к группе «-О-циклоалкил».

«Циклоалкилалкил» относится к группе «циклоалкил-алкил-».

5 «Гуанидино» относится к $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$, где каждый R^y и R^z независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

«Имино» относится к группе $-C(NR^y)R^z$, где R^y и R^z , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

10 «Имидо» относится к группе $-C(O)NR^yC(O)R^z$, где R^y и R^z , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

15 «Галоген» или «гало» относится к атомам-заместителям из группы VIIA периодической таблицы элементов, таким как фтор, хлор, бром или иод.

«Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определение которой приведено выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода, вплоть до и включая все атомы водорода, заменены на галоген. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, то он может быть описан с помощью приставки, соответствующей количеству присоединенных галогенных фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогенными группами, которые могут быть, но не обязательно представляют собой один и тот же галоген. Пергалогеналкильная группа представляет собой галогеналкильную группу, в которой каждый водородный заместитель замещен галогеном. Примеры галогеналкила включают, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

25 «Галогеналкокси» относится к алкокси-группе, определение которой приведено выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода, вплоть до и включая все атомы водорода, заменены на галоген.

30 «Гидроксиалкил» относится к алкильной группе, определение которой приведено выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на гидроксигруппу.

35 «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода алкильной цепи (и все связанные с ними атомы водорода), каждый независимо, заменены одинаковыми или различными гетероатомными группами, при условии, что точка присоединения к остальной части молекулы находится у атома углерода. Термин «гетероалкил» включает неразветвленные или разветвленные насыщенные цепи, содержащие атомы углерода и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми

или различными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваясь ими, $-NR^y-$, $-C(O)NR^y-$, $-NR^yC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ и т.п., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ и т.д.), простые тиоэфиры (например, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ и т.д.), сульфоны (например, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$ и т.д.) и аминоклилы (например, $-CH_2NR^yCH_3$, $-CH(CH_3)NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$ и т.д., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе). В данном контексте гетероалкил содержит от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

«Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо или несколько конденсированных колец, в которой один или более кольцевых гетероатомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более (например, от 1 до 3) N-оксидных (-O) фрагментов. В данном контексте гетероарил содержит от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-12} гетероарил) или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-8} гетероарил), и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых случаях гетероарил включает 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, имидазо[1,2-a]пиридил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триазилил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваясь ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил,

бензо[d]имидазол, пиразоло[1,5-а]пиридинил и имидазо[1,5-а]пиридинил, где гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Любая ароматическая кольцевая система, содержащая одно или несколько конденсированных колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом, независимо от присоединения к остальной части молекулы (например, через любой из конденсированных колец). Гетероарил не включает или не пересекается с арилом, определение которого приведено выше.

«Гетероарилалкил» относится к группе «гетероарил-алкил».

«Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, причем атомы азота или серы являются необязательно окисленными с образованием N-оксида, сульфонила (-S(O)-) или сульфоксида (-S(O)₂-). Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкильные группы (т.е. гетероциклильные группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, причем несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спироциклическими. Независимо от перечисленных групп заместителей, гетероциклил может содержать один или более (например, от 1 до 3) оксофрагментов (=O) или N-оксидных фрагментов (-O), если не указано иное. Гетероциклил может быть связан через атом углерода или гетероатом, если это допустимо валентностью. Кроме того, термин «гетероциклил» включает любую кольцевую систему, содержащую неароматическое кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, причем указанное кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Гетероциклил может иметь заряженную резонансную структуру, которая является ароматической (например, пиридин-2(1H)-он-1-ил). В данном контексте гетероциклил может содержать от 3 до 14 кольцевых атомов, от 3 до 10 кольцевых атомов, от 3 до 6 кольцевых атомов или от 5 до 6 кольцевых атомов и/или от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₁₂ гетероциклил), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₁₀ гетероциклил), от 2 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₈ гетероциклил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₁₂ гетероциклил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₈ гетероциклил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₆ гетероциклил); и содержать от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом. Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидрдопиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, фуранонил, имидазоланил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил,

феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т.е. тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Термин «гетероцикл» также включает «спирогетероцикл». Примеры спирогетероциклических колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. При наличии двух положений для замещения у атома углерода в исходной структуре, гетероцикл в качестве группы заместителя может включать спирогетероцикл. Примеры мостиковых гетероциклических колец включают, но не ограничиваясь ими, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают, но не ограничиваясь ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, причем гетероцикл может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. «Оксо-гетероциклическая» группа представляет собой гетероцикл, содержащий по меньшей мере один оксо-заместитель (например, 1 или 1-2 оксо-заместителя), независимо от того, допустимы ли или не допустимы дополнительные заместители (т.е. незамещенный оксо-гетероцикл содержит оксо-группы и не содержит другие заместители). В некоторых вариантах реализации оксо-гетероцикл включает циклический амидный фрагмент.

«Гетероциклический алкил» относится к группе «гетероцикл-алкил».

«Оксим» относится к группе $-CR^y(=NOH)$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

«Сульфони́л» относится к группе $-S(O)_2R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры сульфонила представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

«Сульфони́л» относится к группе $-S(O)R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры сульфонила представляют собой метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

«Сульфонами́до» относится к группам $-SO_2NR^yR^z$ и $-NR^ySO_2R^z$, где R^y и R^z , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное далее событие или обстоятельство не обязательно должно иметь место, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда их нет. Кроме того, термин «необязательно замещенная» относится к группе, которая является незамещенной или замещенной.

Термин «замещенный» в данном контексте относится к группе, в которой любой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены неводородной группой, такой как, но не ограничиваясь ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, ацил, амидо, амина, амидино, арил, арилалкил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный сложный эфир, циано, циклоалкил, циклоалкилалкил, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксиалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, $-NHNH_2$, $=NNH_2$, имино, имидо, гидрокси, оксо, оксим, нитро, сульфонил, сульфинил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, тиоцианат, $-S(O)OH$, $-S(O)_2OH$, сульфонамидо, тиол, тиоксо, N-оксид или $-Si(R^y)_3$, где каждый R^y независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации «замещенная» относится к группе, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода независимо заменены на дейтерий, галоген, циано, гидроксил, имино, нитро, азидо, оксо, тиоксо, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, тиоалкил, галогеналкокси, циклоалкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$ или $-SCF_3$. В некоторых вариантах реализации «замещенная» также означает группу, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$ или $-CH_2SO_2NR^gR^h$. В представленном выше описании R^g и R^h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиоалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил, или R^g и R^h вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное оксо-группой, галогеном или алкилом, необязательно замещенным оксо-группой, галогеном, аминогруппой, гидроксидом или алкокси-группой.

Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, возникающие при определении заместителей с добавлением дополнительных заместителей до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т.д.), не предусмотрены в качестве следствия вышеописанных определений. Если не указано иное, то максимальное количество последовательных замещений в соединениях, описанных в настоящем

документе, равно трем. Например, последовательные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены до ((замещенный арил)замещенный арил)замещенного арила. Аналогично, представленные выше определения не предназначены для включения соединений, имеющих химически невозможные или неразделимые

5
схемы замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, содержащие три последовательных кольцевых атома кислорода). Такие недопустимые способы замещения хорошо известны опытным специалистам. При использовании для модификации химической группы, термин «замещенная» может описывать другие химические группы, определение которых приведено в настоящем документе.

10 В некоторых вариантах реализации выражение «один или более» в данном контексте относится к одному-пяти. В некоторых вариантах реализации выражение «один или более» в данном контексте относится к одному-трем.

Любое соединение или структура, представленные в настоящем документе, предназначены также для обозначения форм без метки и «изотопно обогащенных аналогов»

15
указанных соединений. Изотопно обогащенные формы соединений также могут быть упомянуты как «меченые». Изотопно обогащенные аналоги имеют структуры, изображенные в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов обогащены изотопом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода,

20
углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Обычно изотопно обогащенный аналог включает соединения, имеющие любую степень изотопного обогащения выше природной распространенности изотопа (например, на поверхности Земли). В настоящее изобретение включены различные соединения, меченные изотопами, например, соединения, в которые

25
внедрены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{18}F , ^{11}C и ^{14}C . Соединения, имеющие метку ^{18}F , ^3H или ^{11}C , могут быть применимы для метаболических исследований, исследований кинетики реакций, технологий обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного соединения или субстрата в тканях, или для

30
радиоактивного лечения пациентов.

Термин «изотопно обогащенные аналоги» включает «дейтерированные аналоги» соединений, описанных в настоящем документе, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий, например, атом водорода у атома углерода. Такие соединения могут демонстрировать повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, могут быть

35
пригодны для увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, в частности, человеку. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с

использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий.

Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизма и фармакокинетики лекарственного соединения) в отношении распределения, метаболизма и экскреции (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижение необходимых доз и/или улучшение терапевтического индекса. Соединения с изотопной меткой согласно настоящему изобретению и их пролекарства обычно могут быть получены способами, описанными на схемах или в примерах и способах получения, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой. Соединения с изотопной меткой согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, таутомеры, стереоизомеры и смеси стереоизомеров обычно могут быть получены способами, описанными на схемах или в примерах и способах получения, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой. Если соединение описано как дейтерированный аналог, то указанное соединение может быть изображено как содержащее дейтерий в качестве заместителя.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена по коэффициенту изотопного обогащения. В соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп данного атома. Если не указано иное, если какое-либо положение специально обозначено как «H» или «водород», то данное положение следует понимать как содержащее атом водорода и его изотопы в их природной распространенности.

Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению могут образовывать соли кислот и/или оснований благодаря присутствию аминогрупп и/или карбоксильных групп, или групп, подобных им.

Предложены также изотопно обогащенные аналоги, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, таутомеры, стереоизомеры и смеси стереоизомеров соединений, описанных в настоящем документе. «Фармацевтически приемлемые» или «физиологически приемлемые» относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые пригодны для получения фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения в ветеринарии или медицине.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения, описанного в настоящем документе, относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. «Фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» соединений, описанных в настоящем документе, включают, например, соли присоединения кислот,

полученные в результате взаимодействия соединения с основной функциональной группой с кислотой, и соли присоединения оснований, полученные в результате взаимодействия соединения с кислотной функциональной группой с основанием. Если соединение получено в форме соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено подщелачиванием раствора кислой соли. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание (например, амин), то аддитивная соль может быть получена посредством растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки полученного раствора кислотой. Специалистам в данной области известны различные методики синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены из неорганических и органических кислот. Подходящие неорганические кислоты включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Подходящие органические кислоты включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогично, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, лишь в качестве примера, соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкил})_2$), третичные амины (т.е. $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е. $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или триариламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$), циклические амины (например, пиперидин, пиперазин, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан), ароматические амины (например, пиридин, хиолин) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, лишь в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в форме таутомеров. Например, если соединение изображено как содержащее амид, то указанное соединение может существовать в форме имидокислотного таутомера, а если соединение изображено как содержащее кетон, то указанное соединение также может существовать в форме енольного таутомера. Независимо от того, какой таутомер изображен, и независимо от природы равновесия между таутомерами, предложенные соединения, как понятно специалистам в данной области техники, включают оба таутомера. Таким образом, например, амидсодержащие соединения следует понимать как включающие их таутомеры в форме имидокислоты, а соединения, содержащие имидокислоту, следует понимать как включающие их амидные таутомеры.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать асимметричный центр и, следовательно, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть описаны в терминах абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-, или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)-, или (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены стандартными технологиями, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией. Стандартные технологии получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если описанные в данном документе соединения содержат двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, то подразумевается, что указанные соединения включают как *цис*-, так и *транс*- или *E*- и *Z*-геометрические изомеры.

«Стереоизомер» относится к одному из группы соединений, состоящих из одних и тех же атомов, связанных такими же связями, но имеющему другую трехмерную структуру. Предусмотрены различные стереоизомеры и их смеси, включая «энантиомеры», которые относятся к стереомерным соединениям, которые не являются совместимыми зеркальными отражениями друг друга. «Диастереомер» представляет собой один из группы стереоизомеров, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, не являющихся зеркальными отражениями друг друга.

«Пролекарство» представляет собой молекулу, которая высвобождает предположительно активное исходное лекарственное соединение, соответствующее соединению, описанному в настоящем документе, *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему субъекту. Пролекарство может представлять собой форму соединения, описанного в настоящем документе, модифицированную таким образом, что указанные модификации могут расщепляться *in vivo*, высвобождая исходное соединение. Пролекарства могут быть получены модификацией

функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе, таким образом, чтобы такие модификации расщеплялись либо в результате обычной обработки, либо *in vivo* до исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в настоящем документе, в которых гидроксильная, аминная, карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, описанном в настоящем документе, связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, аминной или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные), амиды, гуанидины, карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп в соединениях, описанных в настоящем документе, и т.п. Получение, выбор и применение пролекарств рассмотрено в публикациях Т. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", том 14 серии симпозиумов A.C.S.; "Design of Prodrugs" под ред. Н. Bundgaard, Elsevier, 1985; и "Bioreversible Carriers in Drug Design" под ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или патологическому состоянию, при котором нарушена функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают те, которые описаны в настоящем документе.

Способы, описанные в настоящем документе, можно использовать в клеточных популяциях *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает в организме живого индивидуума, например, в организме животного или человека. В данном контексте способы, описанные в настоящем документе, могут быть терапевтически использованы для индивидуума. «*Ex vivo*» означает вне живого индивидуума. Примеры клеточных популяций *ex vivo* включают клеточные культуры *in vitro* и биологические образцы, включая образцы жидкостей или тканей, полученные от индивидуумов. Такие образцы могут быть получены способами, известными в данной области техники. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В данном контексте соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы *ex vivo* для определения оптимальной схемы и/или дозы введения соединения согласно настоящему изобретению для данного показания, клеточного типа, индивидуума и других параметров. Информация, полученная при таком применении, может быть использована для экспериментальных целей, или в клинике для составления протоколов для лечения *in vivo*. Другие направления применения *ex vivo*, для которых могут быть пригодны соединения и композиции, описанные в настоящем документе, описаны ниже или станут понятны специалистам в данной области техники. Некоторые соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или переносимой дозы у людей или субъектов, не

являющихся человеком. Такие свойства можно изучать с помощью способов, известных специалистам в данной области техники.

Перечисленные выше термины также включают методы *in vitro* и *ex vivo*.

5 В данном контексте термины «группа», «фрагмент», «радикал», «заместитель» и «часть» являются синонимами и предназначены для обозначения частей или молекул, которые могут быть присоединены к другим частям молекул, например, через указанную точку присоединения или связь.

10 Термин «активный агент» использован для обозначения соединения, которое обладает биологической активностью для лечения, облегчения или предотвращения заболевания или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации «активный агент» представляет собой соединение или его аналог с изотопной меткой, фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров, имеющие фармацевтическую применимость. Например, активный агент может представлять собой терапевтическое средство против нейродегенерации.

15 Термин «эффективное количество» означает такое количество, например, соединения, описанного в настоящем документе, которого достаточно для достижения требуемого ответа у индивидуума или пациента. В контексте применения визуализирующего агента эффективное количество может представлять собой количество, необходимое для получения изображения, имеющего диагностическую или терапевтическую применимость. Термин «терапевтически

20 эффективное количество» означает количество, которое при введении человеку или пациенту, не являющемуся человеком, является эффективным для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов, замедление прогрессирования заболевания или предотвращение заболевания, например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптомов заболевания, описанного

25 в настоящем документе. (Терапевтически) эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, массы и возраста субъекта, тяжести заболевания или патологического состояния и способа введения, что может быть без труда определено специалистом в данной области техники.

30 Термин «белок хантингтина» или «белок НТТ» в данном контексте относится к белку, кодируемому геном хантингтина человека (геном НТТ), расположенным на коротком (p) плече 4 хромосомы в положении 16.3. Более конкретно, ген НТТ₁₅, кодирующий белок НТТ, расположен с 3076407 пары оснований по 3245686 пары оснований на 4 хромосоме.

35 Термин «агрегат белка» в данном контексте относится к агрегации белка, который может представлять собой, например, нерастворимый волокнистый амилоид, содержащий неправильно свернутые молекулы белка НТТ («агрегат белка НТТ») или неправильно свернутые молекулы β-амилоидного белка («β-амилоидный агрегат»). «Белок, склонный к агрегации» представляет собой белок, который может образовывать такие агрегаты, в форме его дикого типа или в мутированной форме.

Термин «визуализирующий агент» в данном контексте относится к соединению, описанному в настоящем документе, меченному одним или более позитронно-активными изотопами или радионуклидами, или к композиции, содержащей соединение с меткой. Соединение с позитронно-активной меткой должно быть обогащено обнаруживаемым изотопом
5 лишь в той степени, которая обеспечивает возможность обнаружения с применением технологии, подходящей для конкретного применения.

Термин «ПЭТ визуализация» (которая может быть упомянута как визуализация методом позитронно-эмиссионной томографии) в данном контексте относится к применению соединения с позитронно-активной меткой для получения изображений внутренних структур организма
10 человека или животного.

Термин «позитронно-активный радионуклид» в данном контексте относится к радиоактивному изотопу, который проявляет определенный тип радиоактивного распада, упоминаемого как β^+ распад, при котором протон, расположенный в ядре радионуклида, превращается в нейтрон, высвобождая позитрон и электронное нейтрино (ν_e). Некоторые примеры
15 позитронно-активных радионуклидов включают ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I .

Термин «меченое» в данном контексте относится к соединению, которое связано с одним или более позитронно-активными радионуклидами в количестве, превышающем природную распространенность. Например, меченое соединение, описанное в настоящем документе, может содержать один или более позитронно-активных радионуклидов, при этом какой-либо атом в
20 указанной молекуле (включая любой указанный заместитель) присутствует в качестве позитронно-активного изотопа.

Термин «томография» в данном контексте относится к процессу визуализации по сегментам. Изображения можно рассматривать по отдельности, в виде серий двухмерных сегментов или все вместе в виде трехмерного изображения, построенного с помощью
25 компьютера.

В некоторых вариантах реализации термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или патологическому состоянию, при котором нарушена функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают те, которые описаны в
настоящем документе.

30 «Лечение» или «лечить» означает любое лечение болезненного состояния у пациента, включая

а) подавление заболевания (например, уменьшение одного или более симптомов, вызванных заболеванием или патологическим состоянием, и/или уменьшение тяжести заболевания или патологического состояния);

35 б) замедление или остановку развития клинических симптомов, связанных с заболеванием или патологическим состоянием (например, стабилизацию заболевания или патологического состояния, предотвращение или отсрочку усугубления или прогрессирования

заболевания или патологического состояния, и/или предотвращение или отсрочку распространения (например, метастаза) заболевания или патологического состояния); и/или

с) облегчение заболевания, то есть инициацию регресса клинических симптомов (например, облегчение болезненного состояния, обеспечение частичной или полной ремиссии
5 заболевания или патологического состояния, усиление эффекта другого лекарственного средства, отсрочку прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни).

«Предотвращение» или «предупреждение» означает любое лечение заболевания или патологического состояния, которое препятствует развитию клинических симптомов заболевания
10 или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации соединения можно вводить субъекту (включая человека), который имеет риск (например, несет генетический или эпигенетический маркер, занимается определенным видом деятельности или подвержен воздействию внешних условий, связанных с заболеванием или патологическим состоянием) или имеет семейный анамнез заболевания или патологического состояния.

«Субъект» или «пациент» относится к животному, такому как млекопитающее, которое является или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в
15 настоящем документе, могут быть пригодными как для лечения людей, так и для ветеринарных целей. В некоторых вариантах реализации субъектом или пациентом является млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъектом или пациентом является человек.

Термин «кюри» (Ки) представляет собой единицу измерения радиоактивности и имеет
20 обычное значение, известное специалистам в данной области техники.

Термин «диагностическая визуализация» в данном контексте относится к применению электромагнитного излучения для получения изображений внутренних структур организма
человека или животного с целью постановки диагноза.

Следует понимать, что некоторые признаки, описанные в настоящем документе, которые
25 для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть представлены в виде комбинации в составе одного варианта реализации. И наоборот, некоторые признаки, описанные в настоящем документе, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей
30 подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящихся к химическим группам, представленным переменными, содержащимися в формуле I' или в формуле I, или в любой другой формуле, специально включены в настоящий документ, как если бы все и каждая комбинация была упомянута по отдельности и в явном виде, до той степени, до которой такие комбинации приводят к стабильным соединениям (т.е. соединениям, которые могут быть
35 выделены, охарактеризованы и испытаны на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих такие переменные, а также все подкомбинации способов применения и медицинских показаний, описанных в настоящем документе, также специально включены в настоящий документ, как если

бы все и каждая подкомбинация химических групп и подкомбинация областей применения и медицинских показаний, была упомянута в настоящем документе по отдельности и в явном виде. Кроме того, некоторые варианты реализации включают каждую комбинацию одного или более дополнительных агентов, описанных в настоящем документе, как если бы все и каждая комбинация была упомянута по отдельности и в явном виде.

Перечень сокращений и обозначений

δ	Химический сдвиг
мк	микро
Ac	Ацетат
присоед.	Присоединение
прибл.	Приблизительно
водн.	Водный
Ar	Арил
атм.	Атмосфера
BINAP	2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Bn	Бензил
Boc	<i>Трет</i> -бутилоксикарбонил
ш	Широкий
BrettPhos	2-(Дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил
Bz	Бензоил
расч.	Расчетный
CDI	Карбонилдиимидазол
CMBP	Цианометилтрибутилфосфоран
конц.	Концентрированный
CyJohnPhos	(2-Бифенил)дициклогексилфосфин, 2-(дициклогексилфосфино)бифенил
<i>d</i>	Дейтерированный
д	Дублет
дд	Дублет дублетов

dba	Дибензилиденацетон
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA	Диизопропилэтиламин
dppf	Бисдифенилфосфинилферроцен
DMA	Диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ИСП	Испарительное светорассеяние
экв.	Эквивалент
ИЭР	Электрораспылительная ионизация
Et	Этил
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
FCC	Колоночная флэш-хроматография
ч	Час(ы)
НАТУ	<i>N</i> -[(Диметиламино)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло-[4,5- <i>b</i>]пиридин-1-илметиле]- <i>N</i> -этилметанаминия гексафторфосфат, <i>N</i> -оксид
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХМС	Жидкостная хроматомасс-спектрометрия
ИПС	Изопропиловый спирт
<i>J</i>	Константа связывания
LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития
м	Мультиплет
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол

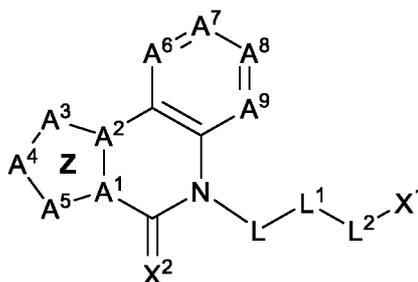
мин	Минута(ы)
МС	Масс-спектрометрия
m/z	Отношение массы к заряду
н.	Нормальный
NMP	<i>N</i> -Метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
<i>n</i>	Пара
Ph	Фенил
м.д.	Часть(и) на миллион
преп.	Препаративный
к	Квартет
колич.	Количественный
комн. т-ра	Комнатная температура
RuPhos	2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
RuPhos Pd G3	3 ^е Поколение предкатализатора RuPhos, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)
RVC	Сетчатый стеклоуглерод
с	Синглет
насыщ.	Насыщенный
SCX	Диоксид кремния, функционализированный пропилсульфоновой кислотой (не эндкепированный)
STAB	Триацетоксиборгидрид натрия
ТЗР	Ангидрид пропанфосфоновой кислоты
т	Триплет
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
TBME	<i>трет</i> -Бутил-метилловый эфир
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тetraгидрофуран

Tr	Время удерживания
Ts	<i>n</i> -Толуолсульфонил
УФ	Ультрафиолет

Соединения

Настоящее изобретение относится к соединениям, применимым для визуализации белка, склонного к агрегации, например, белка хантингтина.

5 В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I':



I'

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

10 причем указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами;

A¹ представляет собой C;

A² представляет собой C или N;

A³ представляет собой CR²¹, NR³ или N;

15 A⁴ представляет собой CR²², NR³ или N;

A⁵ представляет собой CR²³, NR³ или N;

при этом кольцо Z, образованное последовательностью -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵-, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий до трех атомов азота;

20 каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламино, диалкиламино, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси или C₃₋₆циклоалкил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил или C₃₋₆циклоалкил;

25 A⁶ представляет собой CR¹¹ или N, A⁷ представляет собой CR¹² или N, A⁸ представляет собой CR¹³ или N, и A⁹ представляет собой CR¹⁴ или N, причем не более двух из A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ представляют собой N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или $-Sn(C_{1-6}алкил)_3$;

X^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $Sn(C_{1-6}алкил)_3$ или $-I^+$ -(фенил, замещенный одной-тремя метильными группами);

X^2 представляет собой O, S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m-$, где m равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; или два R^6 вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-6-членное кольцо;

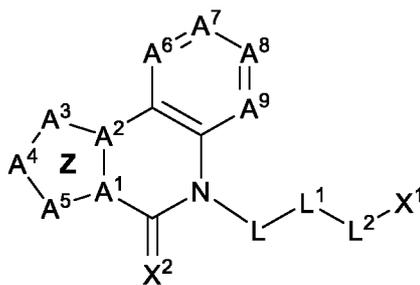
L^1 представляет собой C(O), C(O)NR^a, NR^aC(O) или O, или L^1 отсутствует;

R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I:



или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

причем указанное соединение необязательно является меченым одним или более радиоактивными изотопами;

A^1 представляет собой C;

A^2 представляет собой C или N;

A^3 представляет собой CR^{21} , NR^3 или N;

A^4 представляет собой CR^{22} , NR^3 или N ;

A^5 представляет собой CR^{23} , NR^3 или N ;

при этом кольцо Z , образованное последовательностью $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-$, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий до трех атомов азота;

5 каждый из R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидрокси, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

10 A^6 представляет собой CR^{11} или N , A^7 представляет собой CR^{12} или N , A^8 представляет собой CR^{13} или N , и A^9 представляет собой CR^{14} или N , причем не более двух из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляют собой N ;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидрокси, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или $-Sn(C_{1-6}алкил)_3$;

15 X^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $Sn(C_{1-6}алкил)_3$ или $-I^+$ -(фенил, замещенный одной-тремя метильными группами);

20 X^2 представляет собой O , S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m-$, где m равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидрокси, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; или два R^6 вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-6-членное кольцо;

L^1 представляет собой $C(O)$, $C(O)NR^a$, $NR^aC(O)$ или O , или L^1 отсутствует;

R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

30 L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

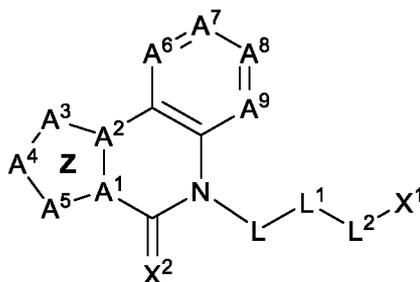
каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси.

35 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I' является меченным радиоактивным изотопом.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой 7-бром-5-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)-он, $N-(2,4-$

диметоксифенил)-3-(4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4Н)-ил)пропанамид, 7-фтор-5-[4-(морфолин-4-ил)-4-оксобутил]-4Н,5Н-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он, 5-[4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-4-оксобутил]-4Н,5Н-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он, N-(4-метилфенил)-3-{4-оксо-4Н,5Н-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил}пропанамид, 7-бром-5-[4-оксо-4-(пиперидин-1-ил)бутил]-4Н,5Н-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он или 7-фтор-5-[2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил]-4Н,5Н-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I:



I

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

причем указанное соединение необязательно является меченым одним или более радиоактивными изотопами;

A¹ представляет собой С;

A² представляет собой С или N;

A³ представляет собой CR²¹, NR³ или N;

A⁴ представляет собой CR²², NR³ или N;

A⁵ представляет собой CR²³, NR³ или N;

при этом кольцо Z, образованное последовательностью -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵-, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий до трех атомов азота;

каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламино, диалкиламино, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси или C₃₋₆циклоалкил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил или C₃₋₆циклоалкил;

A⁶ представляет собой CR¹¹ или N, A⁷ представляет собой CR¹² или N, A⁸ представляет собой CR¹³ или N, и A⁹ представляет собой CR¹⁴ или N, причем не более двух из A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ представляют собой N;

каждый из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламино, диалкиламино, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси или C₁₋₄галогеналкокси;

X^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^2 представляет собой O, S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m-$, где m равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; или два R^6 вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-6-членное кольцо;

L^1 представляет собой C(O), C(O)NR^a, NR^aC(O) или O, или L^1 отсутствует;

R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I является меченым радиоактивным изотопом.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой 7-бром-5-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)-он, N-(2,4-диметоксифенил)-3-(4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4H)-ил)пропанамид, 7-фтор-5-[4-(морфолин-4-ил)-4-оксобутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он, 5-[4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-4-оксобутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он, N-(4-метилфенил)-3-{4-оксо-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил}пропанамид, 7-бром-5-[4-оксо-4-(пиперидин-1-ил)бутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он или 7-фтор-5-[2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

A^1 представляет собой C;

A^2 представляет собой C или N;

A^3 представляет собой CR^{21} , NR^3 или N;

A^4 представляет собой CR^{22} , NR^3 или N;

A^5 представляет собой CR^{23} ;

при этом кольцо Z, образованное последовательностью $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-$, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3 атома азота;

каждый из R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

A^6 представляет собой CR^{11} или N, A^7 представляет собой CR^{12} или N, A^8 представляет собой CR^{13} или N, и A^9 представляет собой CR^{14} или N, причем не более одного из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^2 представляет собой O, S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m-$, где m равен 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

L^1 представляет собой C(O), C(O)NR^a или NR^aC(O);

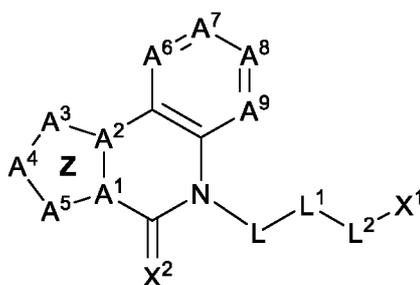
R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

при условии, что предложенное соединение не представляет собой 7-бром-5-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)-он или N-(2,4-диметоксифенил)-3-(4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4H)-ил)пропанамид.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы I:



I

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

- 5 A^1 представляет собой C;
 A^2 представляет собой C или N;
 A^3 представляет собой CR^{21} , NR^3 или N;
 A^4 представляет собой CR^{22} , NR^3 или N;
 A^5 представляет собой CR^{23} ;
- 10 при этом кольцо Z, образованное последовательностью $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-$, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3 атома азота;
каждый из R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси или C_{3-6} -циклоалкил;
- 15 каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -галогеналкил или C_{3-6} -циклоалкил;
 A^6 представляет собой CR^{11} или N, A^7 представляет собой CR^{12} или N, A^8 представляет собой CR^{13} или N, и A^9 представляет собой CR^{14} или N, причем не более одного из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой N;
- 20 каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -алкокси или C_{1-4} -галогеналкокси;
 X^1 представляет собой C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-10} -арил, гетероарил или гетероциклил, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;
- 25 каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -алкокси или C_{1-4} -галогеналкокси;
 X^2 представляет собой O, S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил или C_{1-6} -алкокси;
- 30 L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m-$, где m равен 2, 3 или 4;
каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -алкокси или C_{1-4} -галогеналкокси;

L^1 представляет собой $C(O)$, $C(O)NR^a$ или $NR^aC(O)$;

R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

5 каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

при условии, что предложенное соединение не представляет собой 7-бром-5-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)-он или N-(2,4-диметоксифенил)-3-(4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4H)-ил)пропанамид.

10 В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

A^1 представляет собой C;

15 A^2 представляет собой C или N;

A^3 представляет собой CR^{21} , NR^3 или N;

A^4 представляет собой CR^{22} , NR^3 или N;

A^5 представляет собой CR^{23} ;

при этом кольцо Z, образованное последовательностью $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-$, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3 атома азота;

каждый из R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

25 A^6 представляет собой CR^{11} или N, A^7 представляет собой CR^{12} или N, A^8 представляет собой CR^{13} или N, и A^9 представляет собой CR^{14} или N, причем не более одного из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

30 X^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

35 X^2 представляет собой O, S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m-$, где m равен 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

5 L^1 представляет собой $C(O)$, $C(O)NR^a$ или $NR^aC(O)$;

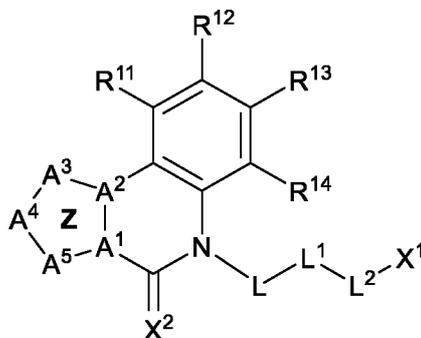
R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

10 каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

при условии, что предложенное соединение не представляет собой 7-бром-5-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)-он или N-(2,4-диметоксифенил)-3-(4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4H)-ил)пропанамид; и при условии, что предложенное
15 соединение не представляет собой 7-фтор-5-[4-(морфолин-4-ил)-4-оксобутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он, 5-[4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-4-оксобутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он, N-(4-метилфенил)-3-{4-оксо-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил}пропанамид или 7-бром-5-[4-оксо-4-(пиперидин-1-ил)бутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он.

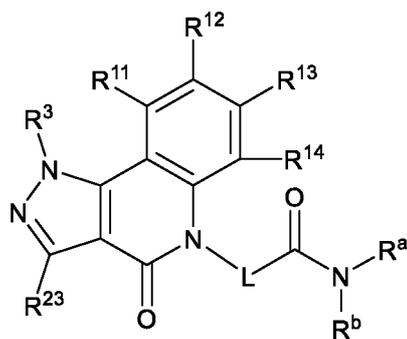
20 В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



Ia

25 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы IIa:



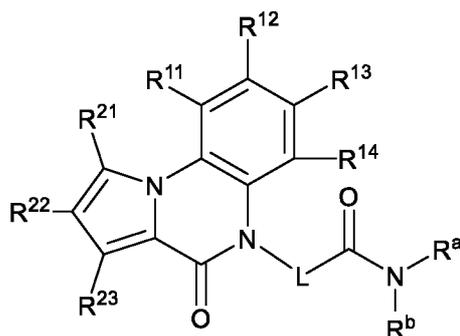
Иа

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

5 R^b представляет собой $-L^2-X^1$, и R^a является таким, как определено в настоящем документе;

или R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .

10 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы IIb:



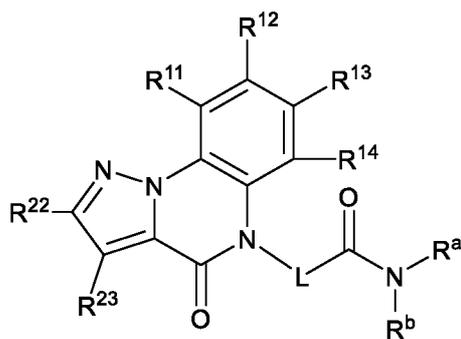
IIb

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

15 R^b представляет собой $-L^2-X^1$, и R^a является таким, как определено в настоящем документе;

или R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .

20 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы IIc:



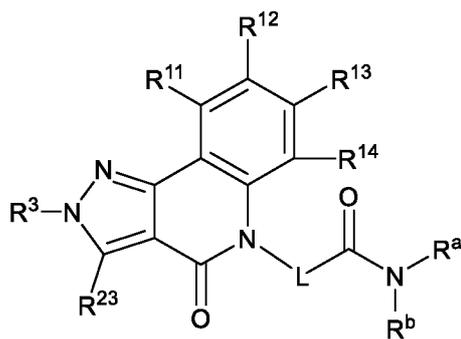
IIc

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

5 R^b представляет собой $-L^2-X^1$, и R^a является таким, как определено в настоящем документе;

или R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .

10 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы IIд:



IIд

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

15 R^b представляет собой $-L^2-X^1$, и R^a является таким, как определено в настоящем документе;

или R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .

20 В некоторых вариантах реализации один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород.

25 В некоторых вариантах реализации R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} могут представлять собой другие известные функциональные группы для внедрения радиоизотопа, такого как ^{18}F . Такие

функциональные группы включают, но не ограничиваясь ими, производные бора, производные NO_2 и т.п.

5 В некоторых вариантах реализации один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах реализации один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации один из R^{21} , R^{22} и R^{23} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^{21} , R^{22} и R^{23} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации один из R^{21} , R^{22} и R^{23} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации каждый из R^{21} , R^{22} и R^{23} представляет собой водород.

10 В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероциклил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой C_{6-10} арил или гетероарил.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой C_{6-10} арил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фенил.

20 В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой 1-пиперидинил, 4-морфолинил, пиперазин-1-ил, пиперазин-3-он-1-ил, пирролидин-1-ил или пиридазин-3(2H)-он-6-ил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой оксо-гетероциклил.

25 В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой галоген, гидроксид, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фенил, и R^4 представляет собой фтор.

30 В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фенил, и R^4 представляет собой галоген, гидроксид, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{1-4} алкокси.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фторфенил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой 2-фторфенил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой дифторфенил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой 2,4-дифторфенил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой 2,5-дифторфенил.

35 В некоторых вариантах реализации R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 . В некоторых вариантах реализации R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 1-

пиперидинил, 4-морфолинил, пиперазин-1-ил, пиперазин-3-он-1-ил, пирролидин-1-ил или пиридазин-3(2H)-он-6-ил, необязательно замещенный 1-4 группами R⁴.

В некоторых вариантах реализации X² представляет собой O.

5 3. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен

В некоторых вариантах реализации L² отсутствует.

В некоторых вариантах реализации каждый R⁶ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации A⁶ представляет собой CR¹¹, A⁷ представляет собой CR¹², A⁸ представляет собой CR¹³, и A⁹ представляет собой CR¹⁴.

10 В некоторых вариантах реализации один из A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ представляет собой N, а остальные представляют собой CR¹¹, CR¹², CR¹³ или CR¹⁴, если это применимо. В некоторых вариантах реализации A⁶ представляет собой CR¹¹, A⁷ представляет собой CR¹², A⁸ представляет собой CR¹³, и A⁹ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации A⁶ представляет собой CR¹¹, A⁷ представляет собой CR¹², A⁸ представляет собой N, и A⁹ представляет собой CR¹⁴. В
15 некоторых вариантах реализации A⁶ представляет собой CR¹¹, A⁷ представляет собой N, A⁸ представляет собой CR¹³, и A⁹ представляет собой CR¹⁴.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений в таблице 1A, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, при этом необязательно
20 указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами. В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений в таблице 1B, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, при этом указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами.

25 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I является меченым одним или более радиоактивными изотопами.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I' содержит один или более позитронно-активных радиоактивных изотопов, выбранных из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O и ¹⁸F. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I содержит один или более позитронно-активных радиоактивных изотопов, выбранных из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O и ¹⁸F.
30

В некоторых вариантах реализации предложен визуализирующий агент, содержащий соединение формулы I' или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров. В некоторых вариантах реализации предложен визуализирующий агент, содержащий соединение формулы I или его
35 изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

Также предложены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из таблицы 1A, или его

изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Неметаллические радионуклиды могут быть ковалентно связаны с соединениями, описанными в настоящем документе, по реакции, известной в данной области техники. Если радионуклид представляет собой излучатель позитронов, то следует понимать, что для введения метки может потребоваться использование хелатообразующего агента. Такие хелатообразующие агенты известны из уровня техники.

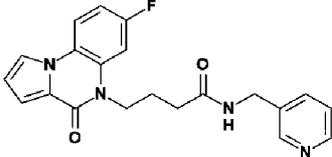
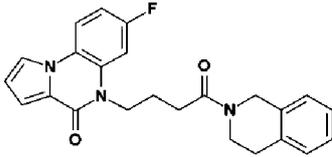
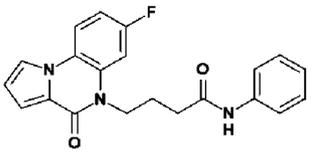
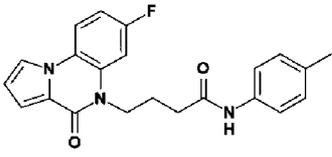
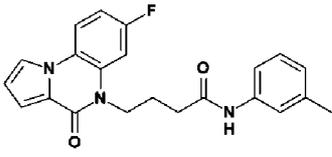
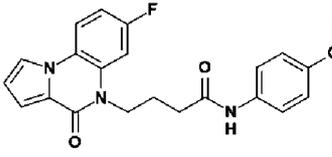
В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений, описанных в разделе «Примеры», представленном в настоящем документе.

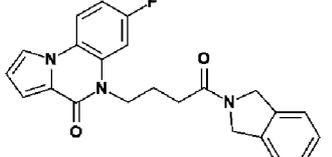
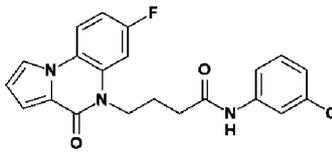
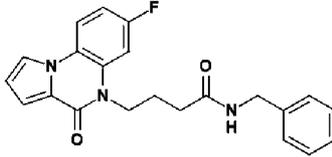
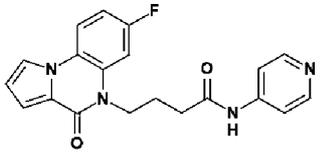
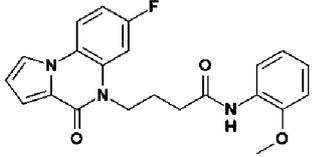
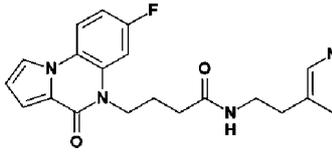
Также предложено соединение, выбранное из таблицы 1А, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров:

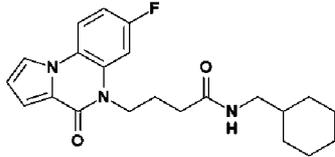
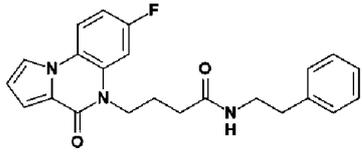
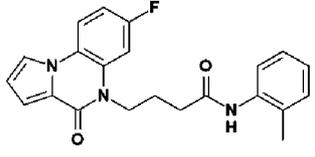
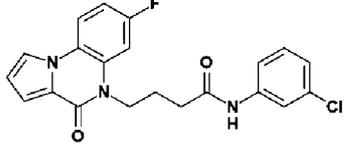
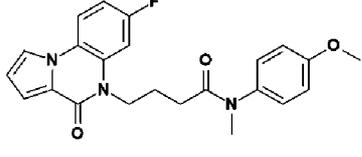
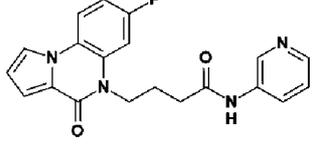
Таблица 1А

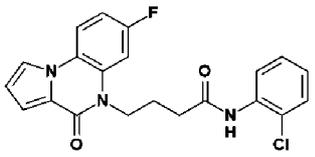
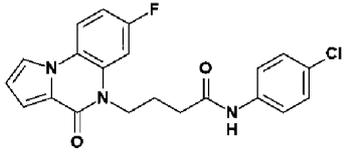
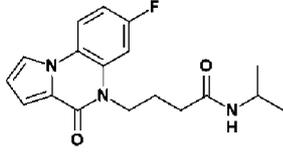
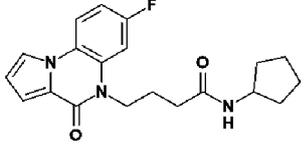
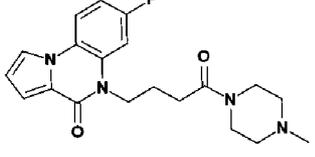
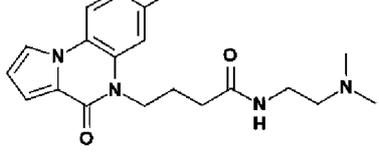
Пример	Структура
1-1	
1-2	
1-3	

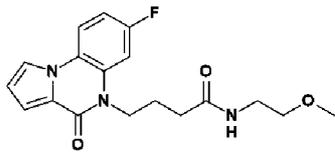
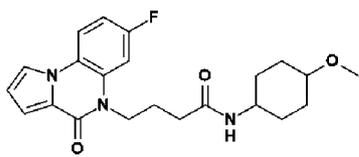
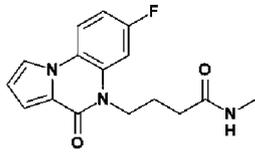
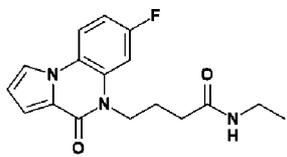
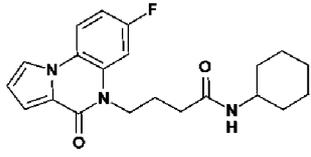
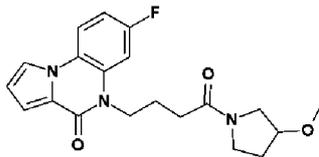
Пример	Структура
1-4	
1-5	
1-6	

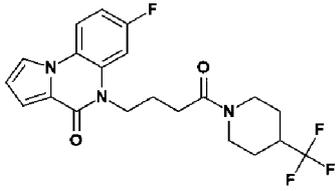
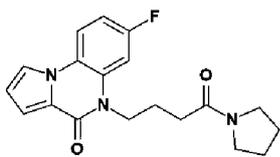
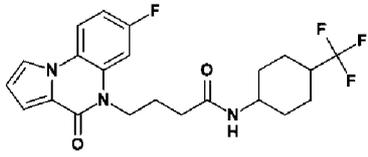
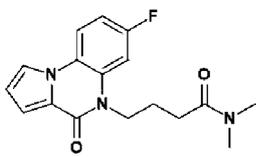
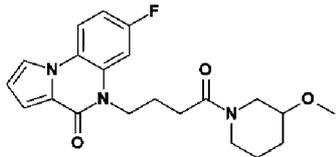
Пример	Структура
1-7	
1-8	
1-9	
1-10	
1-11	
1-12	

Пример	Структура
1-13	
1-14	
1-15	
1-16	
1-17	
1-18	

Пример	Структура
1-19	
1-20	
1-21	
1-22	
1-23	
1-24	

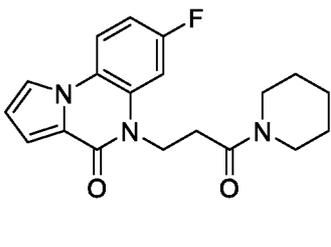
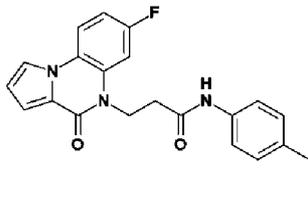
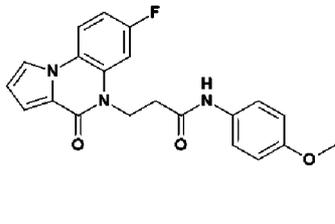
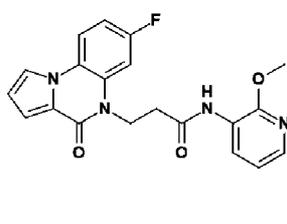
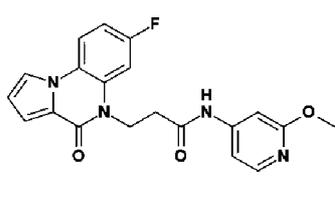
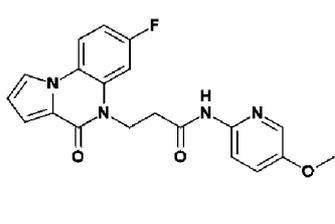
Пример	Структура
1-25	
1-26	
1-27	
1-28	
1-29	
1-30	

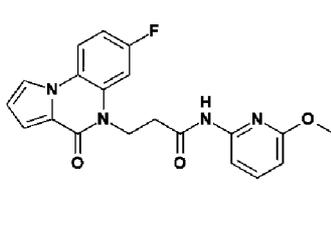
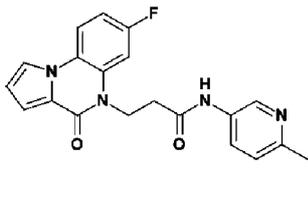
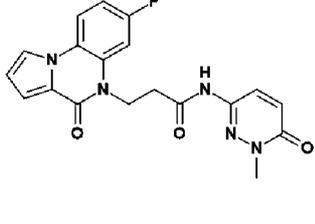
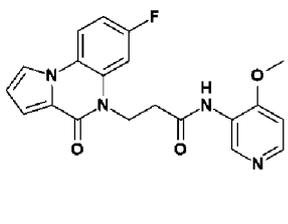
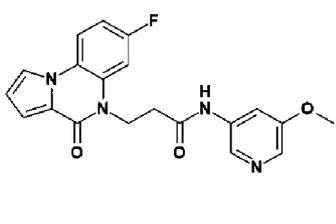
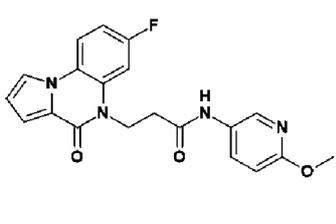
Пример	Структура
1-31	
1-32	
1-33	
1-34	
1-35	
1-36	

Пример	Структура
1-37	
1-38	
1-39	
1-40	
1-41	
1-42	

Пример	Структура
1-43	
1-44	
1-45	
1-46	
1-47	
1-48	

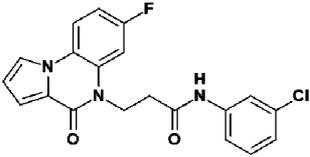
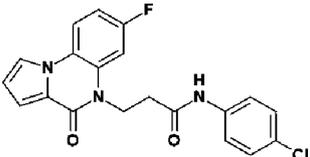
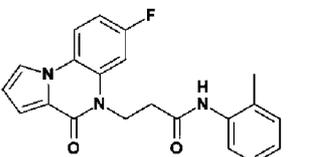
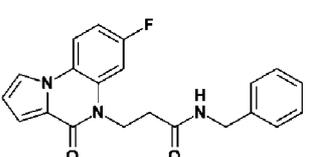
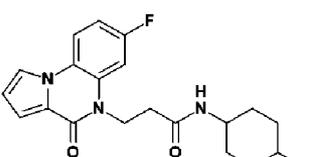
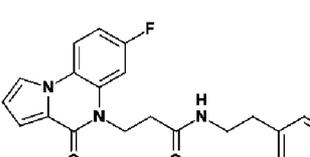
Пример	Структура
1-49	
2-1	
2-2	
2-3	
2-4	
2-5	

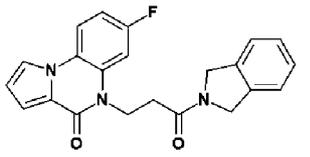
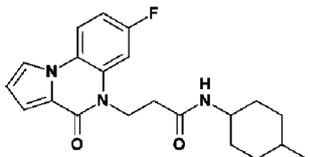
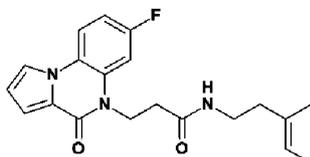
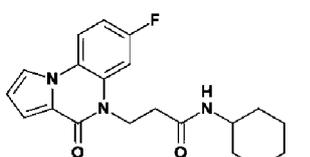
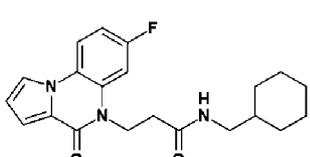
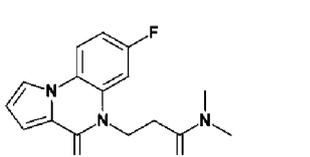
Пример	Структура
3-1	
3-2	
3-3	
3-4	
3-5	
3-6	

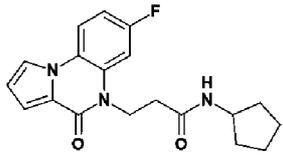
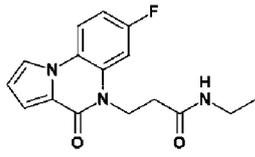
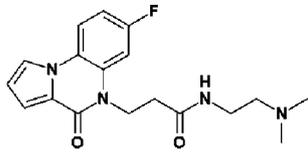
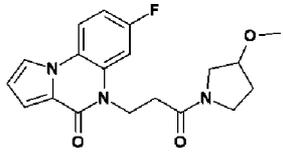
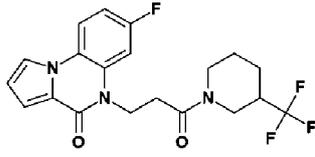
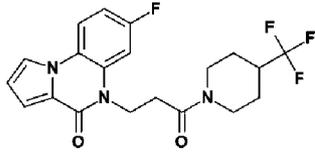
Пример	Структура
3-7	
3-8	
3-9	
3-10	
3-11	
3-12	

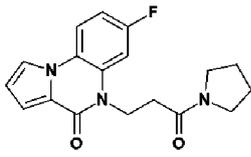
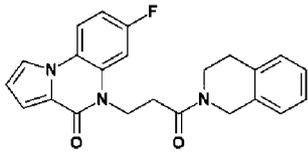
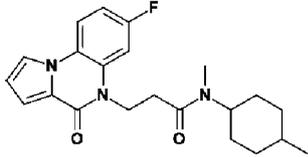
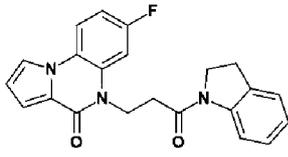
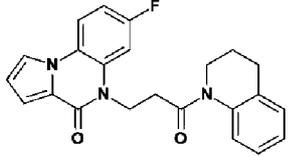
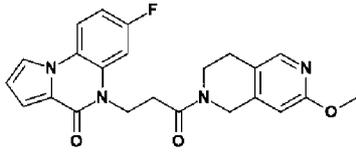
Пример	Структура
3-13	
3-14	
3-15	
3-16	
3-17	
3-18	

Пример	Структура
3-19	
3-20	
3-21	
3-22	
3-23	
3-24	

Пример	Структура
3-25	
3-26	
3-27	
3-28	
3-29	
3-30	

Пример	Структура
3-31	
3-32	
3-33	
3-34	
3-35	
3-36	

Пример	Структура
3-37	
3-38	
3-39	
3-40	
3-41	
3-42	

Пример	Структура
3-43	
3-44	
3-45	
3-46	
3-47	
3-48	

Пример	Структура
3-49	
3-50	
3-51	
3-52	
3-53	
3-54	

Пример	Структура
3-55	
3-56	
3-57	
3-58	
3-59	
3-60	

Пример	Структура
3-61	
3-62	
3-63	
3-64	
3-65	
3-66	

Пример	Структура
3-67	
3-68	
3-69	
4-1	
4-2	
4-3	

Пример	Структура
4-4	
4-5	
4-6	
4-7	
4-8	
4-9	

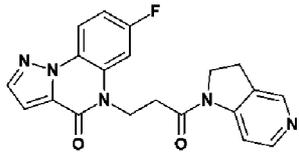
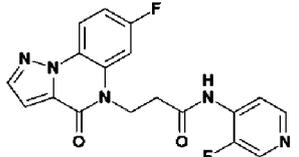
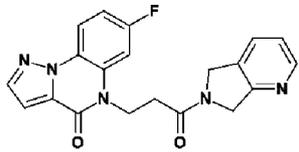
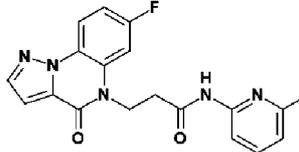
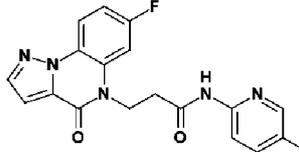
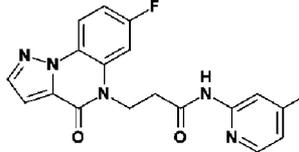
Пример	Структура
4-10	
5-1	
5-2	
5-3	
5-4	
5-5	

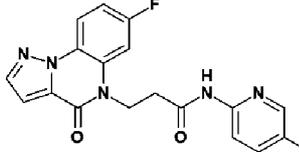
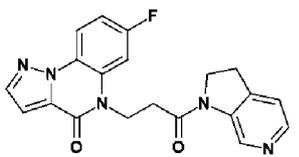
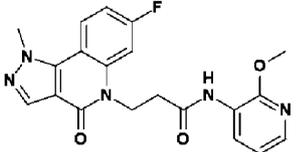
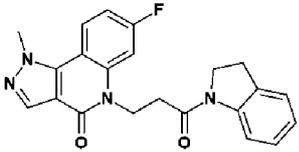
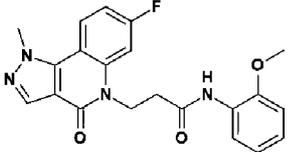
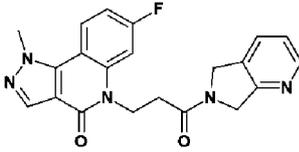
Пример	Структура
5-6	
5-7	
5-8	
5-9	
5-10	
5-11	

Пример	Структура
5-12	
5-13	
5-14	
5-15	
5-16	
5-17	

Пример	Структура
5-18	
6-1	
6-2	
6-3	
6-4	
6-5	

Пример	Структура
7-1	
8-1	
8-2	
8-3	
8-4	
8-5	

Пример	Структура
8-6	
8-7	
8-8	
8-9	
8-10	
8-11	

Пример	Структура
8-12	
8-13	
9-1	
9-2	
9-3	
9-4	

Пример	Структура
9-5	
9-6	
9-7	
9-8	
9-9	
9-10	

Пример	Структура
9-11	
9-12	
9-13	
9-14	
9-15	
9-16	

Пример	Структура
9-17	
9-18	
9-19	
9-20	
9-21	
9-22	

Пример	Структура
9-23	
9-24	
9-25	
9-26	
9-27	
9-28	

Пример	Структура
9-29	
9-30	
9-31	
10-1	
11-1	
12-1	

Пример	Структура
12-2	
13-1	
13-2	
14-1	
14-2	
15-1	

Пример	Структура
16-1	
16-2	
17-1	
18-1	
19-1	
19-2	

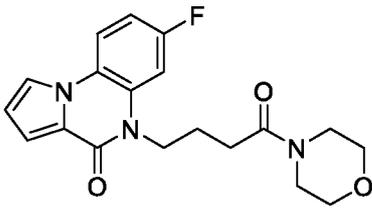
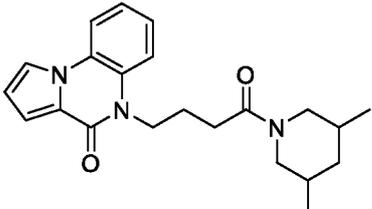
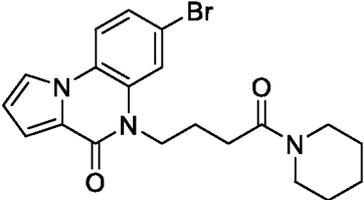
Пример	Структура
19-3	
19-4	
20-1	
21-1	
21-2	
21-3	

Пример	Структура
22-1	
23-1	
24-1	
25-1	
26-1	
27-1	

Пример	Структура
28-1	
100-1	
100-2	
100-3	
100-4	

Соединения из таблицы 1В или их изотопно обогащенные аналоги, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, таутомеры, стереоизомеры или смеси стереоизомеров представлены ниже:

Таблица 1В

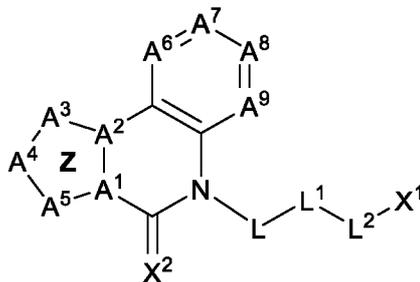
Пример	Структура	Пример	Структура
29-1		29-4	
29-2		29-5	
29-3			

Диагностические способы и применение

В некоторых вариантах реализации предложен способ получения диагностических изображений у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и получение изображения части тела или области тела индивидуума. Получение изображения части тела или области тела индивидуума может включать получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка, склонного к агрегации, на изображении. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, применимы для обнаружения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации белка. В некоторых вариантах реализации присутствие или отсутствие агрегата белка соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцереbellарной атаксии.

В некоторых вариантах реализации предложен способ получения диагностических изображений у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения формулы I или его изотопно обогащенного аналога, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров.

В некоторых вариантах реализации предложен способ получения диагностических изображений у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения формулы I:



I

или его изотопно обогащенного аналога, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров,

причем указанное соединение необязательно является меченным одним или более радиоактивными изотопами;

5 A^1 представляет собой C;

A^2 представляет собой C или N;

A^3 представляет собой CR^{21} , NR^3 или N;

A^4 представляет собой CR^{22} , NR^3 или N;

A^5 представляет собой CR^{23} , NR^3 или N;

15 при этом кольцо Z, образованное последовательностью $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-$, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий до трех атомов азота;

каждый из R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-6} циклоалкил;

20 каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

A^6 представляет собой CR^{11} или N, A^7 представляет собой CR^{12} или N, A^8 представляет собой CR^{13} или N, и A^9 представляет собой CR^{14} или N, причем не более двух из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляют собой N;

25 каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

30 каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^2 представляет собой O, S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил или C_{1-6} -алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m$, где m равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -алкокси или C_{1-4} -галогеналкокси; или два R^6 вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-6-членное кольцо;

L^1 представляет собой C(O), C(O)NR^a, NR^aC(O) или O, или L^1 отсутствует;

R^a представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил;

L^2 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -алкокси или C_{1-4} -галогеналкокси.

В некоторых вариантах реализации предложен способ получения диагностических изображений у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения, выбранного из таблицы 1A или таблицы 1B, или его изотопно обогащенного аналога, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров.

Предложены способы получения диагностических изображений с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). ПЭТ визуализацию можно проводить так, как известно специалистам в данной области техники, или так, как описано ниже. ПЭТ визуализация может включать введение индивидууму позитронно-активной радионуклидной метки, например, соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе. Затем выжидают достаточное время для связывания метки с белком, представляющим интерес, и после этого помещают индивидуума в сканирующее устройство, содержащее кольцо сцинтилляционных детекторов. Испускаемый позитрон проходит через ткани индивидуума на короткое (зависящее от изотопов) расстояние, пока не вступит во взаимодействие с электроном. Указанное взаимодействие аннигилирует как электрон, так и позитрон, с образованием пары фотонов. Фотоны регистрируются сцинтиллятором в сканирующем устройстве. Фотоны, которые не приходят парами, игнорируются.

Также предложены способы получения диагностических изображений, включающие ПЭТ с одновременной визуализацией методом компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), с одновременной визуализацией магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ) или методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Обычно при компьютерной томографии используют рентгеновские или гамма-лучи для определения структуры головного мозга, а при магнитно-резонансной томографии используют магнитные поля и радиоволны.

Таким образом, соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, можно вводить способами, известными в данной области техники, включая те, которые описаны в настоящем документе. Соединение или визуализирующий агент может поступать в кровоток и связываться с белком, склонным к агрегации, или с его агрегатами. Если
5 соединение или визуализирующий агент имеет радиоактивную изотопную метку, то могут быть обнаружены испускаемые частицы.

В некоторых вариантах реализации соединения или визуализирующий агент вводят в сосудистую систему индивидуума. Соединение или визуализирующий агент может проходить через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, получение изображения может включать
10 получение изображения по меньшей мере части головного мозга индивидуума, например, части, в которой распространилось указанное соединение.

Также предложены способы получения диагностических изображений биологического образца, включающие приведение в контакт биологического образца с эффективным количеством соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и получение
15 изображения, относящегося к биологическому образцу. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт и получение изображения можно осуществлять *in vitro*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт осуществляют *in vivo*, а получение изображения – *in vitro*.

Также предложены способы обнаружения наличия или отсутствия у индивидуума
20 патологического процесса, связанного с белком, склонным к агрегации белка, например, с белком хантингином (белком НТТ), включающие: введение эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе; получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка хантингина (белка НТТ) на изображении; и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса, например,
25 нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации белок НТТ присутствует в форме мономеров, олигомеров или агрегатов, или их комбинации. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингина (белок НТТ). Белок НТТ может быть мутантным. В некоторых вариантах реализации белок НТТ находится в головном мозге, например, в базальном ядре.

В некоторых вариантах реализации часть тела или область тела выбрана из головы, спинного мозга, конечности, грудной клетки и/или брюшной полости. В некоторых вариантах реализации часть тела или область тела представляет собой головной мозг. В некоторых вариантах реализации белок НТТ находится в базальном ядре. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в головном мозге, печени,
35 сердце и/или мышце индивидуума. В некоторых вариантах реализации получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом

однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации получение изображения включает ПЭТ визуализацию. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в базальном ядре, коре головного мозга, гиппокампе и/или стволе головного мозга индивидуума. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в форме мономеров, олигомеров или агрегатов, или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации у индивидуума присутствует или обнаружено присутствие болезни Хантингтона.

Также предложены способы обнаружения наличия или отсутствия у индивидуума патологического процесса, связанного с β -амилоидным белком, включающие: введение эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе; получение изображения части тела или области тела индивидуума; и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса. В некоторых вариантах реализации у индивидуума присутствует или обнаружено присутствие болезни Альцгеймера (AD).

Также предложены диагностические способы применения соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, для мониторинга прогрессирования заболевания у пациента посредством количественного определения изменения уровней белка, склонного к агрегации, у пациента.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, имеющее подходящую кинетику связывания с агрегатом белка, например, с агрегатом белка НТТ или с агрегатом β -амилоидного белка, для возможности действия в качестве визуализирующего агента. Так, соединение, описанное в настоящем документе, может быть охарактеризовано одним или более из следующих свойств: 1) высокая аффинность к указанным белковым агрегатам; 2) низкая аффинность к близлежащим структурам; и/или 3) медленная кинетика диссоциации из указанных белковых агрегатов. Кинетика диссоциации может быть выражена как константа скорости диссоциации $k_{\text{дисс}}$, которую определяют по приведенному ниже уравнению (где А и В относятся к белковому агрегату и визуализирующему агенту, и $k_{\text{асс}}$ представляет собой константу скорости ассоциации

$$d[AB]/dt = k_{\text{асс}}[A][B] - k_{\text{дисс}}[AB]$$

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, включает от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, включает примерно 0,1, примерно 0,3, примерно 0,5, примерно 0,7, примерно 1, примерно 3, примерно 5, примерно 7, примерно 10, примерно 15 или примерно 20 мКи, или диапазон значений между ними. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, составляет примерно 10 мКи.

Подходящие радионуклиды, которые могут быть внедрены в соединение, описанное в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, ^3H (также записываемый как T), ^{11}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I , ^{125}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{131}I , ^{15}O , ^{13}N и ^{211}At . Радионуклид, внедряемый в соединение, зависит от конкретного применения визуализации. В некоторых вариантах реализации, включая

5 ПЭТ визуализацию, могут быть использованы соединения с внедренным радионуклидом, выбранным из ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br . В некоторых областях применения также может быть целесообразным внедрение хелатообразующего радионуклида, такого как $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В некоторых вариантах реализации ^{18}F может быть предпочтительным по сравнению с ^{11}C благодаря тому, что вследствие более продолжительного периода полураспада ^{18}F визуализацию

10 можно проводить достаточно долго для обеспечения возможности проявления более интенсивного сигнала. В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть меченым позитронно-активным радионуклидом или гамма-излучающим радионуклидом. Некоторые примеры позитронно-активных радионуклидов включают ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I , которые имеют периоды

15 полураспада примерно 2, 10, 20, 110 минут, 16 часов и 4,2 дня, соответственно.

В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть меченым позитронным излучателем, выбранным из ^{11}C и ^{18}F . Способы внедрения ^{11}C могут включать, но не ограничиваясь ими, алкилирование $[^{11}\text{C}]$ иодметаном или $[^{11}\text{C}]$ метилтрифлатом. Углерод-11 имеет период полураспада

20 приблизительно 20 минут, поэтому ^{11}C обычно необходимо генерировать непосредственно по месту расположения циклотрона, и его можно получать в виде диоксида $[^{11}\text{C}]$ углерода. Диоксид $[^{11}\text{C}]$ углерода превращают в химические соединения, подходящие для радиосинтеза (обычно $[^{11}\text{C}]$ иодметана или т.п.), и осуществляют синтез радиофармацевтического соединения, и используют его непосредственно по месту проведения исследования методом ПЭТ визуализации

25 после определения соответствующей радиохимической чистоты и удельной активности. Типичные способы внедрения ^{18}F включают, но не ограничиваясь ими, нуклеофильный и электрофильный методы. Нуклеофильные методы включают замещение галогенида, тозилата или другой уходящей группы меченым фторидом цезия, фторидом калия, фторидом тетрабутиламмония, фторидом тетраметиламмония или фторидом калия Kryptofix-222.

30 Электрофильные реагенты, которые могут быть подходящими для внедрения изотопов $[^{18}\text{F}]$, включают меченый трифторид диэтиламиносеры (DAST), трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (Deoxofluor), N-фторбензолсульфонимид (NFSI), соли N-фторпиридиния, бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана (Selectfluor), трифлат N-фторпиридиния, фторид ксенона, 2-пиридинсульфонилфторид (PyFluor), 2-

35 пиридинсульфонилфторид, 4-пиридинсульфонилфторид, 4-хлор-2-пиридинсульфонилфторид, этенсульфонилфторид, фторбениодоксол, трифторид п-фторфениламиносеры, трифторид п-нитрофениламиносеры или трифторид пентафторфениламиносеры. Общие способы внедрения излучателей позитронов описаны в литературных источниках (например, см. Miller et al.,

Angewandte Chemie International Edition, 47 (2008), 8998-9033; Jacobson, O. et al., *Bioconjugate Chem.*, 26 (2015), 1–18; Deng, X. et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 58(9), (2019), 2580-2605).

Фтор-18 имеет период полураспада приблизительно 110 минут, поэтому синтез радиофармацевтических соединений с $[^{18}\text{F}]$ не обязательно необходимо проводить непосредственно по месту нахождения циклотрона или вблизи центра исследований методом ПЭТ визуализации. Также считается, что фтор-18 также обладает благоприятными ядерными и физическими характеристиками, включая высокий коэффициент позитронного распада (97%), относительно короткий период полувыведения (109,7 мин) и низкую энергию позитронов (до 0,635 МэВ). Такая энергия позитронов может соответствовать короткому диапазону диффузии (<2,4 мм) *in vivo*, что может обеспечивать превосходные пределы разрешения ПЭТ изображения.

Следует понимать, что стадии способов, описанных в настоящем документе, не обязательно необходимо проводить какое-либо конкретное количество раз или в какой-либо конкретной последовательности. Дополнительные объекты, преимущества и новые признаки настоящего изобретения станут понятны специалистам в данной области техники при изучении примеров, приведенных ниже, которые предназначены в качестве иллюстрации и не являются ограничивающими.

Показания и способы лечения

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть применим для лечения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации. В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, применим для лечения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком НТТ. В некоторых вариантах реализации лечение заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации, может включать введение соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе. Лечение может включать совместное введение соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и одного или более других активных агентов и/или терапевтических средств. Так, в некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I' или его изотопно обогащенного аналога,

фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I' или его изотопно обогащенного аналога, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров, причем указанное соединение является необязательно меченым одним или более радиоактивными изотопами;

10 A¹ представляет собой C;

A² представляет собой C или N;

A³ представляет собой CR²¹, NR³ или N;

A⁴ представляет собой CR²², NR³ или N;

A⁵ представляет собой CR²³, NR³ или N;

15 при этом кольцо Z, образованное последовательностью -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵-, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий до трех атомов азота;

каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси или C₃₋₆циклоалкил;

20 каждый R³ независимо представляет собой водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил или C₃₋₆циклоалкил;

A⁶ представляет собой CR¹¹ или N, A⁷ представляет собой CR¹² или N, A⁸ представляет собой CR¹³ или N, и A⁹ представляет собой CR¹⁴ или N, причем не более двух из A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ представляют собой N;

25 каждый из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси или C₁₋₄галогеналкокси;

X¹ представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₁₀арил, гетероарил или гетероцикл, причем X¹ необязательно замещен 1-4 группами R⁴;

30 каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси или C₁₋₄галогеналкокси;

X² представляет собой O, S или NR⁵; R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или C₁₋₆алкокси;

35 L представляет собой -(C(R⁶)₂)_m-, где m равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси или C₁₋

4галогеналкокси; или два R⁶ вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-6-членное кольцо;

L¹ представляет собой C(O), C(O)NR^a, NR^aC(O) или O, или L¹ отсутствует;

R^a представляет собой водород, C₁₋₆алкил или C₁₋₆галогеналкил;

5 L² представляет собой C₁₋₂алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R⁷, или L² отсутствует;

каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси или C₁₋₄галогеналкокси.

10 В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из таблицы 1А или таблицы 1В, или его изотопно обогащенного аналога, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, таутомера, 15 стереоизомера или смеси стереоизомеров.

Далее представлены примеры заболеваний и патологических состояний.

Болезнь Хантингтона (HD)

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными, когнитивными и 20 психическими нарушениями, а также нейродегенерацией и атрофией головного мозга. Атрофия может начинаться в стриатуме и коре головного мозга и распространяться на другие подкорковые области головного мозга. HD относится к семейству нейродегенеративных заболеваний, при которых расширенный тракт повторов CAG приводит к образованию длинных участков полиглутамина (полиQ) в кодируемом белке. Указанное семейство также включает 25 дентаторубрально-паллидолуизовую атрофию (DRPLA), спинальную и бульбарную мышечную атрофию (SBMA) и спиноцеребеллярную атаксию (SCA). При HD наблюдается избирательная нейродегенерация высвобождающих γ-аминомасляную кислоту проекционных шипиковых нейронов полосатого тела, хотя есть также сообщения о потере нейронов во многих других областях головного мозга. Симптомы HD включают потерю двигательного контроля, 30 психиатрические симптомы, ухудшение памяти и/или когнитивных функций.

Белок хантингтина HD (белок НТТ) представляет собой мультидоменный белок размером 348 кДа, который содержит домен с высоким содержанием полиморфного глутамина/пролина на его amino-концах. Количество повторов CAG в кодирующем гене IT₁₅ у здоровых индивидуумов варьируется от 6 до 35; количество повторов, равное 36 или более, определяет аллель HD. Размер 35 удлинения CAG обратно пропорционален возрасту начала заболевания, и случаи начала в подростковом возрасте характеризуются удлинениями из более 60 повторов. Более длинный домен полиQ предположительно вызывает конформационные изменения в белке НТТ, в результате чего он образует внутриклеточные агрегаты, которые во многих случаях проявляются

в виде ядерных включений. Однако агрегаты могут также образовываться вне ядер. Белок НТТ присутствует в ядре, теле клетки, дендритах и нервных окончаниях нейронов, а также связан со многими органеллами, включая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии.

5 Часть головного мозга, больше всего пораженная HD и, следовательно, наиболее вероятно содержащая аномалии белка НТТ, представляет собой группу нервных клеток в основании мозга, известную под общим названием базальные ядра. Базальные ядра организуют мышечные движения тела или «моторное движение». Основными компонентами базальных ядер являются хвостатое ядро и путамен (вместе известные как полосатое тело) и бледный шар (внешняя и внутренняя области). В состав базальных ядер также часто включают черную субстанцию и
10 субталамическое ядро.

Базальные ядра представляют собой группу подкорковых ядер, ответственных в первую очередь за двигательный контроль, а также за другие функции, такие как усвоение двигательного навыка, исполнительные функции и поведение, а также эмоции. Нарушение сети базальных ядер предположительно способствует возникновению некоторых двигательных нарушений. Для
15 нормальной функции базальных ядер необходима тонкая настройка возбудимости нейронов в каждом ядре для определения степени ускорения или торможения движения в любой данный момент. Это опосредовано сложной организацией полосатого тела, где возбудимость средних шипиковых нейронов контролируется несколькими пре- и постсинаптическими механизмами, а также активностью интернейронов и обеспечивается несколькими рекуррентными или
20 внутренними цепями базальных ядер. Двигательная цепь базальных ядер имеет две точки входа, полосатое тело и субталамическое ядро, а также выход, внутреннюю часть бледного шара, которая соединяется с корой через моторный таламус.

Введение соединения, описанного в настоящем документе, может приводить к уменьшению, например, к уменьшению на по меньшей мере 10% (например, на по меньшей мере
25 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 100%) одного или более симптомов заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе. Заболевание или патологическое состояние может представлять собой нарушение нервной системы, которое является вторичным по отношению к заболеванию, патологическому состоянию или терапии, имеющими первичный эффект за пределами нервной
30 системы; повреждение нервной системы, вызванное физической, механической или химической травмой; аутоиммунную нейродегенерацию; нейродегенерацию на фоне инфекции; и/или глазную нейродегенерацию. Симптомы нейродегенерации включают, например, тремор, замедленность движений, атаксию, потерю равновесия, депрессию, снижение когнитивных функций, кратковременную потерю памяти, потерю долговременной памяти, спутанность сознания,
35 изменения личности, языковые трудности, потерю сенсорного восприятия, чувствительность к прикосновению, онемение конечностей, мышечную слабость, мышечный паралич, мышечные судороги, мышечные спазмы, значительные изменения пищевых привычек, чрезмерный страх или беспокойство, бессонницу, бред, галлюцинации, утомляемость, боль в спине, боль в груди,

проблемы с пищеварением, головную боль, учащенное сердцебиение, головокружение, нечеткость зрения, тени или отсутствие областей зрения, метаморфозии, нарушение цветового зрения, снижение восстановления зрительных функций после воздействия яркого света и потерю зрительной контрастной чувствительности.

5 Нейродегенеративное заболевание представляет собой заболевание или патологическое состояние, при котором нарушается функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, например, болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярную атаксию 3 типа), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелизеуса-Мерцбахера, 10 болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионную болезнь, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга на фоне пернициозной анемии, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию, спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, инсулинорезистентность или сухотку 15 спинного мозга.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние выбрано из болезни Хантингтона (HD), дентаторубрально-паллидолуизовой атрофии, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, спиноцеребеллярной атаксии, повреждения спинного мозга и/или 20 головного мозга, хронической легочной гипертензии, болезни Паркинсона, амиотрофического бокового склероза, церебральной кавернозной мальформации, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера (AD), глаукомы, рассеянного склероза (MS), поражения роговицы, диабета, хронической и/или невропатической боли, инсульта, ишемии, ретинопатии, спинальной мышечной атрофии (SMA), эректильной дисфункции, нефропатии (негипертензивной), гипертензивной нефропатии, гипертензии (высокого кровяного давления), поражения зрительного 25 нерва, фиброза печени, волчанки, печеночной недостаточности после трансплантации, энцефаломиелита, эпилепсии и глиобластомы.

При введении субъекту соединение, описанное в настоящем документе, может ингибировать дегенерацию нейронов. В некоторых вариантах реализации ингибирование дегенерации нейронов может включать ингибирование аксонной или нейронной дегенерации в 30 нейроне. Такое ингибирование может относиться к всему нейрону или его части, такой как тело клетки нейрона, аксоны и дендриты. Оценка может быть проведена, например, посредством анализа неврологической функции в соответствии со способами, известными в данной области техники. Введение соединения, описанного в настоящем документе, может приводить к

уменьшению по меньшей мере на 10% (например, по меньшей мере на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%) количества нейронов (или нейронных тел, аксонов или дендритов), дегенерирующих в популяции нейронов или у субъекта, по сравнению с количеством нейронов (или нейронных тел, аксонов или дендритов), дегенерирующих в популяции нейронов или у субъекта без введения одного или более соединений, описанных в настоящем документе.

Нейроны могут передавать информацию от тканей и органов в центральную нервную систему (афферентные или сенсорные нейроны) и передавать сигналы от центральной нервной системы к эффекторным клеткам (эфферентные или двигательные нейроны). Другие нейроны, называемые интернейронами, соединяют нейроны в центральной нервной системе (головной мозг и спинной мозг). Некоторые конкретные примеры типов нейронов, которые можно подвергать лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают гранулярные нейроны мозжечка, нейроны ганглиев задних корешков, нейроны ПНС (например, сенсорные нейроны) и кортикальные нейроны. Другие примеры типов клеток, которые можно подвергать лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают астроциты и микроглии.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для предотвращения или лечения потери памяти. Типы памяти, которые могут быть подвержены потере, и, следовательно, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают эпизодическую память, семантическую память, кратковременную память и долговременную память.

В некоторых вариантах реализации заболевание или патологическое состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание, выбранное из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание классифицируется как нарушение тринуклеотидного повтора. В некоторых вариантах реализации нарушение тринуклеотидного повтора классифицируется как относящееся к категории I, категории II или категории III.

В некоторых вариантах реализации патологический процесс связан или обусловлен заболеванием или патологическим состоянием, выбранным из болезни Хантингтона (HD), дентаторубрально-паллидолуизовой атрофии, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, спиноцеребеллярной атаксии, повреждения спинного мозга и/или головного мозга, хронической легочной гипертензии, болезни Паркинсона, амиотрофического бокового склероза, церебральной кавернозной мальформации, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера (AD), глаукомы, рассеянного склероза (MS), поражения роговицы, диабета, хронической и/или невропатической боли, инсульта, ишемии, ретинопатии, спинальной мышечной атрофии (SMA), эректильной дисфункции, нефропатии (негипертензивной), гипертензивной нефропатии, гипертензии (высокого кровяного давления), поражения зрительного нерва, фиброза печени, волчанки, печеночной недостаточности после трансплантации, энцефаломиелита, эпилепсии и

глиобластомы. В некоторых вариантах реализации патологический процесс представляет собой нейродегенеративное заболевание, выбранное из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцереbellарной атаксии. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное
5 заболевание классифицируется как нарушение тринуклеотидного повтора. В некоторых вариантах реализации нарушение тринуклеотидного повтора классифицируется как относящееся к категории I, категории II или категории III.

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона.

10 Также предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, для производства лекарственного средства для применения для диагностики, предотвращения или лечения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе. Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой болезнь Хантингтона.

15 **Визуализирующие агенты и фармацевтические композиции**

Визуализирующий агент обычно содержит соединение, описанное в настоящем документе, меченное позитронно-активным радионуклидом. Визуализирующие агенты, меченные позитронно-активными радионуклидами, обычно вводят посредством внутривенной инъекции вскоре после синтеза (например, в течение одного часа), что обусловлено коротким периодом
20 полураспада радионуклидов. Необходимое количество визуализирующего агента обычно определяет лечащий врач. Доза может варьироваться в зависимости от различных факторов, включая, но не ограничиваясь ими, ассоциативную кинетику соединения, количество излучения из используемого радионуклида, период полураспада радионуклида, часть тела, область тела и/или ткань, подлежащие визуализации, а также характеристики индивидуума. Специалистам в
25 данной области техники понятно, что эффективное количество обычно представляет собой количество меченого соединения, достаточное для обеспечения излучения в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 20 мКи или от примерно 1 до примерно 5 мКи. Масса меченого соединения в эффективном количестве визуализирующего агента может составлять от примерно 0,1 до примерно 500 мг.

30 Как правило, соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, любым подходящим способом. Способы введения могут включать, например, парентеральное введения, включая подкожное, внутримышечное, внутривенное введение, например, с помощью капельницы. Другие подходящие способы введения включают, но не ограничиваясь ими, пероральное, ректальное,
35 назальное, местное (включая трансбуккальное и сублингвальное) введение, инфузию, вагинальное, интрадермальное, интраперитонеальное, внутричерепное, интратекальное и эпидуральное введение или введение посредством ингаляции через рот или нос, например, с помощью небулайзера или устройства для ингаляции, или с помощью имплантата.

Для ПЭТ визуализации введение индивидуума соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, может быть внутривенным. Фармацевтическая композиция может быть в форме стерильной водной или маслянистой суспензии для инъекций. Такая суспензия может быть составлена в соответствии с известными способами, с использованием
5 подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих средств, упомянутых в настоящем документе. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичной, приемлемой для парентерального введения несущей среде, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред, которые можно использовать, – вода, раствор Рингера и
10 изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любые безвкусные нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения композиций для инъекций можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Такие растворы могут быть составлены в форме 0,01%-
15 10% изотонических растворов с pH 5-7, с использованием соответствующих солей.

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, можно вводить парентерально в стерильной среде. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, технологии внутривенных, внутримышечных, интратекальных инъекций или инфузий. Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, в зависимости от
20 несущей среды и используемой концентрации, может быть суспендирован или растворен в указанной несущей среде. Преимущественно, в несущей среде могут быть растворены адъюванты, такие как местные анестезирующие средства, консерванты и буферные агенты. Во многих фармацевтических композициях для парентерального введения носитель составляет по меньшей мере 90% по массе всей композиции. В некоторых вариантах реализации носитель для
25 парентерального введения выбран из пропиленгликоля, этилолеата, пирролидона, этанола и кунжутного масла.

Фармацевтическая композиция, например, для инъекции, может содержать циклодекстрин. Циклодекстрин может представлять собой, например, гидроксипропилциклодекстрин или сульфобутиловый эфир циклодекстрина. Циклодекстрин
30 может представлять собой, например, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин или γ -циклодекстрин.

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также можно вводить с помощью микросфер, липосом, других систем доставки в форме микрочастиц, или в виде лекарственных форм с устойчивым высвобождением, помещенных в определенные
35 ткани, включая кровь. Подходящие примеры носителей с устойчивым высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в форме общих изделий, например, суппозиториев или микрокапсул. Примеры технологий и протоколов, упомянутых выше, а также других технологий и протоколов, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением, представлены в публикациях Remington, Pharmaceutical Sciences, 18e изд., Gennaro, A. R.,

Lippincott Williams & Wilkins; 20e изд. (15 декабря, 2000), ISBN 0-912734-04-3, и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N. C. et al., 7e изд, ISBN 0-683305-72-7, полное описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

5 В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, вводят в виде фармацевтической композиции. Соответственно, предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, вместе с по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой несущей средой, выбранной из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ. Соединение или визуализирующий агент согласно настоящему изобретению может быть составлен в фармацевтическую композицию с применением технологий, известных специалистам в данной области техники.

10 Фармацевтически приемлемые несущие среды должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы они были пригодны для введения животному, подлежащему лечению. Несущая среда может быть инертной или может обладать фармацевтическим эффектом. Количество несущей среды, используемой вместе с соединением или визуализирующим агентом, может быть достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на одну дозу соединения или визуализирующего агента.

15 Примерами фармацевтически приемлемых носителей или их компонентов являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; синтетические масла; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло и кукурузное масло; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; альгиновая кислота; фосфатные буферные растворы; эмульгаторы, такие как Tween®; смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия; окрашивающие агенты; ароматизаторы; таблетлирующие агенты; стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; и фосфатные буферные растворы.

25 В фармацевтическую композицию могут быть включены необязательные активные агенты, которые по существу не влияют на активность соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе.

30 Эффективные концентрации по меньшей мере одного соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, смешивают с подходящей фармацевтически приемлемой несущей средой. В тех случаях, когда соединение или визуализирующий агент проявляет недостаточную растворимость, могут быть использованы способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваясь ими, использование соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО),

использование поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном буфере, например, с бикарбонатом натрия.

При смешивании или добавлении соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или т.п. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения или визуализирующего агента в выбранной несущей среде. Эффективная концентрация, достаточная для визуализации или лечения, может быть определена эмпирически в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Фармацевтические композиции могут быть составлены для перорального применения, например, в форме таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, таких как подсластители, ароматизаторы, окрашивающие агенты и консерванты, для получения фармацевтически простых и приятных на вкус препаратов. В некоторых вариантах реализации пероральные фармацевтические композиции содержат от 0,1 до 99% соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации пероральные фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 5% (% мас.) соединения или визуализирующего агента. Некоторые варианты реализации содержат от 25% до 50% или от 5% до 75% соединения или визуализирующего агента.

Фармацевтические композиции для перорального введения также включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, сиропы и т.п. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения таких композиций, известны в данной области техники. Пероральные фармацевтические композиции могут содержать консерванты, ароматизаторы, подсластители, такие как сахароза или сахарин, вкусовые агенты и окрашивающие агенты.

Типичные компоненты носителей для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Сиропы и эликсиры могут быть получены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие фармацевтические композиции также могут содержать средство, уменьшающее раздражение.

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть введен в пероральные жидкие препараты, такие как, например, водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, сиропы или эликсиры. Кроме того, фармацевтические композиции, содержащие соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть представлен в форме сухого продукта для разведения водой или другой подходящей

несущей средой перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сорбитовый сироп, метилцеллюлоза, глюкоза/сахар, сироп, желатин, гидроксизетилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия и гидрированные съедобные жиры), эмульгаторы (например, лецитин, моноолеат сорбитана или гуммиарабик), неводные несущие среды, которые могут содержать съедобные масла (например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, силильные сложные эфиры, пропиленгликоль и этиловый спирт) и консерванты (например, метил- или пропил-*n*-гидроксibenзоат и сорбиновая кислота).

Для суспензии типичные суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, Avicel® RC-591, трагакант и альгинат натрия; типичные смачивающие агенты включают лецитин и полисорбат 80; и типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия.

Предложены водные суспензии, содержащие соединение или визуализирующий агент в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой природные фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитовый заменитель, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитановый заменитель. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил- или *n*-пропил-*n*-гидроксibenзоат.

Масляные суспензии могут быть получены суспендированием соединения или визуализирующего агента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители, такие как вышеуказанные подсластители, и ароматизаторы для обеспечения приятного вкуса композиций для перорального применения. Такие фармацевтические композиции могут быть законсервированы посредством добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Фармацевтические композиции также могут быть в форме эмульсии типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгирующие агенты могут представлять собой природные камеди, например,

гуммиарабик или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, фосфатиды соевых бобов, лецитин и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидридов, например, моноолеат сорбитана, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана.

5 Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии посредством добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов упомянуты выше.

10 Таблетки, как правило, содержат обычные фармацевтически приемлемые адъюванты в качестве инертных разбавителей, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактоза и целлюлоза; связующие вещества, такие как крахмал, желатин и сахароза; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза; смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Могут быть использованы скользящие добавки, такие как диоксид кремния, для улучшения характеристик текучести порошкообразной смеси. Для изменения
15 внешнего вида могут быть добавлены окрашивающие агенты, такие как красители для химической и пищевой промышленности. Для жевательных таблеток подходящими адъювантами могут быть подсластители и вкусоароматические агенты, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые ароматизаторы. Капсулы (включая лекарственные формы с высвобождением по времени и с устойчивым высвобождением) обычно содержат один или более
20 твердых разбавителей, описанных выше. Выбор компонентов носителей часто зависит от вторичных соображений, таких как вкус, стоимость и стабильность при хранении.

 Фармацевтическая композиция также может иметь покрытие, нанесенное обычными способами, как правило, покрытие с высвобождением в зависимости от pH или от времени, так чтобы указанное соединение или визуализирующий агент высвобождался в желудочно-кишечном
25 тракте вблизи требуемого места действия, или в различное время для увеличения продолжительности требуемого действия. Такие лекарственные формы обычно содержат, но не ограничиваясь ими, один или более из ацетата-фталата целлюлозы, фталата поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, покрытий Eudragit®, восков и шеллака.

30 Фармацевтические композиции для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

35 Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также можно вводить в форме суппозиторий для ректального введения лекарственного соединения. Такие фармацевтические композиции могут быть получены посредством смешивания лекарственного соединения с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом,

которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и, следовательно, плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное соединение. Такие материалы включают масло какао и полиэтиленгликоли.

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть составлен в лекарственные формы для локального или местного применения, такого как местное нанесение на кожу и слизистые оболочки, например, в глаз, в форме гелей, кремов и лосьонов, а также для офтальмологического применения. Фармацевтические композиции для местного применения могут быть в любой форме, включая, например, растворы, кремы, мази, гели, лосьоны, молочко, средства для полоскания, увлажнители, спреи, кожные пластыри и т.п.

Фармацевтические композиции для местного применения, содержащие по меньшей мере одно соединение или его аналог с изотопной меткой, фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров, описанную в настоящем документе, или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, могут быть смешаны с различными материалами носителей, известными в данной области техники, такими как, например, вода, спирты, гель алоэ вера, аллантоин, глицерин, масла с витамином А и Е, минеральное масло, пропиленгликоль, миристилпропионат ППГ-2 и т.п.

Другие материалы, подходящие для применения в носителях для местного применения включают, например, смягчители, растворители, увлажнители, загустители и порошки. Примеры каждого из указанных типов материалов, которые могут быть использованы по отдельности или в виде смесей одного или более материалов, приведены ниже.

Примеры смягчителей включают стеариловый спирт, глицерилмонорицинолеат, глицерилмоностеарат, пропан-1,2-диол, бутан-1,3-диол, норковый жир, цетиловый спирт, изопропилизостеарат, стеариновую кислоту, изобутилпальмитат, изоцетилстеарат, олеиловый спирт, изопропиллаурат, гексиллаурат, децилолеат, октадекан-2-ол, изоцетиловый спирт, цетилпальмитат, диметилполисилоксан, ди-н-бутилсебацинат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, изопропилстеарат, бутилстеарат, полиэтиленгликоль, триэтиленгликоль, ланолин, кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, касторовое масло, ацелированные ланолиновые спирты, нефть, минеральное масло, бутилмиристат, изостеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, изопропиллинолеат, лауриллактат, миристиллактат, децилолеат и миристилмиристат; газы-вытеснители, такие как пропан, бутан, изобутан, диметиловый эфир, диоксид углерода и оксид азота (I); растворители, такие как этиловый спирт, метиленхлорид, изопропанол, касторовое масло, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монобутиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметилсульфоксид, диметилформамид, тетрагидрофуран; увлажнители, такие как глицерин, сорбит, 2-пирролидон-5-карбоксилат натрия, растворимый коллаген, дибутилфталат и желатин; и порошки, такие как мел, тальк, фуллерова земля, каолин, крахмал, камеди, коллоидный диоксид кремния, полиакрилат натрия, смектиты на основе тетраалкиламмония, смектиты на основе триалкилариламмония, химически модифицированный алюмосиликат магния, органически

модифицированную монтмориллонитовую глину, гидратированный алюмосиликат, пирогенный диоксид кремния, карбоксивиниловый полимер, карбоксиметилцеллюлозу натрия и моностеарат этиленгликоля.

5 Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также может быть составлен для трансдермального введения в форме трансдермального пластыря.

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также можно вводить в форме липосомной системы доставки. Липосомы можно классифицировать на мелкие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть получены из различных амфипатических молекул, в частности, фосфолипидов. Компоненты липосом могут включать холестерин, стеариламин и/или 10 фосфатидилхолины. Липосомы подходят для различных способов введения, включая местное введение и инъекции в различные ткани. Таким образом, предусмотрено интравитреальное (например, при лечении глаукомы), интраперитонеальное, внутривенное, внутрисосудистое, внутрисуставное и внутримышечное введение липосом.

15 Другие фармацевтические композиции, подходящие для обеспечения системной доставки соединения или визуализирующего агента, включают сублингвальные, буккальные и назальные лекарственные формы. Такие фармацевтические композиции обычно содержат одно или более из растворимых соединений-наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннит, и связующих веществ, таких как гуммиарабик, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и 20 гидроксипропилметилцеллюлоза. Также могут быть включены скользящие добавки, смазывающие вещества, подсластители, окрашивающие агенты, антиоксиданты и ароматизаторы, описанные выше.

Фармацевтические композиции для ингаляции обычно могут быть представлены в форме раствора, суспензии или эмульсии, которые можно вводить в форме сухого порошка или в форме 25 аэрозоля с использованием обычного газа-вытеснителя (например, дихлордифторметана или трихлорфторметана).

Фармацевтические композиции также могут необязательно содержать усилитель активности. Усилитель активности может быть выбран из широкого ряда молекул, которые действуют различным образом, усиливая или действуя независимо от терапевтического эффекта 30 соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе. Конкретные классы усилителей активности включают усилители проникновения через кожу и усилители абсорбции.

Фармацевтические композиции могут также содержать дополнительные активные агенты, которые могут быть выбраны из широкого ряда молекул, которые могут действовать различным 35 образом, усиливая терапевтический эффект соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе. Такие необязательные другие активные агенты, при их наличии, обычно используют в фармацевтических композициях в количестве от 0,01% до 15%.

Некоторые варианты реализации содержат от 0,1% до 10% по массе композиции. Другие варианты реализации содержат от 0,5% до 5% по массе композиции.

5 Доза соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, зависит от различных факторов, включая, среди прочих соображений, конкретный патологический процесс, подлежащий лечению или обнаружению, физиологию индивидуума, тяжесть симптомов, способ введения, частоту введения доз, конкретное используемое соединение, эффективность, токсикологический профиль, фармакокинетический профиль соединения и наличие любых вредных побочных эффектов. Дозу для данной совокупности обстоятельств обычно определяет практикующий специалист для каждого конкретного случая на основании
10 вышеуказанных и других факторов.

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, обычно вводят в такой дозе и таким образом, который определен практикующим специалистом, таким как врач. Например, соединение или визуализирующий агент можно вводить, в однократной дозе или в виде нескольких доз, в дозе, составляющей обычно 0,001-100 мг/кг, например, 0,01-100 мг/кг,
15 например, 0,1-70 мг/кг, например, 0,5-10 мг/кг. Такая доза может быть предназначена, например, для введения один раз в сутки или для введения два раза в сутки. Единичные лекарственные формы обычно могут содержать 0,01-1000 мг соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, например, 0,1-50 мг. Для внутривенного введения соединение или визуализирующий агент можно вводить, в однократной дозе или в виде
20 нескольких доз, в дозе, составляющей, например, 0,001-50 мг/кг, например, 0,001-10 мг/кг, например, 0,01-1 мг/кг. Единичные лекарственные формы могут содержать, например, 0,1-10 мг соединения или визуализирующего агента.

Наборы и упаковка

В настоящем документе также предложены наборы, которые содержат соединение или
25 визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и подходящую упаковку. В некоторых вариантах реализации набор дополнительно содержит инструкции по применению. В некоторых вариантах реализации набор содержит соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и этикетку и/или инструкции по применению соединений для лечения определенных показаний, включая заболевания или патологические состояния,
30 описанные в настоящем документе.

В настоящем документе также предложены промышленные изделия, которые содержат соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, в подходящей емкости. Емкость может представлять собой флакон, банку, ампулу, наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

35 Также предложены упакованные фармацевтические композиции. Такие упакованные композиции содержат фармацевтическую композицию, содержащую соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и инструкции по применению композиции для лечения субъекта (обычно пациента, являющегося человеком). В некоторых

вариантах реализации инструкции относятся к применению фармацевтической композиции для обнаружения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе. Упакованная фармацевтическая композиция может содержать инструкцию по применению препарата; например, для пациента или лечащего врача, или в форме этикетки на упакованной фармацевтической композиции. Инструкция по применению препарата может включать, например, информацию об эффективности, дозе и введении, противопоказаниях и неблагоприятных реакциях, связанных с фармацевтической композицией.

Во всем вышеизложенном описании предложенное соединение или визуализирующий агент может быть введен по отдельности, в форме смесей или в комбинации с другими активными агентами.

Также предложено применение соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, для производства лекарственного средства для применения для диагностики, предотвращения или лечения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе. Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой болезнь Хантингтона.

Также предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, для производства визуализирующего агента для применения для диагностики, предотвращения или лечения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе. Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой болезнь Хантингтона.

Комбинированная терапия

Способы, описанные в настоящем документе, включают способы обнаружения, лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе, включающие одновременное или последовательное введение субъекту соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и одного или более дополнительных активных агентов. Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой болезнь Хантингтона. В способах с применением одновременного введения агенты могут быть представлены в комбинированной композиции или могут быть введены по отдельности. При использовании в комбинации с одним или более дополнительным(и) активным(и) агентом(ами), соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть введен до, одновременно или после введения дополнительного активного агента или агентов. Введение можно осуществлять одним и тем же способом или разными способами.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и один или более дополнительных активных агентов, используемых для лечения болезни Хантингтона, таких как, но не ограничиваясь ими, карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эскиталопрам, вальпроат, ламотригин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин,

серталин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин и рisperидон. Также предложена упакованная фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтическую композицию, которая содержит соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и другую композицию, которая содержит один или более
5 дополнительных активных агентов, используемых для лечения болезни Хантингтона, таких как, но не ограничиваясь ими, карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эскиталопрам, вальпроат, ламотригин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, серталин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин и рisperидон. В некоторых вариантах реализации активный агент
10 представляет собой карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эскиталопрам, вальпроат, ламотригин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, серталин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин или рisperидон.

Также предложены способы лечения или предотвращения болезни Альцгеймера, включая
15 лечение нарушений памяти и/или когнитивных способностей, связанных с болезнью Альцгеймера, включающие одновременное или последовательное введение субъекту соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и одного или более дополнительных агентов. В некоторых вариантах реализации активный агент представляет собой Reminyl® (галантамин), Cognex® (такрин), Aricept® (донепезил), Exelon® (ривастигмин),
20 Akatinol® (мемантин), Neotropin™ (соматропин), Eldepryl® (селегилин), эстроген или клиоквинол.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с активным агентом для лечения болезни Паркинсона, например, с L-дофа, агонистами допамина (например, бромкриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, каберголин,
25 апоморфин и лизурид), ингибиторами дофа-декарбоксилазы (например, леводопа, бенсеразид и карбидопа) и/или ингибиторами MAO-B (например, селегилин и разагилин). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с активным агентом для лечения болезни Альцгеймера, например, с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, галантамин и ривастигмин) и/или с антагонистами рецептора NMDA
30 (например, мемантин).

Синтез соединений

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть получен способами, описанными в настоящем документе, и их стандартными модификациями, которые станут понятны с учетом настоящего описания и способов, известных в данной области
35 техники. Помимо способов, описанных в настоящем документе, могут быть использованы обычные и общеизвестные способы синтеза. Синтез типичного соединения, описанного в настоящем документе, может быть осуществлен так, как описано в следующих примерах. При их

наличии в продаже, реагенты могут быть приобретены, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических реактивов.

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть получен из доступных исходных материалов с применением, например, следующих общих
5 способов и приемов. Следует понимать, что при указании типичных или предпочтительных условий проведения процесса (т.е. температуры реакции, времени, молярных соотношений реагентов, растворителей, давления и т.д.), также могут быть использованы другие условия проведения процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут
10 быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации.

Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что могут потребоваться обычные защитные группы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а
15 также подходящие условия защиты и снятия защиты с конкретных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, многие защитные группы описаны в публикации Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006), *Greene's protective groups in organic synthesis*, Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, и ссылках, цитированных в ней.

Кроме того, соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе,
20 может содержать один или более асимметричных («хиральных») центров. Соответственно, при необходимости такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т.е. в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в виде стереоизомерно обогащенных смесей. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) входят в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные
25 смеси) могут быть получены с применением, например, оптически активных исходных материалов или стереоселективных реагентов, известных в данной области техники. Альтернативно, рацемические смеси таких соединений могут быть разделены с применением, например, хиральной колоночной хроматографии, сверхкритической жидкостной хроматографии, хиральных разделительных агентов и т.п. Если необходимы энантимерно чистые или
30 обогащенные соединения, то может быть использована хиральная хроматография, и/или могут быть использованы энантимерно чистые или обогащенные исходные материалы, обычно используемые в данной области техники или описанные в примерах.

Исходные материалы для следующих реакций представляют собой известные соединения, или они могут быть получены известными способами или их очевидными модификациями.
35 Например, многие из исходных материалов доступны в продаже у коммерческих поставщиков, таких как Sigma Aldrich, Alfa Aesar и т.п. Другие могут быть получены способами или их очевидными модификациями, описанными в стандартных научных работах, таких как Fieser and Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, тома 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd, *Chemistry of*

Carbon Compounds, тома 1-5 и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, тома 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March, Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 5e издание, 2001), и Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

5 Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» и «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях проведения реакции, описанной вместе с ним (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилформамид («ДМФА»), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и т.п.). Обычно термин «инертный», используемый в настоящем документе в отношении растворителя, относится к материалу, который не вступает в реакцию с образованием
10 требуемого соединения, представляющего собой интерес, посредством реакций образования углерод-углеродной связи. Если специально не указано иное, то растворители, используемые в реакциях согласно настоящему изобретению, представляют собой инертные органические растворители, а реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота или аргона.

15 Термин «q.s.» означает добавление количества, достаточного для достижения указанной функции, например, для доведения раствора до требуемого объема (т.е. 100%).

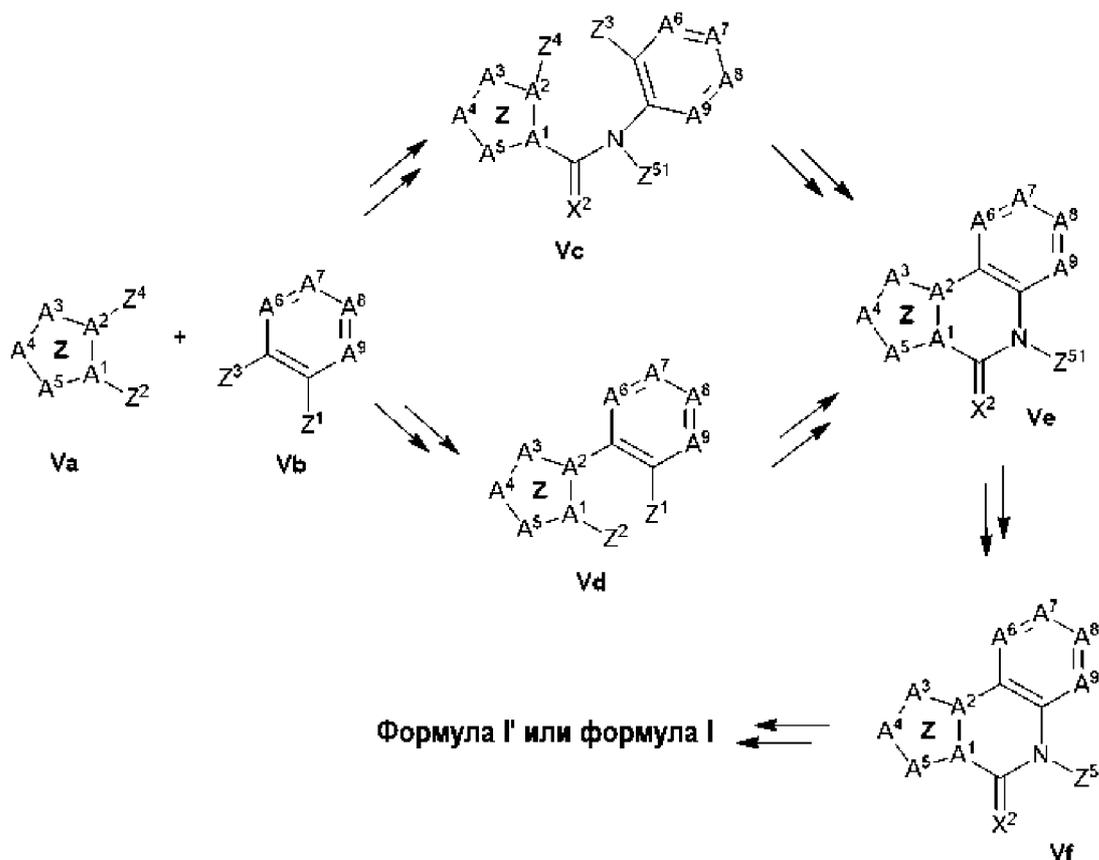
Также следует понимать, что на каждой из приведенных ниже схем присоединение любого заместителя может приводить к образованию многих изомерных продуктов (включая, но не ограничиваясь ими, энантиомеры или один или более диастереомеров), любой или все из которых могут быть выделены и очищены с помощью обычных технологий.

20 Введение метки в соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть осуществлено посредством приведения во взаимодействие соответствующего исходного материала(ов) с реагентов, содержащим радиоактивный изотоп. Предложенные способы обычно соответствуют таким же принципам, как в стандартных органических химических реакциях, и могут быть осуществлены любым способом, известным
25 специалистам в данной области техники, включая те, которые предложены в настоящем описании.

На схеме 1 представлены иллюстративные синтетические способы для синтеза соединений, предложенных в настоящем документе (например, соединений формулы I' или формулы I). Соединения формулы I' или формулы I или других формул, или другие соединения,
30 описанные в настоящем документе, обычно получают посредством первоначального получения центральной структуры из формулы Va и Vb, с последующим присоединением требуемых заместителей с использованием подходящих условий (например, нуклеофильное присоединение, образование амидной связи или перекрестное сочетание).

35 В некоторых вариантах реализации синтез соединения, описанного в настоящем документе, проводят в соответствии со схемой 1.

Схема 1



На схеме 1 $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9$, кольцо Z и X^2 имеют значения, определенные в настоящем документе; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 и Z^{51} имеют значения, приведенные ниже.

5 На схеме 1 соединение Vf превращают в соединение формулы I' или формулы I в одну или более стадий.

Соединение Vf может быть синтезировано из соединения Ve в одну или более стадий. В соединении Vf Z^5 представляет собой $-L-L^1-L^2-X^1$ или производное, например, защищенное производное или его изотопно обогащенный аналог, или Z^5 представляет собой $L-N(PG)_2$, $L-NH(PG)$, $L-NH_2$ или $L-C(O)Z^6$, где PG представляет собой подходящую защитную группу для аминогруппы (например, бензил, трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил, или две PG образуют фталимид). Например, в Z^5 гидроксильная группа у X^1 может быть защищена обычной группой для гидроксигруппы (например, бензилом). В соединении Ve Z^{51} представляет собой Z^5 или H. Если Z^5 представляет собой $L-NH_2$ или $L-C(O)Z^6$, то $L^1-L^2-X^1$ может быть присоединен по реакции образования амидной связи (например, со связующим агентом, таким как HATU, CDI или T3P, и основанием, таким как триэтиламин, диизопропилэтиламин или пиперидин, или в других условиях, известных в данной области техники). Если Z^5 представляет собой $L-N(PG)_2$ или $L-NH(PG)$, то снятие защитной группы с аминогруппы можно осуществлять в стандартных условиях. Если Z^{51} представляет собой H, то $-L-L^1-L^2-X^1$ может быть присоединен, например, по реакции нуклеофильного замещения (например, с основанием, таким как K_2CO_3 , NaN или NaOH, и с подходящим электрофилом Z^5-Z^6 , где Z^6 представляет собой электрофил, например,

10

15

20

алкилгалогенид, такой как хлорид или бромид, или псевдогалогенид, такой как п-толуолсульфонат, или альтернативно Z^5 - Z^6 содержит конъюгированный аддитивный субстрат, такой как α,β -ненасыщенный карбонил, например, алкилпроп-2-еноат, такой как этилпроп-2-еноат). Если Z^5 - Z^6 содержит сложный эфир, то гидролиз можно проводить в условиях, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники (например, LiOH, NaOH или KOH в растворителе, содержащем воду, таком как метанол или ТГФ).

Соединение Ve может быть синтезировано из соединения Vc или соединения Vd в одну или более стадий, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники. Соединение Vc или соединение Vd, в зависимости от того, что применимо, может быть синтезировано из соединения Va и соединения Vb.

Z^3 и Z^4 представляют собой подходящие группы для образования связи арил-арил. Например, Z^3 может представлять собой уходящую группу, например, фтор или псевдогалогенид, такой как сульфонил (например, мезил), и синтез осуществляют, например, посредством нуклеофильного присоединения или реакции связывания арила между Z^3 и Z^4 . Например, Z^4 может представлять собой атом водорода, и нуклеофильное ароматическое замещение осуществляют посредством присоединения нуклеофильного центра в A^{21} для замещения соответствующей уходящей группы Z^3 (например, фторида или нитро-группы), причем условия реакции включают подходящий инертный растворитель (например, полярный апротонный растворитель, такой как ДМФА или ацетонитрил) и повышенную температуру (например, от 50 до 200 °C), необязательно в присутствии основания (например, NaNH или Cs_2CO_3). Z^1 и Z^2 представляют собой подходящие группы для образования циклического амида.

Например, Z^1 может включать амин или амид (например, $-C(O)NH(PG)$, $-C(O)N(PG)_2$ или $-C(O)NH-Z^{51}$). В таких вариантах реализации Z^1 может включать азотсодержащую функциональную группу, такую как нитро, амин или защищенный амин (где защитная группа представляет собой, например, бензил, карбамат, такой как бензил-трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил, или фталимид), причем если Z^1 представляет собой нитро-группу, то можно осуществлять восстановление (например, *in situ*) с получением амина. В тех вариантах реализации, в которых Z^1 представляет собой амин, Z^2 может включать карбонил (например, сложный эфир, такой как метиловый или этиловый эфир, или карбоновую кислоту), и образование связи между Z^1 и Z^2 можно осуществлять в условиях образования амидной связи, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники.

Альтернативно, Z^1 может представлять собой уходящую группу, например, фтор или нитро, и нуклеофильное присоединение или реакцию связывания арила можно проводить между Z^1 и Z^2 . Таким образом, если Z^2 содержит нуклеофильный центр (например, если Z^2 представляет собой $-C(O)NH(PG)$), то Z^2 можно подвергать нуклеофильному замещению Z^1 , например, по амидному атому азота в Z^2 .

В некоторых вариантах реализации Z^1 представляет собой нитро. Если Z^1 представляет собой нитро, то Z^1 может быть восстановлен в соответствующих условиях, например, с

использованием дитионита натрия, металлического железа и кислоты (например, уксусной кислоты) или трихлорсилана. В некоторых вариантах реализации восстановление нитро-группы Z^1 и образование связи Z^1 с Z^2 можно осуществлять в одном реакторе. Альтернативно, если Z^1 представляет собой нитро, то Z^1 может действовать как уходящая группа при нуклеофильном замещении. В некоторых вариантах реализации Z^1 представляет собой нитро-группу, синтез проводят через соединение Vd посредством воздействия на соединение Vd условий восстановления и циклизации, включающих восстановительный агент (например, дитионит натрия, металлическое железо или трихлорсилан) в растворителе (например, в этаноле и воде, уксусной кислоте или ДХМ) при температуре от 0 до 150 °C).

10 В некоторых вариантах реализации реакцию Z^1 с Z^2 и Z^3 с Z^4 можно проводить в одном реакторе, и в этом случае нет необходимости выделения ни соединения Vc, ни соединения Vd.

15 Специалистам в данной области техники понятно, что любое из соединений Va, Vb, Vc, Vd, Ve или Vf может быть доступно в продаже у коммерческого поставщика для любого конкретного варианта реализации. Альтернативный синтез соединения Va, Vb, Vc, Vd, Ve или Vf может быть таким, как описано в настоящем документе, или может быть известным специалистам в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники понятно, что технологии, описанные в следующих примерах, представляют собой технологии, которые хорошо работают при практическом осуществлении настоящего изобретения, и, следовательно, их можно рассматривать как представляющие собой конкретные способы осуществления изобретения на практике. Однако специалистам в данной области техники в свете представленного описания будет понятно, что могут быть сделаны многочисленные изменения конкретных описанных вариантов реализации, и при этом все еще будет получен подобный или аналогичный результат без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

1. Общие экспериментальные способы

Доступные в продаже реагенты и растворители (марки для ВЭЖХ) использовали без дополнительной очистки. Спектры ¹H ЯМР записывали на спектрометре Bruker DRX 500 МГц, или на спектрометре Bruker DPX 250 МГц, или на спектрометре Bruker AVANCE 300, или на спектрометре Bruker AVANCE 500 в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях. Колоночная флэш-хроматография относится к автоматизированной очистке на системах Biotage Isolera с использованием предварительно упакованных колонок с диоксидом кремния соответствующего размера SNAP или KPNH, а растворители указаны в экспериментальном разделе. Анализ тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластинах Kieselgel 60 F254 (Merck) и визуализировали с помощью УФ света. Хроматографию SCX проводили на системе Biotage Isolute Flash SCX-2, загружая образец в метанол и элюируя метанолом, затем 5% раствором аммиака в метаноле.

2. Аналитические методы

Методы ВЭЖХ с кислотной фазой

Аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1673) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV, используя обращенно-фазовую колонку Supelco Ascentis Express (2,7 мкм, 2,1 X 30 мм),
5 градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты, В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) при температуре колонки 40 °С за 1,5 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин, объем ввода пробы 3 мкл, скорость потока = 1,0 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя детектор на фотодиодной матрице (PDA) SPD-M20A. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 100 до 1000 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя LCMS2010EV.
10 Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Альтернативно, ВЭЖХ-МС (METCR1410) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV, используя обращенно-фазовую колонку Kinetix Core-Shell C18 (5 мкм, 2,1 X 50 мм) при температуре колонки 40 °С, градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты, В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) за 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин, объем ввода пробы 3 мкл, скорость потока = 1,2 мл/мин. Все остальные аспекты метода были без изменений.
15

Альтернативно, аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1416) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV, используя обращенно-фазовую колонку Waters Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1 X 100 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты, В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) при температуре колонки 40 °С за 5,0 мин, затем 100% В в течение 0,3 мин, объем ввода пробы 3 мкл, скорость потока = 0,6 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор SPD-M20A. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 100 до 1000 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя LCMS2010EV. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.
20

Альтернативно, аналитическую ВЭЖХ-МС (MET-uHPLC-AB-101) проводили на системе Waters Acquity UPLC с PDA и ИДС детекторами, используя колонку Phenomenex Kinetex-XB C-18 (1,7 мкм, 2,1 мм X 100 мм) при температуре колонки 40 °С, градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты; В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) за 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин, скорость потока = 0,6 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор Waters Acquity. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 150 до 850 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя Waters ZQ. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.
25
30

Альтернативно, масс-спектры (MET-AMRI001) и анализы ЖХМС проводили на системе Waters Acquity SQD (ИЭР, СВЭЖХ-МС). Анализы ВЭЖХ проводили на колонке XBridge C18, 3,5 мкм (4,6 x 150 мм), элюировали в соответствии с градиентом растворителей по методу 1. Обнаружение проводили с помощью УФ при 254 и 215 нм.
35

Метод 1	Поток	%А	%В
---------	-------	----	----

Время (мин.)	(мл/мин)		
0,0	1,0	95	5
20,0	1,0	0	100
25,0	1,0	0	100

A = вода с 0,1% об./об. трифторуксусной кислоты

B = ацетонитрил с 0,1% об./об. трифторуксусной кислоты

Альтернативно, аналитическую СВЭЖХ-МС (METCR1704) проводили на обращенно-
 5 фазовой системе, используя колонку Waters UPLC™ BEH™ C18 (2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; температура: 40 °С) с объемом ввода пробы 1 мкл при скорости потока 0,9 мл/мин и с градиентом 5 – 100% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в воде; В = 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) за 1,1 мин, затем 100% В в течение 0,25 мин. Затем использовали второй градиент 100 – 5% В за 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин. УФ спектры записывали при 215 нм, диапазон
 10 спектра: 200 – 400 нм. Масс-спектры записывали с помощью детектора Waters SQD или QDA; режим ионизации: электрораспыление положительно или отрицательно заряженных ионов. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Альтернативно, аналитическую СВЭЖХ-МС (METCR1503) проводили на обращенно-
 15 фазовой системе, используя колонку Phenomenex Kinetex Core shell (2,1 мм × 50 мм, 2,6 мкм; температура: 40 °С) с объемом ввода пробы 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин и с градиентом 5 – 100% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в воде; В = 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) за 4,4 мин, затем 100% В в течение 1,0 мин. Затем использовали второй градиент 100 – 5% В за 0,2 мин и выдерживали в течение 0,58 мин. УФ спектры записывали при 215 нм, диапазон спектра:
 20 210 – 400 нм. Масс-спектры записывали с помощью детектора 2010EV; режим ионизации; электрораспыление положительно или отрицательно заряженных ионов. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Альтернативно, аналитическую СВЭЖХ-МС (MET-CR-AB106) проводили на обращенно-
 фазовой системе, используя колонку Waters UPLC™ CORTECS™ C8 (2,1 мм × 100 мм, 1,6 мкм;
 25 температура: 40 °С) с объемом ввода пробы 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин и с градиентом 5 – 100% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в воде; В = 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) за 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем использовали второй градиент 100 – 5% В за 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин. УФ спектры записывали при 215 нм, диапазон спектра: 200 – 400 нм, данные ELS регистрировали с помощью детектора Waters ACQUITY™
 30 ELS, если они указаны. Масс-спектры записывали с помощью Waters SQD или Waters ACQUITY™ QDa; режим ионизации; электрораспыление положительно или отрицательно заряженных ионов. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Альтернативно, аналитическую СВЭЖХ-МС (METCR1906) проводили на обращенно-фазовой системе, используя колонку Waters UPLC™ CORTECS™ C8 (2,1 мм × 50 мм, 1,6 мкм; температура: 40 °С) с объемом ввода пробы 1 мкл при скорости потока 0,9 мл/мин и с градиентом 5 – 100% В (А = 0,1% муравьиной кислоты в воде; В = 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) за 1,1 мин, затем 100% В в течение 0,3 мин. Затем использовали второй градиент 100 – 5% В за 0,02 мин и выдерживали в течение 0,28 мин. УФ спектры записывали при 215 нм, диапазон спектра: 200 – 400 нм, данные ELS регистрировали с помощью детектора Waters ACQUITY™ ELS, если они указаны. Масс-спектры записывали с помощью Waters SQD или Waters ACQUITY™ QDa; режим ионизации; электрораспыление положительно или отрицательно заряженных ионов. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Методы ВЭЖХ с основной фазой

Аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR0990) проводили на системах Hewlett Packard HPLC, используя обращенно-фазовые колонки Phenomenex Gemini C18 (3 мкм, 2,0 x 50 мм) при температуре колонки 60 °С; градиент 1-100% В (А = 2 мМ бикарбонат аммония в воде, забуференной до рН 10, В = ацетонитрил) за 1,8 мин, затем 100% В в течение 0,3 мин, объем ввода пробы 3 мкл, скорость потока 1 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор Waters. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 150 до 850 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя Waters ZQ. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

Аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1600) проводили на системах Hewlett Packard HPLC, используя обращенно-фазовые колонки Phenomenex Gemini C18 (3 мкм, 2,0 x 100 мм), градиент 5-100% В (А = 2 мМ бикарбонат аммония в воде, забуференной до рН 10, В = ацетонитрил) за 5,5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин, объем ввода пробы 3 мкл, скорость потока = 0,5 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор Waters. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 150 до 850 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя Waters ZQ. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

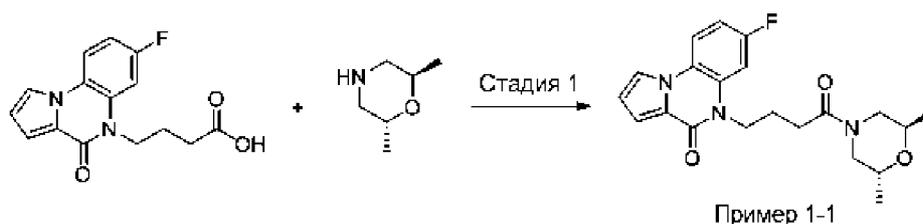
Метод METCR1600 затем меняли на метод METCR1603, в котором скорость потока увеличивали до 0,6 мл/мин. Все остальные параметры были без изменений.

Альтернативно, аналитическую ВЭЖХ-МС (MET-uHPLC-AB-102) проводили на системе Waters Acquity UPLC с PDA и ELS детекторами Waters, используя колонку UPLC® CSH™ (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм), при температуре колонки 40 °С; градиент 5-100% В (А = 2 мМ бикарбонат аммония в воде, забуференной до рН 10, В = ацетонитрил) за 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин, объем ввода пробы 1 мкл, скорость потока = 0,6 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор Waters Acquity. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 150 до 850 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя Waters Quattro Premier XE. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

Все соединения из примеров демонстрировали ЖХ чистоту >95%, если не указано иное.

Способ 1

Схема способа 1



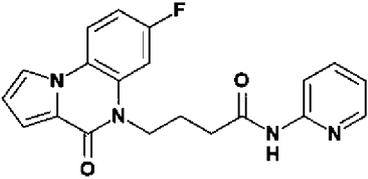
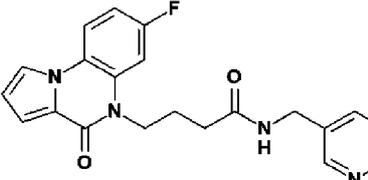
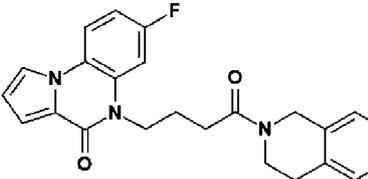
Пример 1-1:

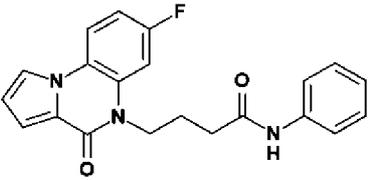
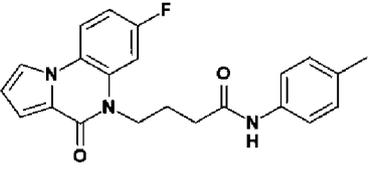
- 5 Стадия 1: 5-{4-[(2*R*,6*R*)-2,6-Диметилморфолин-4-ил]-4-оксобутил}-7-фтор-4*H*,5*H*-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он
- 4-(7-Фтор-4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)бутановую кислоту (50 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл). Добавляли HATU (100 мг, 0,26 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,52 ммоль), затем (2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолин (20 мкл, 0,17 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при
- 10 комнатной температуре в течение 5 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха и разделяли остаток между ДХМ (5 мл) и водой (5 мл), и экстрагировали ДХМ (2 x 3 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. После дополнительной очистки методом препаративной ВЭЖХ в основных условиях получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,54 - 7,99 (м, 2H), 7,76 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 7,39 - 7,09
- 15 (м, 1H), 7,08 - 6,98 (м, 1H), 6,80 - 6,45 (м, 1H), 4,39 - 4,03 (м, 2H), 3,96 - 3,71 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,50 - 2,42 (м, 2H), 1,94 - 1,64 (м, 2H), 1,09 (м, 6,4 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (235 МГц, ДМСО-*d*₆) -115,02. Tr(METCR1603) = 3,85 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 386,3, 100%.

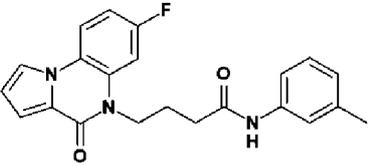
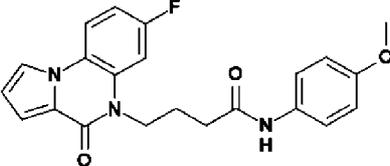
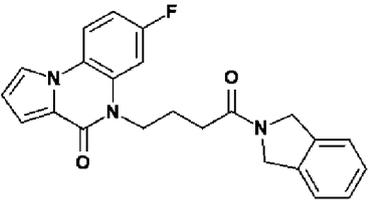
Указанным способом получали также:

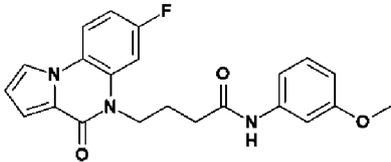
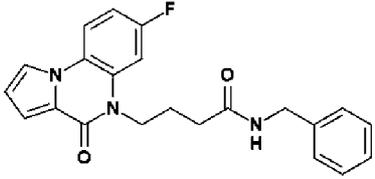
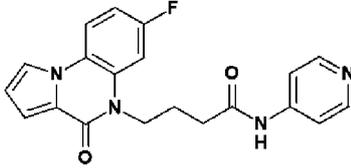
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
1-2		Tr(MET-иHPLC-AB-101) = 3,78 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 384,3, 99%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) d 8,20 - 8,13 (м, 2H), 7,77 (дд, <i>J</i> = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,04 (дд, <i>J</i> = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, <i>J</i> = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,41 (дд, <i>J</i> = 10,7, 1,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,10 (м, 2H), 3,77 (д, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 2,49 - 2,41 (м, 3H), 1,97 (т, <i>J</i> = 12,1 Гц, 1H), 1,89 - 1,78 (м, 2H), 1,74 (д, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 1,59 - 1,47 (м, 1H), 1,47 - 1,35 (м, 1H), 0,85 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 6H), 0,74 (к, <i>J</i> = 11,9 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) d -115,03.

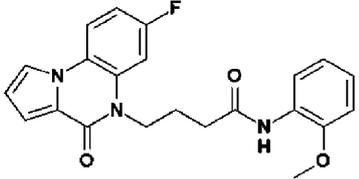
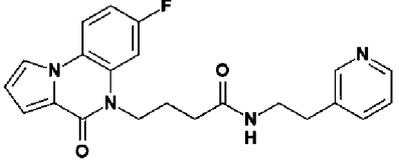
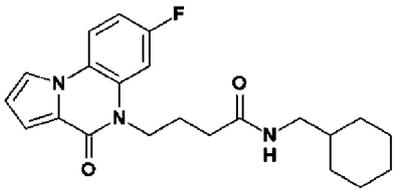
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
1-3		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 3,69 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 384,3, 99%</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,13 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,21 - 4,05 (м, 2H), 3,59 (дд, J = 12,7, 3,7 Гц, 1H), 3,40 (дд, J = 13,3, 3,6 Гц, 1H), 3,11 (дд, J = 13,3, 6,4 Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,7, 7,3 Гц, 1H), 2,58 - 2,40 (м, 2H), 1,92 - 1,73 (м, 4H), 1,44 - 1,35 (м, 2H), 0,87 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,84 (д, J = 6,8 Гц, 3H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) -114,99.</p>
1-4		<p>Tr(МЕТCR1603) = 3,86 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 386,3, 100%</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,14 (м, 2H), 7,76 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,11 (м, 2H), 3,95 - 3,83 (м, 2H), 3,60 - 3,48 (м, 2H), 3,20 - 3,12 (м, 2H), 2,52 - 2,40 (м, 2H), 1,85 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,12 - 1,05 (м, 6H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) -115,02.</p>
1-5		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,99 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 386,3, 100%</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,15 (м, 2H), 7,76 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,26 (м, 1H), 4,18 - 4,11 (м, 2H), 3,81 - 3,72 (м, 1H), 3,54 - 3,37 (м, 2H), 2,71 - 2,63 (м, 1H), 2,57 (дд, J = 15,0, 8,3 Гц, 1H), 2,47 - 2,40 (м, 1H), 2,21 (дд, J = 12,9, 11,0 Гц, 1H), 1,88 - 1,80</p>

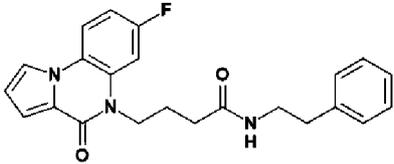
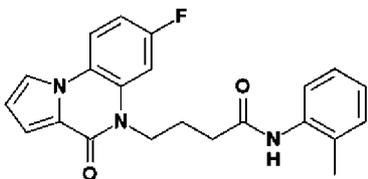
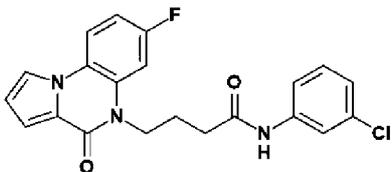
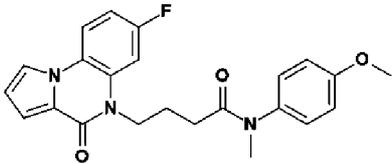
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(м, 2H), 1,09 (д, J = 6,2 Гц, 6H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) -115,05.
1-6		Tr(МЕТСR1603) = 4,01 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 365,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,47 (с, 1H), 8,29 (дд, J = 4,9, 1,1 Гц, 1H), 8,22 - 8,16 (м, 2H), 8,07 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,71 (м, 1H), 7,59 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,10 - 7,03 (м, 2H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,09 (м, 2H), 2,56 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,93 (п, J = 7,3 Гц, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) - 115,10.
1-7		Tr(МЕТСR1603) = 3,45 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 379,2, 96%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,48 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 - 8,40 (м, 2H), 8,22 - 8,14 (м, 2H), 7,68 - 7,62 (м, 1H), 7,58 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,20 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,30 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,21 - 4,13 (м, 2H), 2,32 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 (п, J = 7,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) - 115,02.
1-8		Tr(МЕТ-иHPLC- AB-101) = 3,55 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 404,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, CDCl3) 7,71 - 7,59 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,07 (м, 5H), 6,94 (ддд, J = 9,8, 7,6, 2,5 Гц, 1H), 6,65 (дт, J = 4,0, 2,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1,2H, главный ротaмер), 4,62

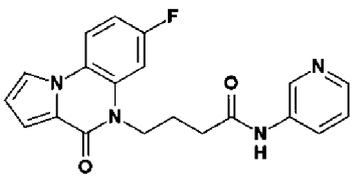
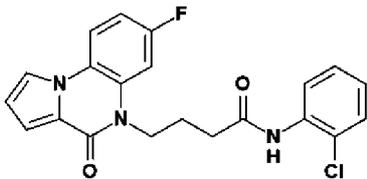
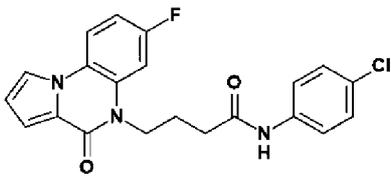
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(с, 0,8H, второстепенный ротамер), 4,46 - 4,18 (м, 2H), 3,86 (т, J = 6,0 Гц, 0,8H, второстепенный ротамер), 3,68 (т, J = 6,0 Гц, 1,2H, главный ротамер), 2,91 (т, J = 5,9 Гц, 1,2H, главный ротамер), 2,86 (т, J = 6,0 Гц, 0,8H, второстепенный ротамер), 2,59 (к, J = 6,4 Гц, 2H), 2,27 - 2,07 (м, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, CDCl3) -113,91 (д, J = 11,6 Гц).
1-9		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 3,26 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 364,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, CDCl3) 8,51 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,2 Гц, 3H), 7,33 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,26 (с, 2H), 7,10 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (ддд, J = 9,8, 7,5, 2,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,47 (дд, J = 7,5, 5,4 Гц, 2H), 2,21 (п, J = 6,5 Гц, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, CDCl3) -113,91.
1-10		Tr(МЕТCR1603) = 4,48 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,84 (с, 1H), 8,41 - 8,07 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,54 - 7,38 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,12 - 6,90 (м, 3H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,03 (м, 2H), 2,47 - 2,38 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,08 - 1,81 (м, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) - 115,01.

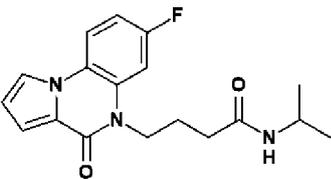
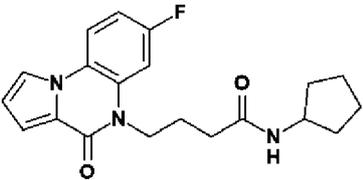
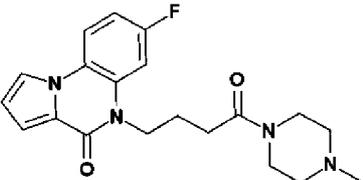
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
1-11		Tr(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 3,47 мин, (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 378,2, 100%	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 9,84 (с, 1Н), 8,23 - 8,13 (м, 2Н), 7,60 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 7,35 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,21 - 7,12 (м, 2Н), 7,05 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1Н), 6,84 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1Н), 4,28 - 4,19 (м, 2Н), 2,46 (т, J = 7,2 Гц, 2Н), 2,26 (с, 3Н), 1,94 (п, J = 7,2 Гц, 2Н). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d ₆) -115,03.
1-12		Tr(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 3,17 мин, (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 394,2, 100%	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 9,79 (с, 1Н), 8,24 - 8,13 (м, 2Н), 7,61 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1Н), 7,48 (д, J = 2,1 Гц, 1Н), 7,47 (д, J = 2,1 Гц, 1Н), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1Н), 7,05 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1Н), 6,87 (д, J = 2,1 Гц, 1Н), 6,85 (д, J = 2,1 Гц, 1Н), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1Н), 4,30 - 4,18 (м, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 2,44 (т, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,93 (п, J = 7,2 Гц, 2Н). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d ₆) -115,02.
1-13		Tr(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 3,35 мин, (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 390,2, 97%	¹ Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) 7,70 - 7,55 (м, 3Н), 7,36 - 7,26 (м, 4Н), 7,18 (дд, J = 3,9, 1,3 Гц, 1Н), 7,01 - 6,91 (м, 1Н), 6,64 (дд, J = 3,8, 2,9 Гц, 1Н), 4,81 (с, 4Н), 4,49 - 4,18 (м, 2Н), 2,57 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 2,17 (п, J = 6,7 Гц, 2Н). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, CDCl ₃) -113,86.

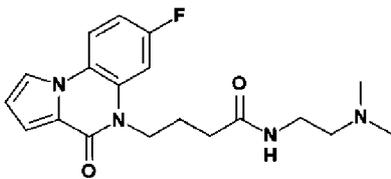
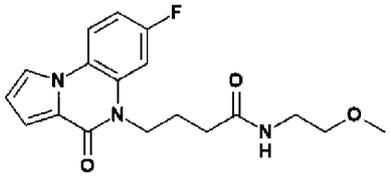
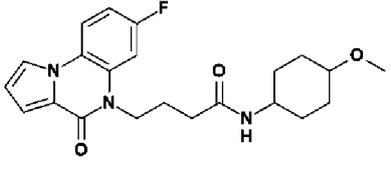
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
1-14		Tr(МЕТСR1603) = 4,33 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 394,3, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d ₆) 9,92 (с, 1H), 8,24 - 8,13 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,36 - 7,24 (м, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 2H), 7,11 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,65 - 6,56 (м, 1H), 4,36 - 4,16 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,49 - 2,42 (м, 2H), 2,04 - 1,85 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСO-d ₆) -115,05.
1-15		Tr(МЕТСR1603) = 3,64 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,3, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d ₆) 8,37 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,22 - 8,14 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,27 (м, 2H), 7,27 - 7,20 (м, 3H), 7,19 - 7,15 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,21 - 4,14 (м, 2H), 2,32 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 (п, J = 7,2 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСO-d ₆) - 114,99.
1-16		Tr(МЕТСR1603) = 3,6 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 365,2, 96%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d ₆) 10,30 (с, 1H), 8,55 - 8,33 (м, 2H), 8,29 - 7,99 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,40 (м, 2H), 7,37 - 7,09 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,16 (м, 2H), 2,54 - 2,51 (м, 2H), 1,95 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСO-d ₆) -115,07.

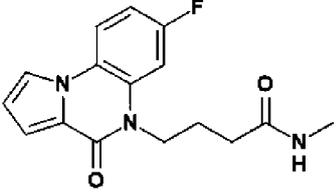
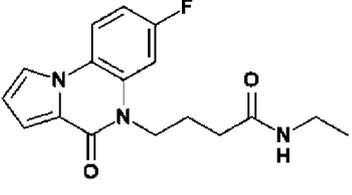
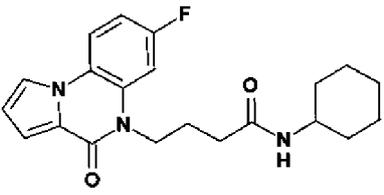
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
1-17		Tr(МЕТ-иНPLC-AB-101) = 3,36 мин, m/z (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 394,3, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 9,14 (с, 1H), 8,24 - 8,14 (м, 2H), 7,91 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 1H), 7,10 - 6,99 (м, 3H), 6,95 - 6,85 (м, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,15 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,55 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,92 (п, J = 7,1 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d ₆) - 115,04.
1-18		Tr(МЕТСR1603) = 3,43 мин, m/z (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 393,3, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 8,41 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,37 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,21 - 8,15 (м, 2H), 7,97 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,62 (дт, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,28 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,10 (т, 2H), 3,30 - 3,25 (м, 2H), 2,72 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,20 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,80 (п, J = 7,2 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d ₆) -114,99.
1-19		Tr(МЕТСR1603) = 4,54 мин, m/z (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 384,4, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 8,21 - 8,15 (м, 2H), 7,81 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,11 (м, 2H), 2,93 - 2,85 (м, 2H), 2,23 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,83 (п, J = 7,2 Гц, 2H), 1,70 - 1,54 (м, 5H), 1,42 - 1,31 (м, 1H), 1,21 - 1,06 (м, 3H), 0,91 - 0,79 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d ₆) -115,00.

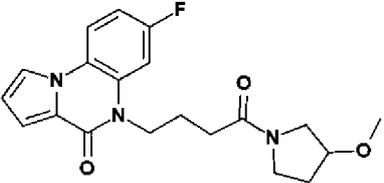
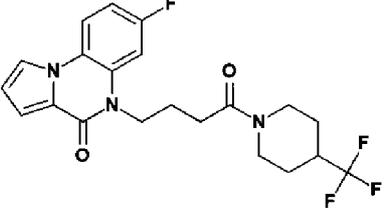
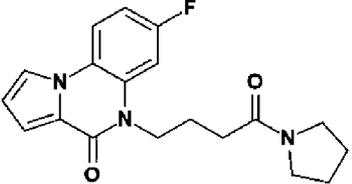
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
1-20		Tr(METCR1603) = 4,21 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 392,3, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,15 (м, 2H), 7,95 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,29 - 7,23 (м, 2H), 7,22 - 7,12 (м, 4H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,11 (т, 2H), 3,31 - 3,23 (м, 2H), 2,70 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,21 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,82 (п, J = 7,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) -115,02.
1-21		Tr(METCR1603) = 4,27 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,3, 97%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,32 (с, 1H), 8,49 - 7,95 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 - 6,91 (м, 5H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,82 - 4,09 (м, 2H), 2,53 - 2,52 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,02 - 1,75 (м, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) -115,03.
1-22		Tr(METCR1603) = 4,63 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 398,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,12 (с, 1H), 8,48 - 7,99 (м, 2H), 7,94 - 7,72 (м, 1H), 7,60 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,52 - 7,36 (м, 1H), 7,36 - 7,25 (м, 1H), 7,23 - 7,13 (м, 1H), 7,11 - 6,89 (м, 2H), 6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,07 (м, 2H), 2,49 - 2,45 (м, 2H), 2,07 - 1,77 (м, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) - 115,07.
1-23		Tr(METCR1603) = 4,20 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 408,3, 97%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,35 - 8,06 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 11,2, 2,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,10 (м, 3H), 7,03 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,69 (дд, J =

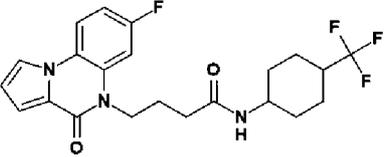
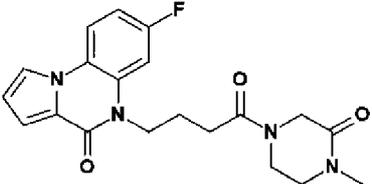
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,41 - 3,99 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,20 - 2,04 (м, 2H), 1,90 - 1,66 (м, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) -115,09.
1-24		Tr(МЕТСR1603) = 3,55 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 365,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,14 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,28 - 8,21 (м, 1H), 8,20 - 8,15 (м, 2H), 8,00 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,22 - 7,13 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,29 - 4,22 (м, 2H), 2,54 - 2,52 (м, 2H), 1,96 (п, J = 7,1 Гц, 2H). 19F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d6) -115,07.
1-25		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 3,47 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 398,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,56 (с, 1H), 8,24 - 8,14 (м, 2H), 7,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,31 (тд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,17 (м, 2H), 2,55 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,95 (п, J = 7,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,02
1-26		Tr(МЕТСR1603) = 4,59 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 398,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,06 (с, 1H), 8,22 - 8,15 (м, 2H), 7,64 - 7,55 (м, 3H), 7,38 - 7,30 (м, 2H), 7,18 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,24 (т, 2H), 2,48 - 2,44 (м,

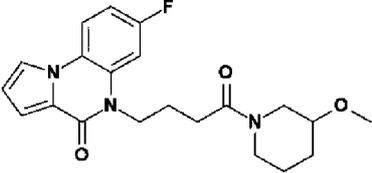
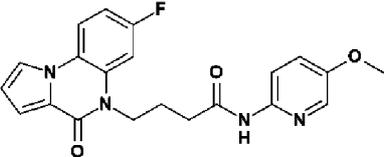
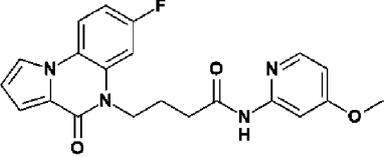
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			2H), 1,94 (п, J = 7,3 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,03.
1-27		Tr(МЕТСR1603) = 3,64 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 330,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,43 - 8,07 (м, 2H), 7,72 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,10 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,43 - 4,05 (м, 2H), 3,96 - 3,71 (м, 1H), 2,19 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,96 - 1,73 (м, 2H), 1,03 (д, J = 6,6 Гц, 6H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,05.
1-28		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 3,05 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 356,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,14 (м, 2H), 7,80 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,21 - 4,10 (м, 2H), 3,99 (г, J = 6,9 Гц, 1H), 2,20 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,86 - 1,74 (м, 4H), 1,67 - 1,55 (м, 2H), 1,53 - 1,42 (м, 2H), 1,37 - 1,30 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,02.
1-29		Tr(МЕТСR1603) = 3,36 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 371,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,29 - 8,05 (м, 2H), 7,75 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,11 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,01 (м, 2H), 3,53 - 3,43 (м, 2H), 3,45 - 3,37 (м, 2H), 2,50 (с, 2H), 2,35 - 2,26 (м, 2H),

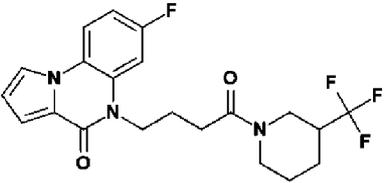
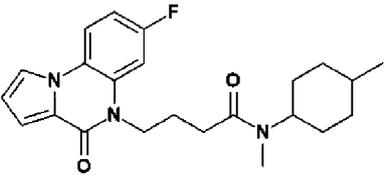
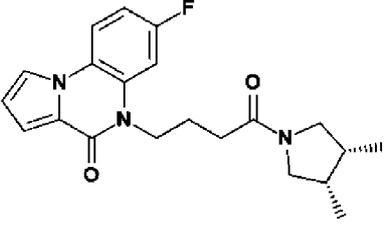
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			2,27 - 2,21 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,87 - 1,81 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,00.
1-30		Tr(МЕТСR1603) = 3,45 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 359,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,33 - 8,07 (м, 2H), 7,78 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,12 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,27 - 4,05 (м, 2H), 3,14 (к, J = 6,6 Гц, 2H), 2,34 - 2,18 (м, 4H), 2,12 (с, 6H), 1,83 (п, J = 7,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,02.
1-31		Tr(МЕТ-иHPLC- AB-101) = 2,38 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 346,2, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,14 (м, 2H), 7,94 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,10 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,22 - 3,19 (м, 2H), 2,24 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,83 (п, J = 7,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,04.
1-32		Tr(МЕТ-иHPLC- AB-101) = 2,76 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 400,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,14 (м, 2H), 7,73 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,09 (м, 2H), 3,57 - 3,45 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,11 - 3,02 (м, 1H), 2,20 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,00

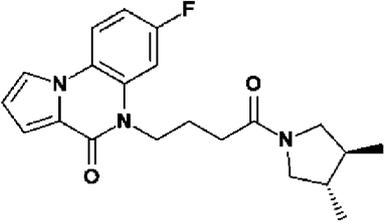
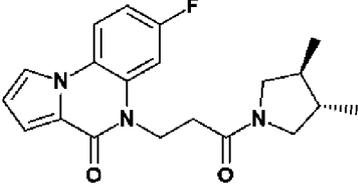
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			- 1,89 (м, 2H), 1,87 - 1,72 (м, 4H), 1,19 - 1,11 (м, 4H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,03.
1-33		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,23 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 302,2, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,20 - 8,16 (м, 2H), 7,82 - 7,74 (м, 1H), 7,61 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,18 - 4,12 (м, 2H), 2,57 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 2,22 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,83 (п, J = 7,1 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,03.
1-34		Tr(МЕТСR1603) = 3,41 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 316,3, 95%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,14 (м, 2H), 7,83 (т, J = 4,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,12 (м, 2H), 3,11 - 3,02 (м, 2H), 2,21 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,83 (п, J = 7,3 Гц, 2H), 1,00 (т, J = 7,2 Гц, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,03.
1-35		Tr(МЕТСR1603) = 4,19 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 370,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,13 (м, 2H), 7,72 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,09 (м, 2H), 3,58 - 3,47 (м, 1H), 2,20 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,82 (п, J = 7,1 Гц, 2H), 1,78

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			- 1,60 (м, 4H), 1,58 - 1,49 (м, 1H), 1,30 - 1,03 (м, 5H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,03.
1-36		Tr(МЕТСR1603) = 3,50 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 372,2, 95%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,23 - 8,09 (м, 2H), 7,73 (дд, J = 21,6, 11,4, 2,3 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,18 - 4,11 (м, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,71 - 3,67 (м, 2H), 3,36 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,30 - 3,26 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,57 - 2,53 (м, 3H), 1,91 - 1,76 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -114,98 (прибл. д, J = 9,4 Гц).
1-37		Tr(МЕТСR1603) = 4,36 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 424,1, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,30 - 8,06 (м, 2H), 7,75 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,07 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,06 (м, 2H), 3,95 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,13 - 2,91 (м, 1H), 2,77 - 2,49 (м, 4H), 2,07 - 1,67 (м, 4H), 1,60 - 1,06 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 72,43, -115,06.
1-38		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,77 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 342,2, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,13 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,11 (м, 2H), 3,38

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(т, J = 6,8Гц, 2H), 3,28 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,42 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,86 (дк, J = 11,3, 5,9, 5,0 Гц, 4H), 1,75 (п, J = 6,9 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,00.
1-39		Tr(МЕТСR1603) = 4,41 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 438,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,13 (м, 2H), 7,86 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,21 - 4,13(м, 2H), 3,91-3,88 (м, 1H), 2,27 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,84 (п, J = 7,1 Гц, 2H), 1,69 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 1,66 - 1,45 (м, 6H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -71,47 (главный ротамер), -72,09 (второстепенный ротамер), - 115,07.
1-40		Tr(МЕТСR1603) = 3,47 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 316,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,13 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,22 - 7,12 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,18 - 4,10 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,52 - 2,44 (м, 2H), 1,88 - 1,78 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 114,99.
1-41		Tr(МЕТСR1603) = 3,16 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 385,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, 338 К, ДМСО-d6) 8,27 - 7,95 (м, 2H), 7,65 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 7,13 (ддд, J = 8,9, 8,1, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H),

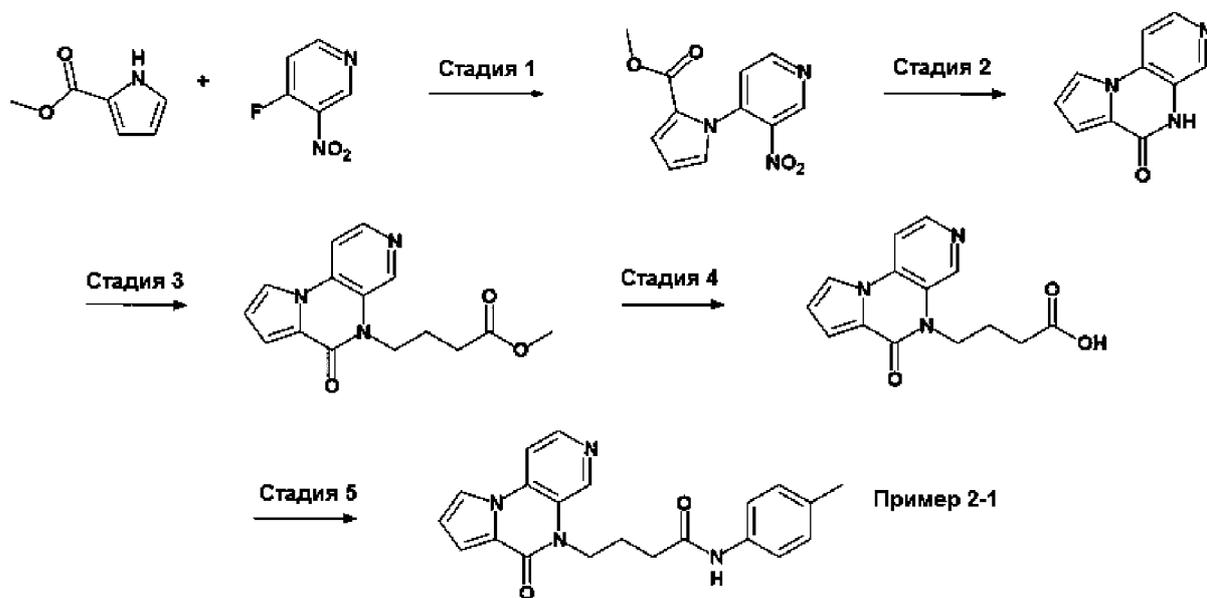
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,10 (м, 2H), 4,10 - 3,86 (м, 2H), 3,82 - 3,61 (м, 2H), 3,52 - 3,29 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,50 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 2,03 - 1,76 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,08 (прибл. д, J = 3,2 Гц).
1-42		Tr(МЕТСR1603) = 3,77 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 386,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,25 - 8,12 (м, 2H), 7,76 (ддд, J = 10,9, 8,0, 2,5 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,21 - 4,09 (м, 2H), 3,93 - 3,52 (м, 1H), 3,52 - 3,41 (м, 1H), 3,29 - 3,08 (м, 6H), 2,48 - 2,40 (м, 2H), 1,89 - 1,81 (м, 3H), 1,77 - 1,23 (м, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,02.
1-43		Tr(МЕТСR1603) = 3,93 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 395,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,34 (с, 1H), 8,35 - 8,12 (м, 2H), 8,05 - 7,84 (м, 2H), 7,58 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,26 - 7,09 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,08 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,57 - 2,48 (м, 2H), 2,00 - 1,59 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,08.
1-44		Tr(МЕТСR1603) = 3,93 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 395,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,43 (с, 1H), 8,31 - 8,14 (м, 2H), 8,10 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,89 - 7,65 (м, 1H), 7,58 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,09 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H),

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			6,81 - 6,42 (м, 2H), 4,34 - 4,08 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,61 - 2,48 (м, 2H), 1,98 - 1,62 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,15.
1-45		Tr(МЕТСR1603) = 4,47 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 424,2, 96%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,47 - 8,03 (м, 2H), 7,96 - 7,47 (м, 1H), 7,28 - 7,09 (м, 1H), 7,11 - 6,93 (м, 1H), 6,85 - 6,56 (м, 1H), 4,52 - 4,26 (м, 1H), 4,26 - 4,06 (м, 2H), 3,94 - 3,80 (м, 1H), 3,21 - 2,87 (м, 1H), 2,82 - 2,59 (м, 1H), 2,54 - 2,52 (м, 2H), 2,44 - 2,18 (м, 1H), 1,96 - 1,92 (шм, 1H), 1,87 - 1,84 (шм, 2H), 1,76 - 1,64 (м, 1H), 1,63 - 1,24 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 70,86 (прибл. д, J = 132,5 Гц), - 115,08.
1-46		Tr(МЕТСR1603) = 4,88 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 398,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,14 (м, 2H), 7,81 - 7,74 (м, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,08 - 7,00 (м, 1H), 6,72 - 6,65 (м, 1H), 4,32 - 4,23 (м, 0,5H, изомер А), 4,20 - 4,11 (м, 2H), 3,59 - 3,49 (м, 0,5H, изомер В), 2,85 - 2,68 (м, 3H), 2,49 - 2,42 (м, 2H), 1,88 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,41 (м, 6H), 1,36 - 1,21 (м, 1H), 1,08 - 0,83 (м, 5H).
1-47		Tr(МЕТ-иHPLC-АВ-101) = 3,29 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 370,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,20 - 8,13 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 11,4, 2,5 Гц, 1H), 7,20 - 7,13 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 6,71 - 6,66 (м, 1H), 4,21 - 4,09 (м, 2H), 3,51 (дд, J = 9,9, 7,0

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			Гц, 1H), 3,38 (дд, J = 11,5, 6,9 Гц, 1H), 3,12 - 3,01 (м, 2H), 2,43 - 2,34 (м, 2H), 2,32 - 2,23 (м, 1H), 2,20 - 2,11 (м, 1H), 1,89 - 1,78 (м, 2H), 0,89 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,87 (д, J = 7,0 Гц, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,00.
1-48		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 3,33 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 370,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,13 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,20 - 7,12 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,20 - 4,11 (м, 2H), 3,68 - 3,57 (м, 2H), 2,98 - 2,90 (м, 1H), 2,78 - 2,69 (м, 1H), 2,46 - 2,30 (м, 2H), 1,89 - 1,79 (м, 2H), 1,79 - 1,68 (м, 1H), 1,68 - 1,55 (м, 1H), 1,01 - 0,95 (м, 6H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,03.
1-49		Tr(МЕТСR1416) = 4,12 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 356,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,34 - 8,05 (м, 2H), 7,47 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,25 - 7,12 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,28 (м, 2H), 3,75 - 3,55 (м, 2H), 2,99 - 2,83 (м, 1H), 2,81 - 2,71 (м, 1H), 2,69 - 2,54 (м, 2H), 1,77 - 1,64 (м, 1H), 1,65 - 1,47 (м, 1H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,92 (д, J = 6,5 Гц, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,09.

Способ 2

Схема способа 2



Пример 2-1:

5 Стадия 1: Метил-1-(3-нитро-4-пиридил)пиррол-2-карбоксилат

NaH (60%, 1,24 г, 31,0 ммоль) и метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (3,17 г, 25,3 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли 4-фтор-3-нитропиридин (4,00 г, 28,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь. Растирали остаток с водой (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц ДМСО-*d*₆) δ 9,34 (с, 1H), 9,02 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 2,8, 1,7 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 3,9, 1,7 Гц, 1H), 6,48 (дд, J = 3,9, 2,8 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H). T_r(METCR1410) = 1,05 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 247,9, 95%.

15 Стадия 2: 2,8,11-Триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-7-он

Этанол (30 мл) и воду (30 мл) добавляли к смеси метил-1-(3-нитро-4-пиридил)пиррол-2-карбоксилата (700 мг, 2,83 ммоль) и дитионита натрия (1,97 г, 11,3 ммоль). Нагревали смесь при 75 °С в течение 8 часов. Добавляли дополнительное количество дитионита натрия (1,97 г, 11,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали смесь в вакууме до приблизительно 30 мл, разбавляли водой (10 мл) и фильтровали. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,35 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,31 – 8,22 (м, 1H), 8,04 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,18 – 6,99 (м, 1H), 6,78 (дд, J = 3,8, 2,9 Гц, 1H).

20 Стадия 3: Метил-4-(7-оксо-2,8,11-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-8-ил)бутаноат

NaH (60%, 131 мг, 3,27 ммоль) по частям, в течение 5 минут добавляли к холодному (0 °С) раствору 2,8,11-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-7-она (550 мг, 2,97 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10

минут и по каплям, в течение 5 минут добавляли метил-4-бромбутаноат (97%, 1,11 г, 5,94 ммоль). После завершения добавления оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 7 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха и растирали с водой (50 мл). После очистки колоночной хроматографией (диоксид кремния, 10-60% EtOAc в гептане) получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (500 МГц ДМСО-*d*₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,44 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 2,9, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,79 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,61 – 4,12 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,49 (м, 2H), 1,93 (п, J = 7,2 Гц, 2H). T_r(METCR1410) = 0,80 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 286, 100%.

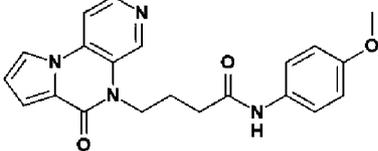
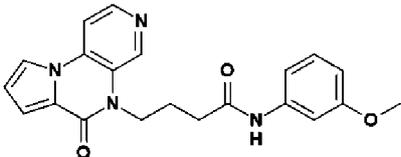
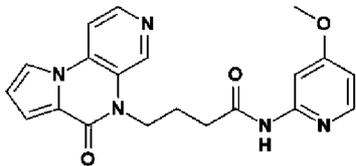
Стадия 4: 4-(7-Оксо-2,8,11-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-8-ил)бутановая кислота

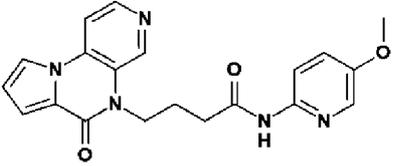
Метил-4-(7-оксо-2,8,11-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-8-ил)бутаноат (210 мг, 0,736 ммоль) растворяли в 2 М гидроксиде натрия (3,7 мл, 7,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли 2 М водным раствором HCl до pH 1 и отфильтровывали образовавшийся осадок. После растирания с метанолом (2 мл) получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (500 МГц ДМСО-*d*₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,67 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,53 – 8,00 (м, 2H), 7,26 (дд, J = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 3,7, 3,1 Гц, 1H), 4,49 – 4,08 (м, 2H), 2,42 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,88 (п, J = 7,2 Гц, 2H). T_r(METCR1410) = 0,74 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 272, 92%.

Стадия 5: 4-(7-Оксо-2,8,11-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-8-ил)-N-(п-толил)бутанамид

n-Метиланилин (1,7 мг, 0,111 ммоль) обрабатывали раствором NATU (63 мг, 0,166 ммоль), 4-(7-оксо-2,8,11-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-8-ил)бутановой кислоты (30 мг, 0,111 ммоль) и DIPEA (0,058 мл, 0,332 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре на 1 час. После препаративной ВЭЖХ в основных условиях получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,83 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 2,9, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,13 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,78 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,80 - 4,10 (м, 2H), 2,46 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,03 - 1,75 (м, 2H). T_r(METCR1603) = 3,59 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 361,2, 100%.

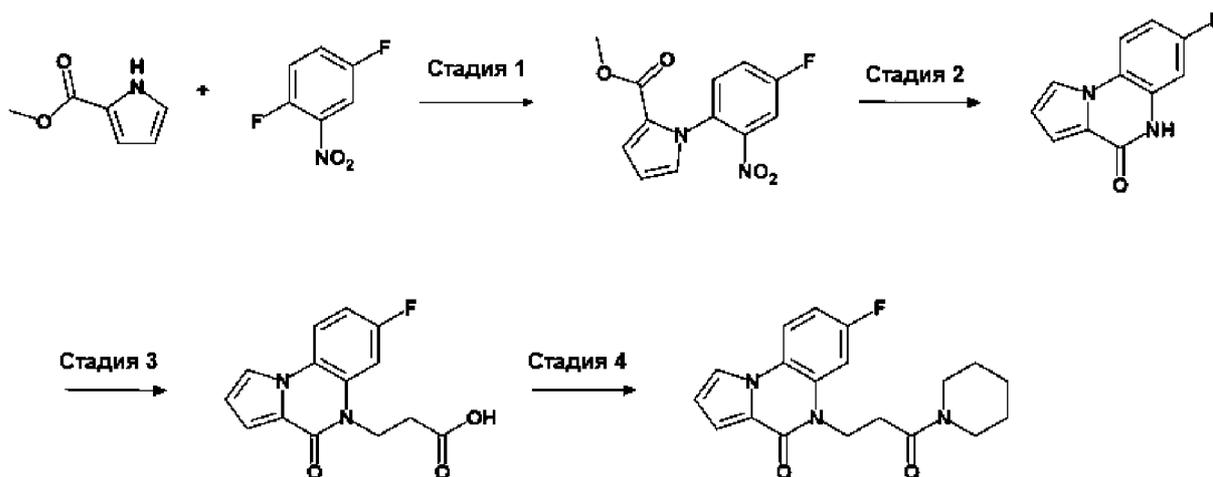
Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
2-2		Tr(МЕТСR1603) = 3,31 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,78 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 2,9, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,57 - 7,35 (м, 2H), 7,14 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,94 - 6,82 (м, 2H), 6,78 (дд, J = 3,8, 2,9 Гц, 1H), 4,72 - 4,10 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,45 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,02 - 1,89 (м, 2H).
2-3		Tr(МЕТСR1603) = 3,43 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,1, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,91 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 2,9, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,21 (м, 1H), 7,23 - 6,93 (м, 3H), 6,78 (дд, J = 3,8, 2,9 Гц, 1H), 6,66 - 6,40 (м, 1H), 4,44 - 4,18 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,48 - 2,41 (м, 2H), 2,03 - 1,58 (м, 2H).
2-4		Tr(МЕТСR1603) = 3,12 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) 10,42 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 2,9, 1,4 Гц, 1H), 8,20 - 7,95 (м, 2H), 7,69 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,94 - 6,74 (м, 1H), 6,68 (дд, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 4,46 - 4,16 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,56 - 2,54 (м, 2H), 2,02 - 1,83 (м, 2H).

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
2-5		Tr(METCR1603) = 3,11 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,1, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d ₆) 10,34 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 2,9, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,05 - 7,92 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,47 - 4,20 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,60 - 2,52 (м, 2H), 2,01 - 1,84 (м, 2H).

Способ 3

Схема способа 3



Пример 3-1

5 Пример 3-1:

Стадия 1: Метил-1-(4-фтор-2-нитрофенил)пиррол-2-карбоксилат

Метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (5,00 г, 40,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (14,47 г, 44,4 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли 1,4-дифтор-2-нитробензол (7,06 г, 44,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение ночи. Добавляли Cs₂CO₃ (2,05 г, 6,29 ммоль) и нагревали реакцию до 60 °С в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь. Разделяли остаток между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. После растирания с MeCN (20 мл) получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (дд, J = 8,3, 2,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,60 (м, 2H), 7,29 (дд, J = 2,7, 1,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,8 Гц, 1H), 6,39 (дд, J = 3,9, 2,7 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H). Tr(METCR1410) = 1,16 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 265,0, 100%.

Стадия 2: 7-Фтор-5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

Метил-1-(4-фтор-2-нитрофенил)пиррол-2-карбоксилат (1,00 г, 3,78 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл), затем добавляли железо (845 мг, 15,1 ммоль). Нагревали смесь до 100 °С в течение 30 минут. Концентрировали смесь в вакууме и затем перемешивали остаток в метаноле (100 мл) при 80 °С в течение 30 минут. Фильтровали суспензию через целит, промывая дополнительным количеством горячего метанола (100 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,69 – 10,56 (м, 1H), 8,90 – 7,71 (м, 2H), 7,62 – 6,85 (м, 3H), 6,82 – 6,45 (м, 1H).

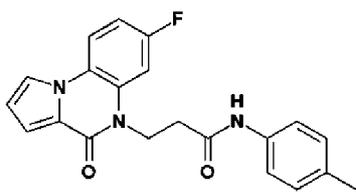
Стадия 3: 3-(7-Фтор-4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)пропановая кислота

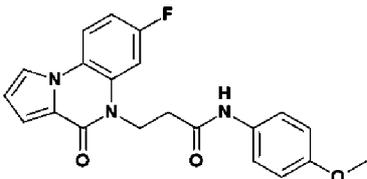
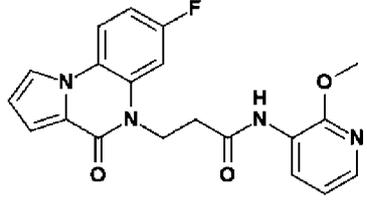
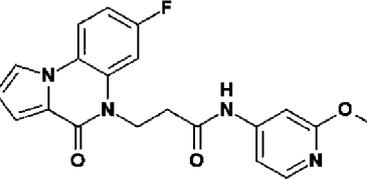
7-Фтор-5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он (700 мг, 3,46 ммоль) суспендировали в ТГФ (40 мл), затем добавляли этилпроп-2-еноат (1,8 мл, 17,3 ммоль) и гидроксид натрия (692 мг, 17,3 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 дней. Подкисляли смесь, медленно добавляя 2 н. HCl (25 мл), затем экстрагировали мутную белую смесь ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растирали с метанолом (5 мл) и сушили на фильтре с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,39 (с, 1H), 8,32 – 8,06 (м, 2H), 7,52 (дд, *J* = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,17 (тд, *J* = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 6,82 – 6,60 (м, 1H), 4,57 – 4,29 (м, 2H), 2,74 – 2,54 (м, 2H).

Стадия 4: 7-Фтор-5-[3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

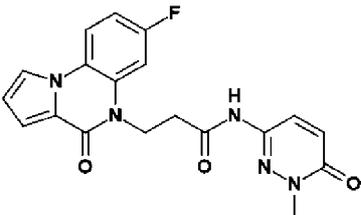
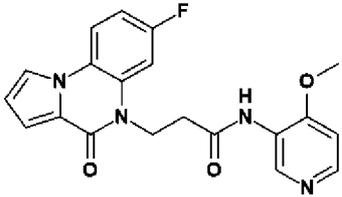
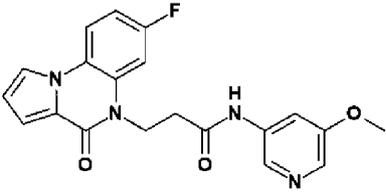
3-(7-Фтор-4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)пропаносую кислоту (80 мг, 0,3 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), затем добавляли пиперидин (89 мкл, 0,9 ммоль), затем НАТУ (172 мг, 0,45 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ в основных условиях с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,64 (дд, *J* = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J* = 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, *J* = 10,6, 2,6 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J* = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,95 (ддд, *J* = 9,0, 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,66 (дд, *J* = 3,9, 2,8 Гц, 1H), 4,60 - 4,36 (м, 2H), 3,64 - 3,51 (м, 2H), 3,45 - 3,35 (м, 2H), 2,96 - 2,53 (м, 2H), 1,69 - 1,59 (м, 2H), 1,59 - 1,50 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (235 МГц, хлороформ-*d*) δ -114,07. Тг(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2.97 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 342,3, 99%.

Указанным способом получали также:

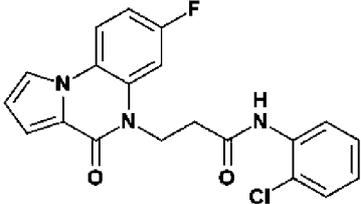
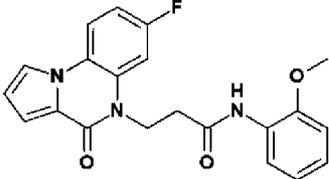
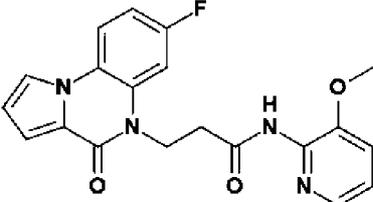
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
3-2		Тг(МЕТСR1603) = 4,23 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 364,2, 96%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) 9,94 (с, 1H), 8,35 - 8,01 (м, 2H), 7,56 (дд, <i>J</i> = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,27 - 7,13 (м, 1H), 7,13 - 6,95 (м, 3H), 6,71 (дд, <i>J</i> = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,60 - 4,38 (м,

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			2H), 2,78 - 2,65 (м, 2H), 2,25 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,14.
3-3		Tr(МЕТСR1603) = 3,96 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 380,1, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,89 (с, 1H), 8,33 - 8,03 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 11,2, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,28 - 7,10 (м, 1H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,79 - 6,42 (м, 1H), 4,48 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,68 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,14.
3-4		Tr(МЕТСR1603) = 3,88 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 97%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,52 (с, 1H), 8,25 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,22 - 8,04 (м, 2H), 7,87 (дд, J = 4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1H), 7,32 - 7,12 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 7,7, 5,0 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,48 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,82 (т, J = 7,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,21.
3-5		Tr(МЕТСR1603) = 3,83 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,36 (с, 1H), 8,41 - 8,09 (м, 2H), 8,01 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,11 (м, 1H), 7,12 - 6,86 (м, 3H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,78 - 4,31 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,98 - 2,68

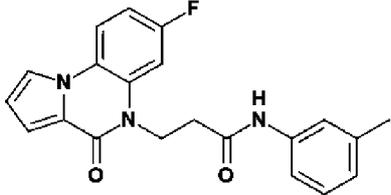
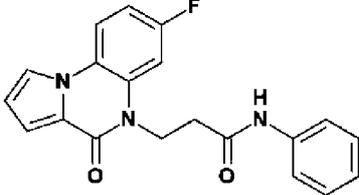
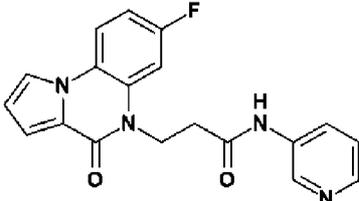
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,18.
3-6		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,76 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,49 (с, 1H), 8,23 - 8,12 (м, 2H), 8,06 - 7,94 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,41 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,75 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,14.
3-7		Tr(МЕТСR1603) = 4,20 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,38 (с, 1H), 8,36 - 8,01 (м, 2H), 7,76 - 7,61 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,24 - 7,12 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,56 - 6,46 (м, 1H), 4,58 - 4,36 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,80 (т, J = 7,3 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,14.
3-8		Tr(МЕТСR1603) = 3,51 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 365,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,14 (с, 1H), 8,54 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,30 - 8,06 (м, 2H), 7,86 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,11 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,65 - 4,26 (м, 2H), 2,93 - 2,61 (м, 2H), 2,40 (с, 3H). 19F ЯМР

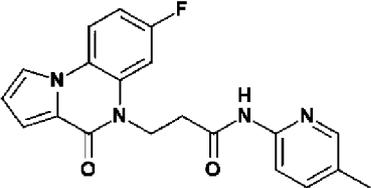
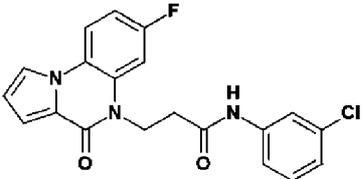
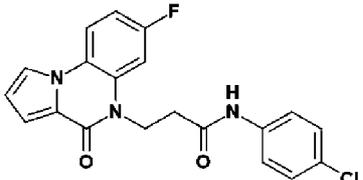
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(376 МГц, ДМСО-d6) - 115,18.
3-9		Tr(МЕТСR1603) = 3,19 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 382,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,67 (с, 1H), 8,25 - 8,14 (м, 2H), 7,94 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,12 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,51 - 4,43 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,72 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,19.
3-10		Tr(МЕТСR1603) = 3,31 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,51 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,25 - 8,15 (м, 3H), 7,53 (дд, J = 11,2, 2,4 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,11 - 7,03 (м, 2H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,48 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,80 (т, J = 7,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,20.
3-11		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,20 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,26 (с, 1H), 8,26 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,13 (м, 2H), 8,00 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,07 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,55 - 4,45 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,78 - 2,70 (м, 2H). 19F ЯМР (376

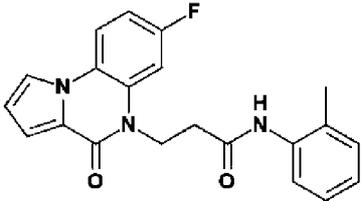
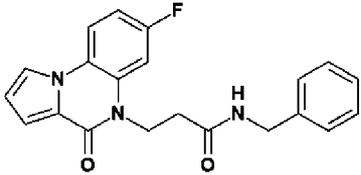
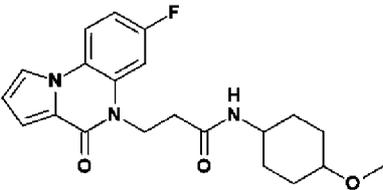
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			МГц, ДМСО-d6) -115,19.
3-12		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,76 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,05 (с, 1H), 8,28 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,24 - 8,14 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,46 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,73 - 2,67 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,19.
3-13		Tr(МЕТCR1603) = 3,82 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,59 (с, 1H), 8,23 - 8,15 (м, 2H), 8,11 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,74 - 6,66 (м, 2H), 4,52 - 4,44 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,82 - 2,72 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,17.
3-14		Tr(МЕТCR1603) = 4,06 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 394,2, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,16 - 8,10 (м, 2H), 7,26 - 7,20 (м, 3H), 7,13 (тд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,68 - 6,63 (м, 1H), 4,34 - 4,28 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,40 - 2,33

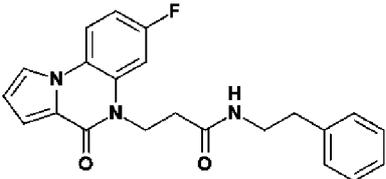
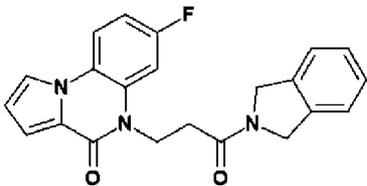
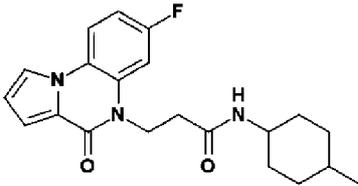
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,09.
3-15		Tr(МЕТСR1603) = 4,27 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 384,1, 97%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,66 (с, 1H), 8,39 - 8,06 (м, 2H), 7,66 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,25 (м, 1H), 7,25 - 7,12 (м, 2H), 7,07 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 6,9 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,18.
3-16		Tr(МЕТСR1603) = 4,14 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 380,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,29 (с, 1H), 8,39 - 8,05 (м, 2H), 7,89 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 11,3, 2,3 Гц, 1H), 7,27 - 7,11 (м, 1H), 7,12 - 6,96 (м, 3H), 6,94 - 6,79 (м, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,47 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,80 (т, J = 7,3 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,16.
3-17		Tr(МЕТСR1603) = 3,44 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,73 (с, 1H), 8,37 - 8,11 (м, 2H), 7,91 (дд, J = 4,8, 1,3 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,30 - 7,11 (м, 2H), 7,07 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,75 - 4,23 (м, 2H), 3,76 (с,

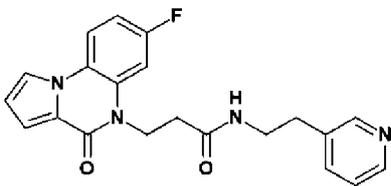
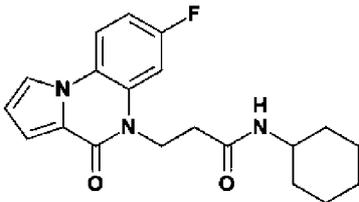
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			3H), 2,88 - 2,75 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,09.
3-18		Tr(МЕТСR1603) = 3,42 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 351,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,40 (с, 1H), 8,41 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,27 - 8,07 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 2H), 7,28 - 7,10 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,75 - 4,20 (м, 2H), 2,98 - 2,60 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,18.
3-19		Tr(МЕТСR1603) = 3,75 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 351,2, 96%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,61 (с, 1H), 8,29 (ддд, J = 4,9, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 8,22 - 8,15 (м, 2H), 8,07 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,87 - 7,71 (м, 1H), 7,58 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,13 (м, 1H), 7,09 (ддд, J = 7,3, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,62 - 4,16 (м, 2H), 2,86 - 2,68 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,17.
3-20		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,14 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 380,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,01 (с, 1H), 8,25 - 8,09 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,20 - 7,15 (м, 2H), 7,11 - 7,04 (м, 2H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,62 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,52 - 4,30 (м,

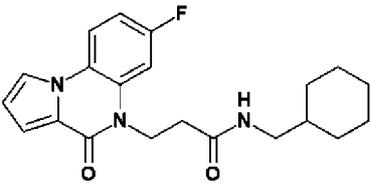
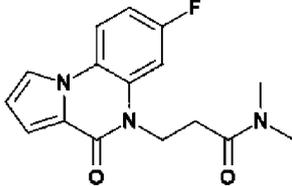
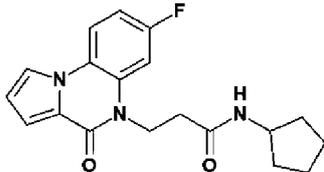
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			2H), 3,72 (с, 3H), 2,87 - 2,62 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,14.
3-21		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,31 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 364,2, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,94 (с, 1H), 8,23 - 8,14 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 2H), 7,07 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,44 (м, 2H), 2,75 - 2,68 (м, 2H), 2,26 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,14.
3-22		Tr(МЕТCR1603) = 4,10 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 350,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,02 (с, 1H), 8,24 - 8,14 (м, 2H), 7,62 - 7,50 (м, 3H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,09 - 7,00 (м, 2H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,44 (м, 2H), 2,76 - 2,69 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,14.
3-23		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,79 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 351,1, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,24 (с, 1H), 8,67 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,19 - 8,15 (м, 1H), 7,99 (ддд, J = 8,3, 2,5, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,39 - 7,29 (м, 1H), 7,22 - 7,12 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,57 - 4,45 (м, 2H), 2,82 - 2,71 (м,

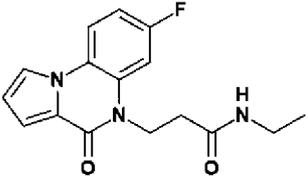
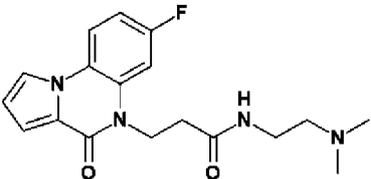
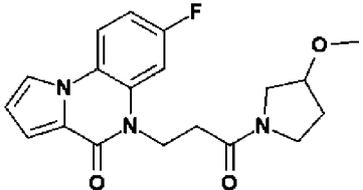
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,18.
3-24		Tr(МЕТ-uHPLC-АВ-101) = 2,47 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 365,2, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,53 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (м, 2H), 7,20 - 7,12 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,44 (м, 2H), 2,77 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,17.
3-25		Tr(МЕТ-uHPLC-АВ-101) = 3,49 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 384,1, 386,1, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,22 (с, 1H), 8,23 - 8,14 (м, 2H), 7,77 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 1H), 7,32 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,10 (ддд, J = 7,9, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,45 (м, 2H), 2,76 - 2,69 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,18.
3-26		Tr(МЕТ-uHPLC-АВ-101) = 3,46 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 384,2, 386,1, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,17 (с, 1H), 8,25 - 8,14 (м, 2H), 7,64 - 7,52 (м, 3H), 7,40 - 7,29 (м, 2H), 7,19 - 7,13 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8

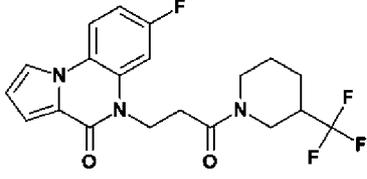
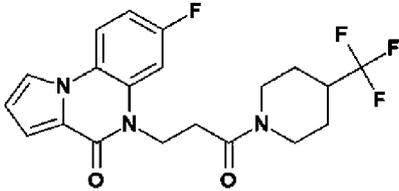
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			Гц, 1H), 4,54 - 4,44 (м, 2H), 2,80 - 2,67 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,16.
3-27		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,11 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 364,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,40 (с, 1H), 8,24 - 8,16 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,22 - 7,10 (м, 3H), 7,08 - 7,05 (м, 2H), 6,73 - 6,66 (м, 1H), 4,50 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,15.
3-28		Tr(МЕТСR1603) = 3,93 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 364,3, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,73 - 8,39 (м, 1H), 8,39 - 8,01 (м, 2H), 7,51 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,13 (м, 6H), 7,06 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,83 - 6,56 (м, 1H), 4,43 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,25 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,62 - 2,52 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,13.
3-29		Tr(МЕТСR1603) = 3,53 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 386,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,36 - 8,02 (м, 2H), 7,87 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,10 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,67 - 3,39 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,12 - 2,83 (м, 1H), 2,44 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,09 - 1,84 (м, 2H), 1,79 - 1,57 (м, 2H), 1,28 - 0,91 (м, 4H).

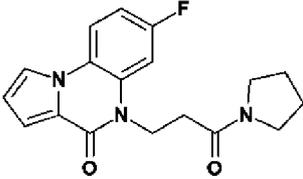
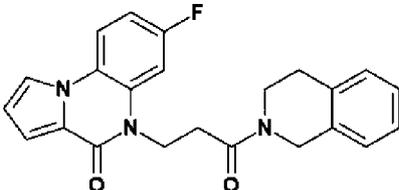
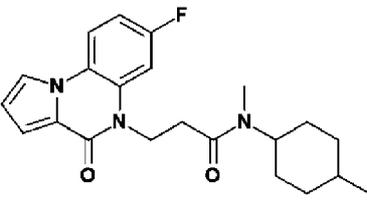
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,24.
3-30		Tr(МЕТСR1603) = 4,07 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,27 - 8,14 (м, 2H), 8,10 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,20 (м, 2H), 7,21 - 7,10 (м, 4H), 7,09 - 7,02 (м, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 3,28 - 3,11 (м, 2H), 2,78 - 2,58 (м, 2H), 2,48 - 2,37 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,21.
3-31		Tr(МЕТСR1603) = 4,13 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 376,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,35 - 8,09 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 11,2, 2,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 3H), 7,24 - 7,13 (м, 1H), 7,07 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,55 - 4,37 (м, 2H), 2,93 - 2,71 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) ? -115,05.
3-32		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,37 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 370,3, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,28 - 8,09 (м, 2H), 7,85 (д, J = 7,7 Гц, 0,7H, главный), 7,81 (д, J = 7,5 Гц, 0,3H, второстепенный), 7,45 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,12 (м, 1H), 7,06 (дт, J = 3,8, 1,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,37 (к, J =

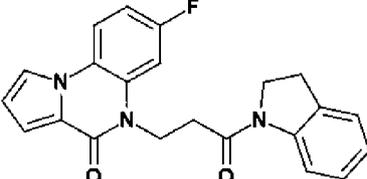
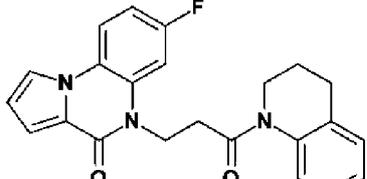
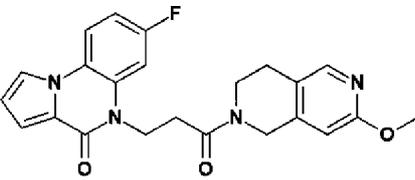
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			7,7 Гц, 2H), 3,42 (ддд, J = 15,5, 7,7, 3,9 Гц, 1H), 2,44 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,68 (д, J = 9,8 Гц, 1,3H), 1,62 (д, J = 12,1 Гц, 1,3H), 1,50 - 1,32 (м, 2,4H), 1,31 - 1,20 (м, 0,7H), 1,20 - 1,10 (м, 0,7H), 1,11 - 1,00 (м, 1,3H), 1,00 - 0,87 (м, 1,3H), 0,85 (д, J = 6,5 Гц, 2H, главный), 0,83 (д, J = 6,7 Гц, 1H, второстепенный). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) d -115,23 (д, J = 5,4 Гц).
3-33		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,44 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 379,2, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,41 - 8,35 (м, 2H), 8,22 - 8,15 (м, 2H), 8,13 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,55 (дт, J = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 7,4, 5,1 Гц, 1H), 7,22 - 7,13 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,30 (м, 2H), 3,28 - 3,25 (м, 2H), 2,67 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,47 - 2,43 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,18.
3-34		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,09 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 356,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,13 (м, 2H), 7,85 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,20 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,53 - 3,44 (м, 1H), 2,47 - 2,42 (м, 2H), 1,69 - 1,58 (м, 4H), 1,57 - 1,47 (м, 1H),

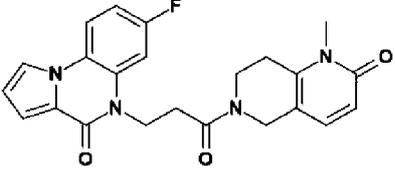
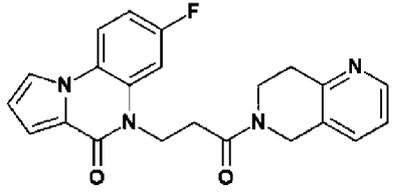
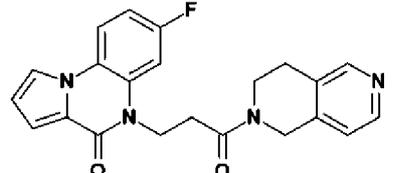
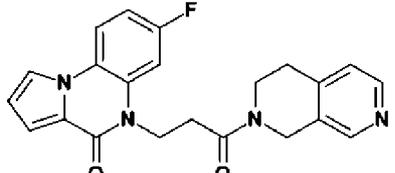
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			1,28 - 1,16 (м, 2H), 1,13 - 0,98 (м, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,23.
3-35		Tr(МЕТСR1603) = 4,31 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 370,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,13 (м, 2H), 7,94 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,20 - 7,12 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,9, 2,8 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,86 - 2,82 (м, 2H), 2,49 - 2,44 (м, 2H), 1,62 - 1,50 (м, 5H), 1,31 - 1,21 (м, 1H), 1,14 - 1,02 (м, 3H), 0,81 - 0,70 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,18.
3-36		Tr(МЕТСR1603) = 3,35 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 302,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,14 (м, 2H), 7,45 (дд, J = 11,2, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,33 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,72 - 2,65 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,05.
3-37		Tr(МЕТСR1603) = 3,81 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 342,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,13 (м, 2H), 7,93 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,20 - 7,11 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,95 (г, J = 6,8 Гц, 1H), 2,44 (т, J = 7,2 Гц, 2H),

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			1,77 - 1,66 (м, 2H), 1,61 - 1,39 (м, 4H), 1,33 - 1,19 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,19.
3-38		Tr(МЕТСR1603) = 3,30 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 302,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,13 (м, 2H), 7,98 (т, J = 5,1 Гц 1H), 7,46 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (м, 2H), 3,09 - 3,00 (м, 2H), 2,46 - 2,42 (м, 2H), 0,95 (т, J = 7,2 Гц, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,21.
3-39		Tr(МЕТСR1603) = 3,20 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 345,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 - 8,10 (м, 2H), 7,95 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,13 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,29 (м, 2H), 3,10 (к, J = 6,7 Гц, 2H), 2,49 - 2,41 (м, 2H), 2,18 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,08 (с, 6H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,18.
3-40		Tr(МЕТСR1603) = 3,40 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 358,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,23 - 8,13 (м, 2H), 7,48 (ддд, J = 11,2, 5,2, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дт, J = 3,8, 1,5 Гц, 1H), 6,73 - 6,65 (м, 1H), 4,43 - 4,34 (м, 2H), 3,99 - 3,87 (м, 1H), 3,54 - 3,40 (м, 2H), 3,27 - 3,15 (м, 5H), 2,72 - 2,60 (м, 2H), 1,90

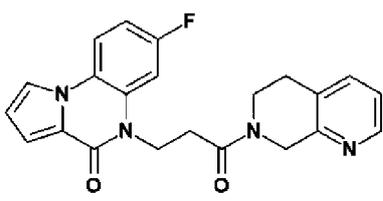
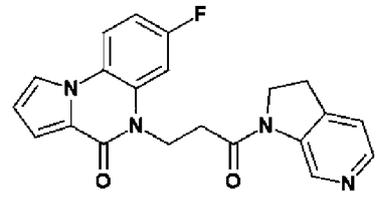
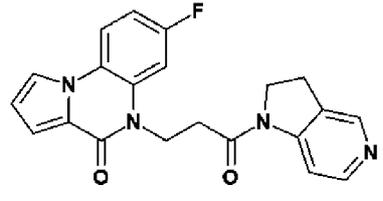
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(с, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,04 (д, J = 1,8 Гц).
3-41		Tr(МЕТ-uHPLC-АВ-101) = 3,33 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 410,2, 97%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,23 - 8,14 (м, 2H), 7,46 - 7,41 (м, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,58 - 4,24 (м, 3H), 3,92 - 3,73 (м, 1H), 3,10 - 2,96 (м, 1H), 2,85 - 2,60 (м, 3H), 2,42 - 2,31 (м, 1H), 1,97 - 1,87 (м, 1H), 1,76 - 1,63 (м, 1H), 1,57 - 1,31 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -70,69 (второстепенный ротамер), -71,05 (главный ротамер), -115,09.
3-42		Tr(МЕТ-uHPLC-АВ-101) = 3,23 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 410,3, 95%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,22 - 8,13 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,2, 2,6 Гц, 1H), 7,22 - 7,13 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 4,38 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 3,89 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,00 (тд, J = 13,7, 2,4 Гц, 1H), 2,78 (дт, J = 15,7, 7,7 Гц, 1H), 2,68 (дт, J = 15,7, 7,5 Гц, 1H), 2,59 - 2,52 (м, 2H), 1,81 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 1,34 (кд, J = 12,5, 4,2 Гц, 1H), 1,22 (кд, J = 12,6, 4,4 Гц, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -72,47,

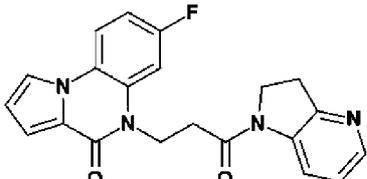
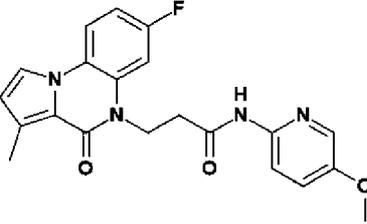
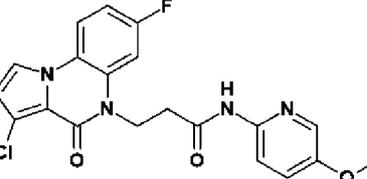
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			-115,06.
3-43		Tr(МЕТСR1603) = 3,55 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 328,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 8,23 - 8,11 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 11,2, 2,6 Гц, 1H), 7,20 - 7,11 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,31 (м, 2H), 3,49 - 3,21 (м, 4H), 2,69 - 2,55 (м, 2H), 1,83 (п, J = 6,6 Гц, 2H), 1,75 (п, J = 6,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d6) -115,06.
3-44		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,26 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 390,2, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 8,23 - 8,09 (м, 2H), 7,48 (ддд, J = 21,9, 11,2, 2,6 Гц, 1H), 7,25 - 6,98 (м, 6H), 6,70 - 6,68 (м, 1H), 4,66 - 4,55 (м, 2H), 4,47 - 4,37 (м, 2H), 3,72 - 3,59 (м, 2H), 2,86 - 2,69 (м, 4H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d6) -115,07 (прибл. д, J = 20,7 Гц).
3-45		Tr(МЕТСR1603) = 4,68 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 384,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 8,22 - 8,14 (м, 2H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,21 - 7,12 (м, 1H), 7,09 - 7,02 (м, 1H), 6,73 - 6,67 (м, 1H), 4,43 - 4,34 (м, 2H), 4,29 - 4,18 (м, 0,5H, изомер А), 3,53 - 3,44 (м, 0,5H, изомер В), 2,80 - 2,63 (м, 5H), 1,74 - 1,20 (м, 7H), 1,07 - 0,76 (м, 5H).

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
3-46		Tr(МЕТСR1416) = 4,44 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 376,2, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d ₆) 8,32 - 8,15 (м, 2H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 11,1, 2,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,19 - 7,11 (м, 2H), 7,06 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,02 - 6,86 (м, 1H), 6,84 - 6,62 (м, 1H), 4,76 - 4,23 (м, 2H), 4,05 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 2,96 - 2,72 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d ₆) -115,02.
3-47		Tr(МЕТСR1603) = 4,42 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 390,2, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d ₆) 8,50 - 7,97 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,25 - 6,89 (м, 5H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,59 - 4,26 (м, 2H), 3,67 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,77 - 2,59 (м, 2H), 2,02 - 1,57 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d ₆) - 115,08.
3-48		Tr(МЕТСR1603) = 3,61 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 421,2, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, 355 К, ДМСO-d ₆) 8,20 - 8,01 (м, 2H), 8,00 - 7,77 (м, 1H), 7,42 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,24 - 6,91 (м, 2H), 6,83 - 6,31 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,52 - 4,20 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,67 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,92 - 2,75 (м, 2H), 2,78 - 2,70 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d ₆) - 109,94 - -123,54 (м).

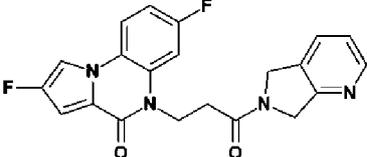
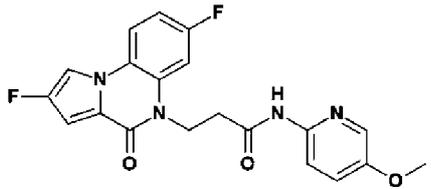
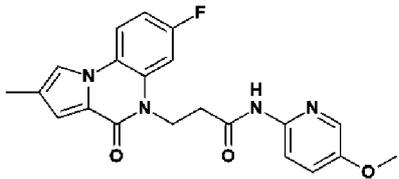
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
3-49		Tr(МЕТСR1603) = 2,75 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 421,2, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, 355 К, ДМСO-d ₆) 8,35 - 7,78 (м, 2H), 7,40 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,32 - 6,87 (м, 3H), 6,72 - 6,50 (м, 1H), 6,39 - 5,57 (м, 1H), 4,78 - 4,38 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,69 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,95 - 2,78 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d ₆) -115,03 (д, J = 22,8 Гц).
3-50		Tr(МЕТСR1603) = 3,26 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 391,1, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, 355 К, ДМСO-d ₆) 8,55 - 8,23 (м, 1H), 8,20 - 7,79 (м, 2H), 7,83 - 7,30 (м, 2H), 7,27 - 6,94 (м, 3H), 6,84 - 6,46 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,53 - 4,12 (м, 2H), 3,78 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,99 - 2,72 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d ₆) -115,06 (м).
3-51		Tr(МЕТСR1603) = 3,25 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 391,1, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, 355 К, ДМСO-d ₆) 8,43 - 7,74 (м, 4H), 7,42 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,28 - 6,88 (м, 3H), 6,78 - 6,39 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,56 - 4,13 (м, 2H), 3,71 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,96 - 2,69 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d ₆) -106,38 - -128,49 (м).
3-52		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,40 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 391,2, 99%	¹ H ЯМР (400 МГц, 355 К, ДМСO-d ₆) 8,62 - 7,85 (м, 4H), 7,43 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,24 - 6,93 (м, 3H), 6,82 - 6,43 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,58 - 4,18 (м, 2H), 3,70 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,95 - 2,75 (м, 4H).

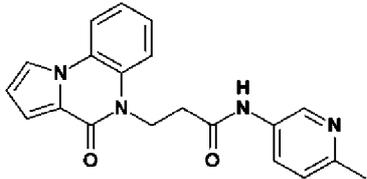
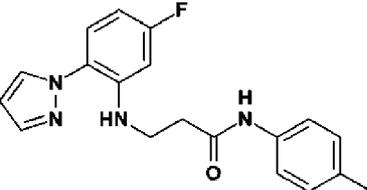
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,05.
3-53		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,92 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,25 - 8,08 (м, 2H), 7,97 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,14 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 7,3, 5,1 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,60 - 4,28 (м, 2H), 3,97 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 3,48 - 3,37 (м, 2H), 3,02 (т, J = 8,5 Гц, 2H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -115,04 (ддд, J = 11,5, 7,8, 5,6 Гц).
3-54		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,59 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,73 - 8,51 (м, 1H), 8,51 - 8,35 (м, 1H), 8,27 - 7,92 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 11,2, 2,1 Гц, 1H), 7,46 - 7,27 (м, 1H), 7,27 - 7,12 (м, 1H), 7,07 (дд, J = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 5,12 - 4,80 (м, 2H), 4,79 - 4,54 (м, 2H), 4,58 - 4,34 (м, 2H), 2,89 - 2,70 (м, 2H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -115,03.
3-55		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,35 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 8,80 - 8,33 (м, 1H), 8,29 - 8,08 (м, 2H), 7,93 - 7,65 (м, 1H), 7,63 - 7,39 (м, 1H), 7,33 - 7,29 (м, 1H), 7,25 - 7,12 (м, 1H), 7,07 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 5,00 - 4,77 (м, 2H), 4,73 -

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			4,54 (м, 2H), 4,52 - 4,20 (м, 2H), 2,93 - 2,74 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,04.
3-56		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,94 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 391,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, 355 К, ДМСО-d6) 8,66 - 7,88 (м, 3H), 7,78 - 7,32 (м, 2H), 7,26 - 6,88 (м, 3H), 6,75 - 6,45 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,52 - 4,24 (м, 2H), 3,72 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,95 - 2,65 (м, 4H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,11 (прибл. д, J = 48,5 Гц).
3-57		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,63 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 9,21 (с, 1H), 8,41 - 8,05 (м, 3H), 7,56 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,24 - 7,11 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,66 - 4,26 (м, 2H), 4,07 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 3,01 - 2,78 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 114,99.
3-58		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,64 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,48 - 8,28 (м, 2H), 8,27 - 8,12 (м, 2H), 7,92 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 11,2, 2,3 Гц, 1H), 7,23 - 7,11 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,71 - 4,41 (м, 2H), 4,10 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 3,15 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 3,01 - 2,78 (м, 2H).

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -115,04.
3-59		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,33 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 8,62 - 7,94 (м, 4H), 7,57 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,32 - 7,11 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,9, 2,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,24 (м, 2H), 4,10 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 2,97 - 2,77 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 115,05.
3-60		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,13 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 395,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,48 (с, 1H), 8,41 - 7,84 (м, 4H), 7,48 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,19 - 6,94 (м, 1H), 6,52 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,73 - 4,20 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,73 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,88.
3-61		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,01 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 415,2/417,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,49 (с, 1H), 8,22 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 7,55 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,00 (м, 1H), 6,78 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 4,70 - 4,18 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,87 - 2,70 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -

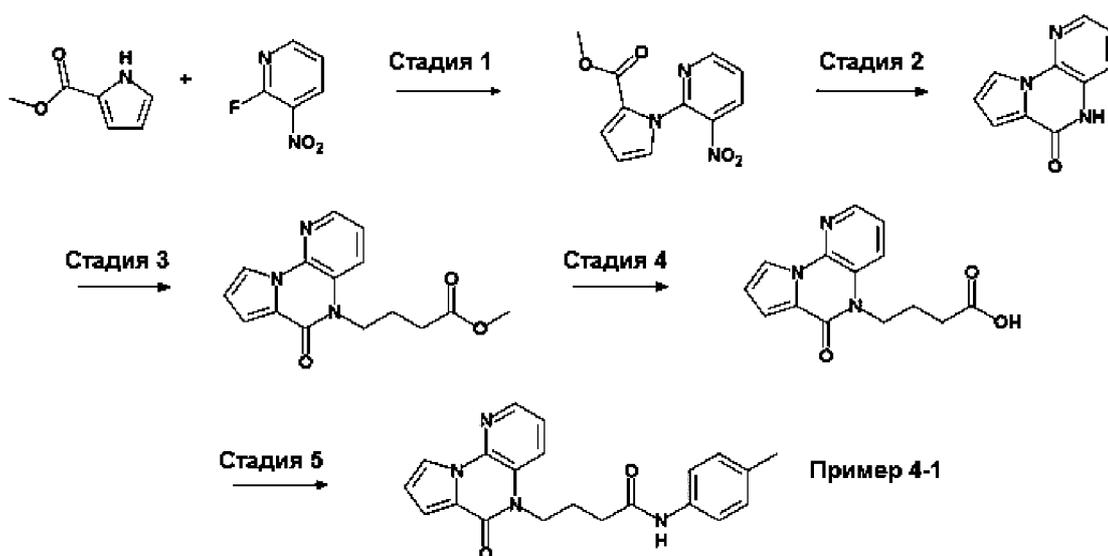
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			114,58.
3-62		Tr(МЕТ-uHPLC-АВ-101) = 1,78 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 383,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 8,61 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,46 (ддд, J = 4,8, 1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 2,9, 2,0 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,62 (м, 1H), 7,53 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,39 - 7,09 (м, 3H), 6,92 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 4,65 - 4,38 (м, 2H), 4,34 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,79 - 2,55 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -113,68, -158,26.
3-63		Tr(МЕТ-uHPLC-АВ-101) = 1,80 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 397,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 8,57 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,23 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 7,64 - 7,37 (м, 2H), 7,31 - 7,12 (м, 1H), 7,08 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,47 - 4,32 (м, 2H), 4,27 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,58 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -114,61, -159,16.
3-64		Tr(МЕТ-uHPLC-АВ-101) = 1,75 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 395,2, 97%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 8,71 - 8,50 (м, 1H), 8,50 - 8,38 (м, 1H), 8,32 - 8,17 (м, 1H), 8,06 (дд, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 11,2, 2,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,28 (м, 1H), 7,25 - 7,04 (м, 1H), 6,92 (д, J = 1,8

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			Гц, 1H), 4,93 - 4,78 (м, 2H), 4,78 - 4,61 (м, 2H), 4,58 - 4,38 (м, 2H), 2,77 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 114,52, -159,13.
3-65		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,53 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 395,2, 97%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 8,57 - 8,41 (м, 1H), 8,28 (дд, J = 3,0, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 7,89 - 7,68 (м, 1H), 7,68 - 7,49 (м, 1H), 7,43 - 7,27 (м, 1H), 7,27 - 7,09 (м, 1H), 6,93 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,16 - 4,78 (м, 2H), 4,77 - 4,58 (м, 2H), 4,57 - 4,28 (м, 2H), 2,86 - 2,67 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -114,63 (прибл. д, J = 1,3 Гц), -159,28.
3-66		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,92 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 399,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,49 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 2,9, 2,0 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 3,4 Гц, 2H), 7,60 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J = 9,0, 8,0, 2,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 4,78 - 4,34 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,75 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -114,76, -159,28.
3-67		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,01 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 395,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,49 (с, 1H), 8,31 - 7,89 (м, 4H), 7,54 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,28 - 7,03 (м, 1H),

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			6,88 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 4,57 - 4,33 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,74 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -115,70.
3-68		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,54 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 347,2, 97%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,15 (с, 1H), 8,55 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 - 7,37 (м, 1H), 7,35 - 7,26 (м, 1H), 7,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 3,8, 1,5 Гц, 1H), 6,71 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,64 - 4,42 (м, 2H), 2,94 - 2,69 (м, 2H), 2,40 (с, 3H).
3-69		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,35 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 339,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,86 (с, 1H), 8,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,25 (дд, J = 8,6, 6,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,71 (дд, J = 12,0, 2,7 Гц, 1H), 6,53 - 6,43 (м, 2H), 6,30 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 3,41 (к, J = 6,4 Гц, 2H), 2,57 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 112,73.

Способ 4

Схема способа 4



Пример 4-1:

5 Стадия 1: Осуществляли так, как описано для способа 3, стадия 1

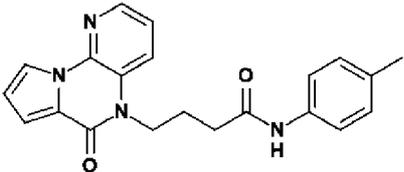
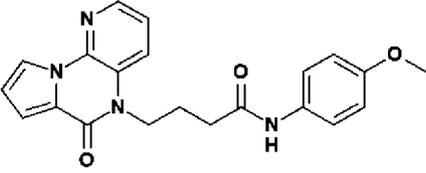
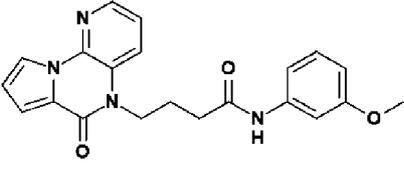
Стадия 2: 2,8,13-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-7-он

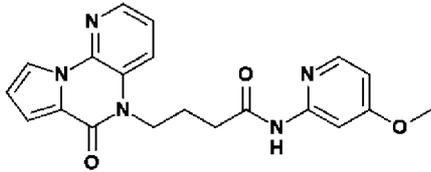
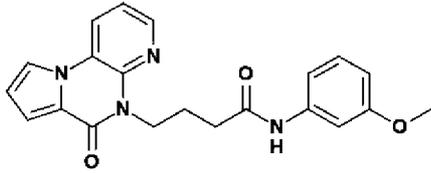
Метил-1-(3-нитро-2-пиридил)пиррол-2-карбоксилат (0,50 г, 2,02 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли трихлорсилан (0,71 мл, 7,08 ммоль), затем по каплям добавляли DIPEA (1,8 мл, 10,1 ммоль) в течение 5 минут. Перемешивали реакционную смесь при 10 комнатной температуре в течение 24 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (40 мл) и медленно добавляли к насыщенному водному раствору NaHCO₃ (50 мл) [примечание: происходило существенное выделение газа, реакционная смесь становилась очень пенистой]. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем разделяли и экстрагировали ДХМ (2 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и 15 концентрировали досуха с получением метил-1-(3-амино-2-пиридил)пиррол-2-карбоксилата, который использовали далее без дополнительной очистки.

Метил-1-(3-амино-2-пиридил)пиррол-2-карбоксилат (439 мг, 2,02 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и нагревали до 100 °С в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха и растирали с водой (2 мл) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 20 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 2,7, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 3,8, 1,5 Гц, 1H), 6,86 – 6,65 (м, 1H). T_r(METCR1410) = 0,86 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 186,0, 90%.

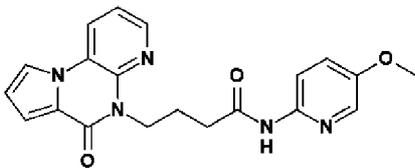
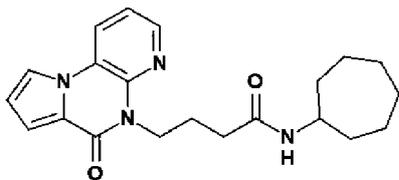
Стадии 3-5: Осуществляли так, как описано для способа 2, стадии 3-5

Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
4-1		Tr(МЕТСR1603) = 4,14 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 361,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,82 (с, 1H), 8,28 (дд, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,12 (дд, J = 3,7, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,73 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,44 - 4,06 (м, 2H), 2,45 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,00 - 1,71 (м, 2H),
4-2		Tr(МЕТСR1603) = 3,81 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,76 (с, 1H), 8,28 (дд, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,12 (дд, J = 3,8, 1,6 Гц, 1H), 6,95 - 6,82 (м, 2H), 6,74 (дд, J = 3,7, 2,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,17 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,43 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,03 - 1,81 (м, 2H).
4-3		Tr(МЕТСR1603) = 3,94 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,89 (с, 1H), 8,28 (дд, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 1H),

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			7,12 (дд, J = 3,7, 1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 6,60 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,39 - 4,18 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,45 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,01 - 1,88 (м, 2H).
4-4		Tr(МЕТСR1603) = 3,58 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,40 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 3,7, 1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 3,7, 2,8 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 4,40 - 3,94 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,54 - 2,51 (м, 2H), 2,00 - 1,88 (м, 2H).
4-5		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,86 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,1, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,82 (с, 1H), 8,52 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 8,38 (дд, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,62 - 6,53 (м, 1H), 4,42 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,40 -

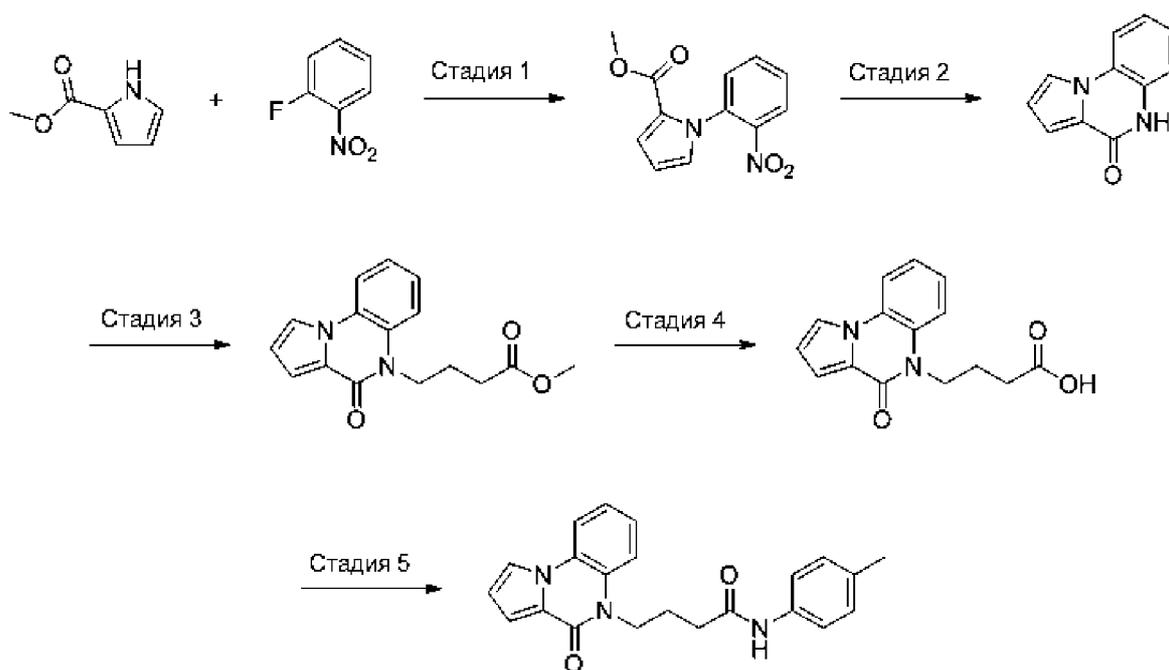
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			2,32 (м, 2H), 2,01 (п, J = 7,3 Гц, 2H).
4-6		Tr(МЕТСR1603) = 4,03 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 361,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,74 (с, 1H), 8,53 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 8,39 (дд, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (дд, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,75 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,40 - 2,33 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,02 (п, J = 7,5 Гц, 2H).
4-7		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,74 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,1, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,68 (с, 1H), 8,52 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 8,38 (дд, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 7,47 - 7,39 (м, 2H), 7,34 (дд, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,87 - 6,80 (м, 2H), 6,74 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,42 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,38 - 2,28 (м, 2H), 2,01 (п, J = 7,4 Гц, 2H).
4-8		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,56 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,1, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,32 (с, 1H), 8,51 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 8,37 (дд, J = 4,7, 1,4

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,66 (дд, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 4,41 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,44 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,00 (п, J = 7,3 Гц, 2H).
4-9		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,33 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,1, 95%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,24 (с, 1H), 8,52 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 8,38 (дд, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,41 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,42 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,01 (п, J = 7,4 Гц, 2H).
4-10		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 4,27 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 367, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,54 (дд, J = 1,46, 8,09 Гц, 1H), 8,40 (дд, J = 1,45, 4,75 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 1,47, 2,78 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 7,80 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 4,75, 8,04 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 1,42, 3,83 Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 2,83, 3,79 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 7,16 Гц, 2H), 3,67 - 3,65 (м,

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			¹ H), 2,14 - 2,05 (м, 2H), 1,88 (п, J = 7,54 Гц, 2H), 1,73 - 1,68 (м, 2H), 1,63 - 1,41 (м, 6H), 1,34 (п, J = 9,89 Гц, 4H).

Способ 5

Схема способа 5



Пример 5-1

5 Пример 5-1:

Стадия 1: Осуществляли так, как описано для способа 3, стадия 1

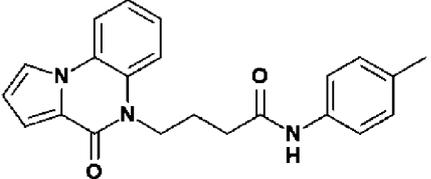
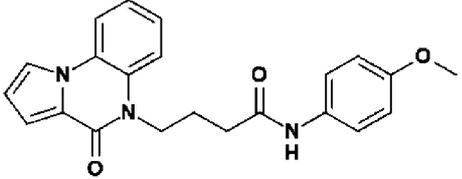
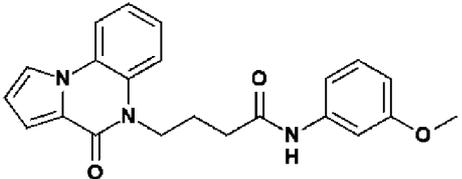
Стадия 2: 4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

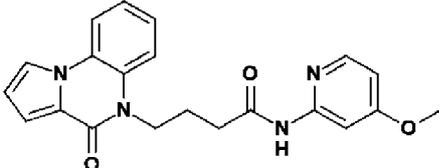
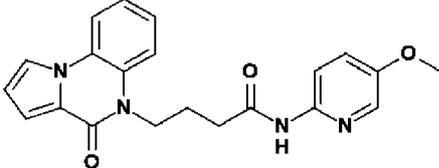
Порошкообразное железо (4,38 г, 78,5 ммоль) добавляли к раствору метил-1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (4,83 г, 19,6 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл). Перемешивали смесь при 10 100 °С в течение 2 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. К остатку медленно добавляли 1 н. HCl (250 мл). Не прореагировавшее порошкообразное железо извлекали с помощью магнитной палочки и перемешивали смесь в течение 30 минут для удаления не прореагировавшего железа. Твердое вещество собирали фильтрованием, тщательно промывали водой и оставляли сушиться в течение 15 ночи под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (200 мл), перемешивали в течение 15 минут и фильтровали через целит. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,25

(с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 7,24 – 7,15 (м, 1H), 7,06 – 6,98 (м, 1H), 6,71 – 6,64 (м, 1H). Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,01 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 185,1, 100%.

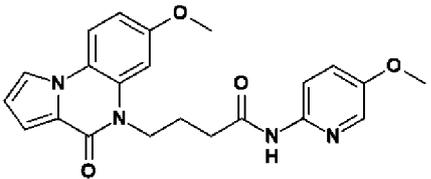
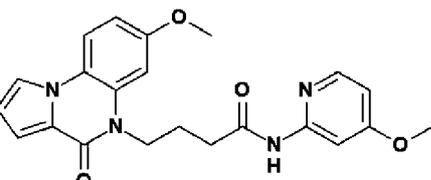
Стадии 3-5: Осуществляли так, как описано для способа 2, стадии 3-5

Указанным способом получали также:

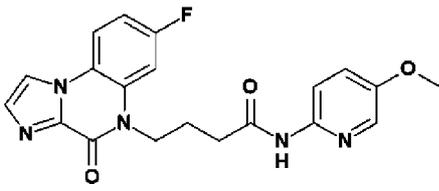
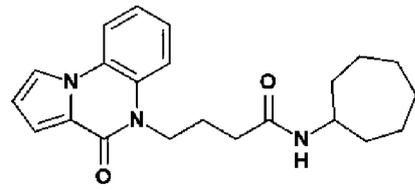
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
5-1		Tr(МЕТСR1603) = 4,31 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 360,3, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,84 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,37 (м, 3H), 7,36 - 7,23 (м, 1H), 7,16 - 6,96 (м, 3H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,74 - 4,08 (м, 2H), 2,45 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,06 - 1,89 (м, 2H).
5-2		Tr(МЕТСR1603) = 4,00 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 376,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,78 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,45 - 7,35 (м, 1H), 7,36 - 7,19 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,46 - 4,12 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,43 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,12 - 1,82 (м, 2H).
5-3		Tr(МЕТСR1603) = 4,12 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 376,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,91 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (м,

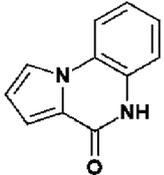
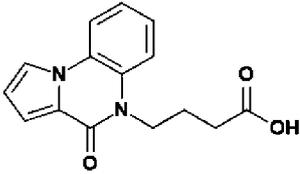
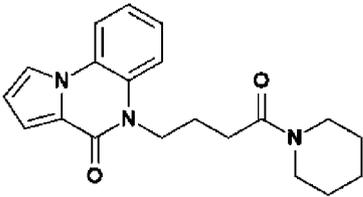
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			1H), 7,36 - 7,24 (м, 2H), 7,24 - 7,14 (м, 1H), 7,11 (прибл. д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,8, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,60 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 4,42 - 4,06 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,45 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,00 - 1,80 (м, 2H).
5-4		Тг(МЕТСR1603) = 3,80 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 10,43 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 - 7,37 (м, 1H), 7,36 - 7,16 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,5 Гц, 1H), 6,76 - 6,59 (м, 2H), 4,35 - 4,14 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,57 - 2,52 (м, 2H), 1,98 - 1,78 (м, 2H).
5-5		Тг(МЕТСR1603) = 3,80 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 10,34 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 8,05 - 7,88 (м, 2H), 7,65 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 - 7,35 (м, 2H), 7,35 - 7,19 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,13 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,60 - 2,48 (м, 2H), 2,04 - 1,81 (м, 2H).

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
5-6		Тг(МЕТСR1603) = 4,50 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 390,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,86 (с, 1H), 8,13 (дд, J = 2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,00 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,65 (дд, J = 3,8, 2,7 Гц, 1H), 4,31 - 4,14 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,48 - 2,43 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,95 (п, J = 7,2 Гц, 2H).
5-7		Тг(МЕТСR1603) = 4,15 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 406,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,81 (с, 1H), 8,13 (дд, J = 2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (м, 2H), 7,22 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,88 - 6,84 (м, 2H), 6,65 (дд, J = 3,9, 2,7 Гц, 1H), 4,31 - 4,17 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,45 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,95 (п, J = 7,1 Гц, 2H).
5-8		Тг(МЕТСR1603) = 4,29 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 406,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d6) 9,95 (с, 1H), 8,13 (дд, J = 2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 8,1 Гц,

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			<p>1H), 7,10 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,65 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,61 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,28 - 4,21 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,48 - 2,46 (частично заслонен, м, 2H), 1,95 (п, J = 7,0 Гц, 2H).</p>
5-9		<p>Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,91 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 407,2, 96%</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,38 (с, 1H), 8,12 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,09 - 7,98 (м, 3H), 7,42 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,64 (дд, J = 3,9, 2,7 Гц, 1H), 4,30 - 4,13 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,57 - 2,53 (м, 2H), 1,93 (п, J = 7,1 Гц, 2H).</p>
5-10		<p>Tr(МЕТСR1603) = 3,99 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 407,3, 100%</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,49 (с, 1H), 8,13 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 6,65 (дд, J = 3,9, 2,7 Гц, 1H), 4,28 -</p>

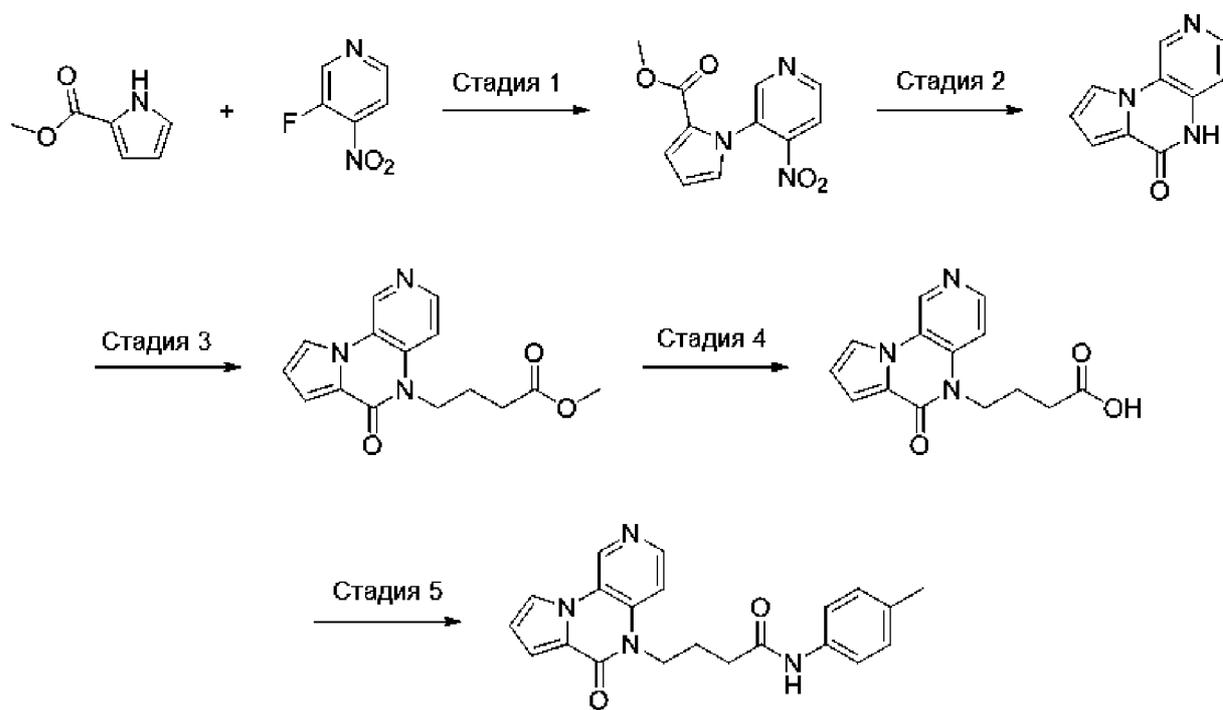
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			4,18 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,57 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,00 - 1,90 (м, 2H).
5-11		Tr(МЕТСR1603) = 3,56 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 395,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) 9,92 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (дд, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,37 - 7,24 (м, 2H), 7,18 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,79 - 6,52 (м, 1H), 4,46 - 4,13 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,63 - 2,44 (м, 2H), 2,07 - 1,92 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d6) -113,22.
5-12		Tr(МЕТСR1603) = 3,74 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 379,2, 98%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) 9,84 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (дд, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,28 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,43 - 4,18 (м, 2H), 2,50 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,04 - 1,90 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСO-d6) -113,18.
5-13		Tr(МЕТСR1603) = 3,28 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 396,2, 95%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) 10,42 (с, 1H), 8,55 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 5,8 Гц,

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			1H), 7,76 - 7,65 (м, 2H), 7,60 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,28 (тд, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 4,41 - 4,19 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,64 - 2,53 (м, 2H), 2,04 - 1,87 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -113,30.
5-14		Тг(МЕТСR1603) = 3,26 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 396,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,35 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 8,10 - 7,94 (м, 2H), 7,72 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,41 - 4,15 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,59 - 2,52 (м, 2H), 1,96 (п, J = 7,3 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 113,24.
5-15		Тг(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,42 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 366, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,21 (дд, J = 2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (м, 1H), 7,34 - 7,25 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,7, 2,9 Гц, 1H), 4,25 - 4,12 (м, 2H), 3,74 - 3,71 (м, 1H), 2,18 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,84 (п, J = 7,3 Гц, 2H),

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			1,77 - 1,71 (м, 2H), 1,62 - 1,32 (м, 10H).
5-16		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,01 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 185, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 11,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,24 (м, 2H), 7,24 - 7,15 (м, 1H), 7,06 - 6,98 (м, 1H), 6,71 - 6,64 (м, 1H).
5-17		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,31 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 271, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 12,15 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 2,5, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 1H), 7,30 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 6,73 - 6,65 (м, 1H), 4,32 - 4,14 (м, 2H), 2,38 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,86 (п, J = 7,3 Гц, 2H).
5-18		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,99 мин, (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 338, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 8,21 (дд, J = 2,6, 1,5 Гц, 1H), 8,18 - 8,08 (м, 1H), 7,80 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,47 - 7,36 (м, 1H), 7,30 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,76 - 6,65 (м, 1H), 4,29 - 4,11 (м, 2H), 3,41 (дт, J = 31,4, 5,3 Гц, 4H), 2,47 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,86 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,69 - 1,33 (м, 6H).

Способ 6

Схема способа 6



Пример 6-1

Пример 6-1:

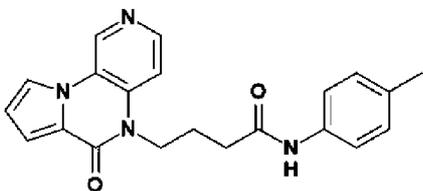
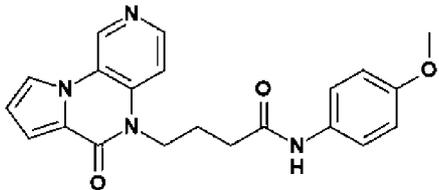
Стадия 1: Осуществляли так, как описано для способа 2, стадия 1

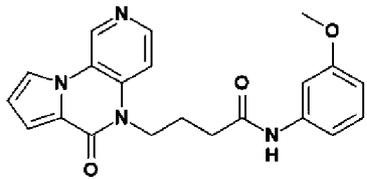
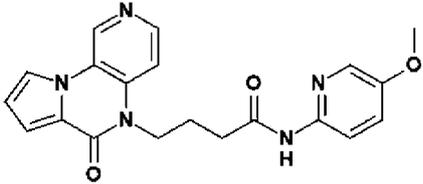
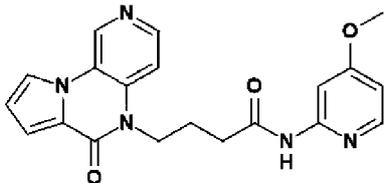
Стадия 2: 2,8,12-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),3,5,10,12-пентаен-7-он

Дитионит натрия (10,13 г, 58,2 ммоль) добавляли к раствору метил-1-(4-нитро-3-пиридил)пиррол-2-карбоксилата (4,67 г, 14,5 ммоль) в этаноле (60 мл) и воде (60 мл) и перемешивали реакционную смесь при 75 °С в течение 8 часов. Удаляли органические растворители в вакууме и подщелачивали полученный водный раствор до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали раствор EtOAc (4 x 30 мл) и сушили объединенные органические слои (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,54 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,35 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H). Tr(METCR1410) = 0,18 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 186,0, 60%.

Стадии 3-5: Осуществляли так, как описано для способа 2, стадии 3-5

Указанным способом получали также:

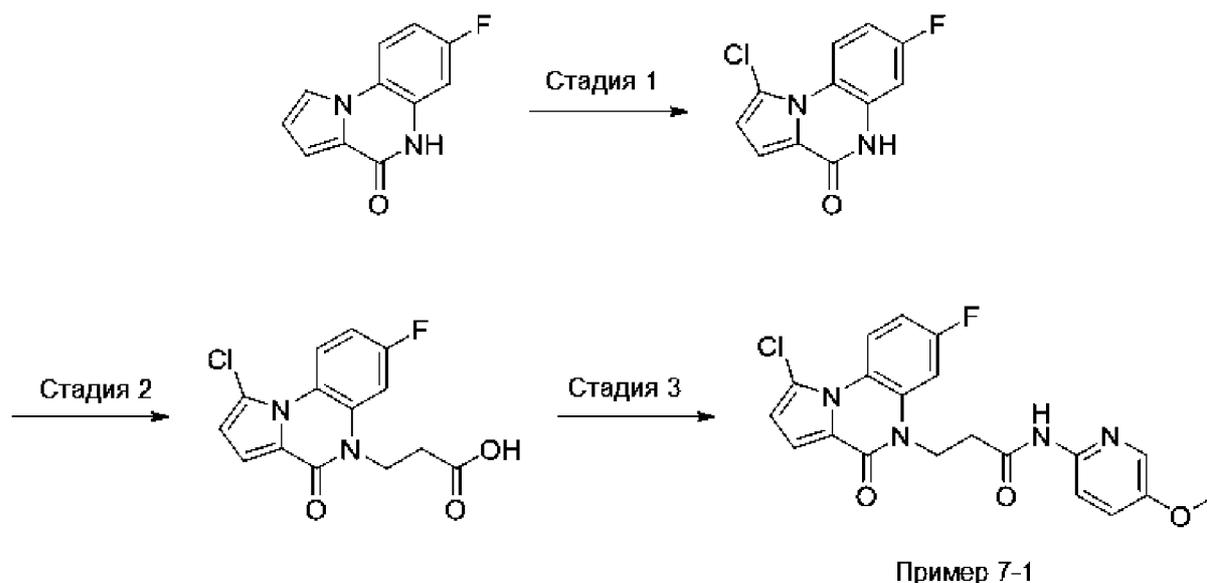
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
6-1		Tr(METCR1603) = 3,64 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 361,1, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) 9,82 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (дд, J = 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,13 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,75 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,19 (м, 2H), 2,45 - 2,40 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,94 (п, J = 7,4 Гц, 2H).
6-2		Tr(METCR1603) = 3,35 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) 9,76 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,34 (дд, J = 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,50 - 7,42 (м, 2H), 7,13 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,89 - 6,82 (м, 2H), 6,75 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,20 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,43 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,94 (п, J = 7,3 Гц,

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			2H).
6-3		Тг(МЕТСR1603) = 3,44 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 377,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d6) 9,89 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,34 (дд, J = 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 7,11 - 7,08 (м, 1H), 6,74 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,60 (дд, J = 7,8, 2,1 Гц, 1H), 4,29 - 4,19 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,46 - 2,41 (м, 2H), 1,95 (п, J = 7,3 Гц, 2H).
6-4		Тг(МЕТСR1603) = 3,15 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d6) 10,32 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,34 (дд, J = 2,8, 1,4 Гц, 1H), 8,03 - 7,95 (м, 2H), 7,61 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,17 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,54 - 2,52 (м, 2H), 1,93 (п, J = 7,1 Гц, 2H).
6-5		Тг(МЕТСR1603) = 3,15 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,2, 100%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d6) 10,41 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,49 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (дд, J = 2,8, 1,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц,

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			1H), 6,69 (дд, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 4,26 - 4,18 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,57 - 2,53 (м, 2H), 1,95 (п, J = 7,4 Гц, 2H).

Способ 7

Схема способа 7



5 Пример 7-1:

Стадия 1: 1-Хлор-7-фтор-5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

7-Фтор-5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он (500 мг, 2,47 ммоль) суспендировали в ТГФ (50 мл) и добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (330 мг, 2,47 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 60 °С в течение ночи. Концентрировали смесь досуха и разделяли между водой и ДХМ.

10 Концентрировали органический слой и очищали перекристаллизацией из ДМСО (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,52 (с, 1H), 8,77 (дд, J = 9,2, 5,1 Гц, 1H), 7,34 – 6,94 (м, 3H), 6,76 (д, J = 4,2 Гц, 1H). Т_г(МЕТСR1410) = 1,08 мин, (ИЭР⁺) (M+N)⁺ 236,9, 89%.

Стадии 2-3: Осуществляли так, как описано для способа 3, стадии 3-4

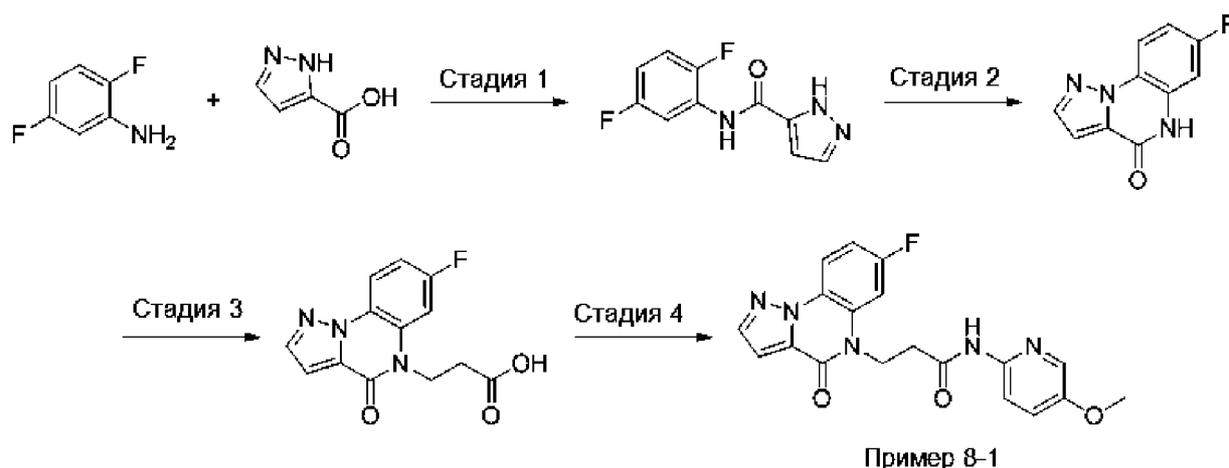
15 Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
7-1		Tr(МЕТ- uHPLC-AB- 101) = 3,23 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 415,2, 94%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 10,49 (с, 1H), 8,86 (дд, J = 9,4, 5,5 Гц, 1H), 8,39 - 7,92 (м, 2H), 7,62 (дд, J = 11,2, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,29 - 6,93 (м, 2H), 6,79 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 4,95 - 4,29 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,86 - 2,69 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) -113,82.

Способ 8

Схема способа 8



5 Пример 8-1:

Стадия 1: N-(2,5-Дифторфенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид

2,5-Дифторанилин (864 мг, 6,69 ммоль), 1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (500 мг, 4,46 ммоль) и гидрохлорид EDC (1710 мг, 8,92 ммоль) суспендировали в пиридине (40 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь через фильтровальную бумагу и разбавляли фильтрат водой, и экстрагировали ДХМ (3х), сушили (MgSO₄) и концентрировали досуха. Полученное вещество сушили под вакуумом при 40 °C с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,54 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 10,3, 9,2, 5,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 12,1, 8,3, 3,4 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H).

15 Стадия 2: 7-Фтор-4H,5H-пиразоло[1,5-a]хиноксалин-4-он

N-(2,5-Дифторфенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (294 мг, 1,32 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (8,82 мл) и добавляли гидрид натрия (60%, 63 мг, 2,63 ммоль). Нагревали реакционную

смесь до 150 °С в течение 48 часов. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (1 экв.) и продолжали нагревание еще 24 часа при 150 °С. Выливали реакционную смесь в раствор хлорида аммония и выделяли полученный осадок фильтрованием, промывали водой и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,41 (с, 1H), 8,28 (дд, *J* = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,16 – 7,06 (м, 2H).

Стадия 3: 3-{7-Фтор-4-оксо-4*H*,5*H*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-5-ил}пропановая кислота

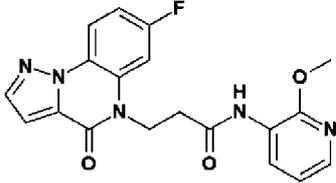
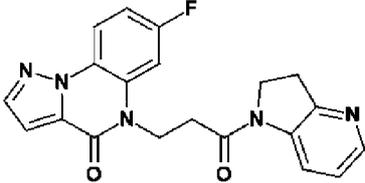
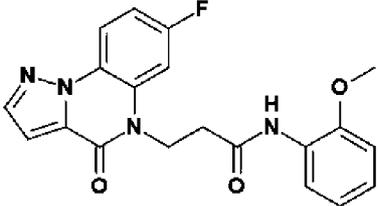
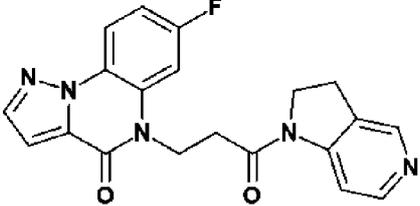
7-Фтор-4*H*,5*H*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-он (126 мг, 0,620 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) в закрытой пробирке и добавляли гидроксид натрия (149 мг, 3,72 ммоль), затем этилпроп-2-еноат (0,33 мл, 3,10 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 72 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха и суспендировали в воде (50 мл), и доводили pH до pH 1 с помощью 6 М HCl. Водный слой экстрагировали в EtOAc (3х), сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением требуемого продукта. Продукт использовали без дополнительной очистки. Tr(METCR1410) = 0,97 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 275,8, 50%.

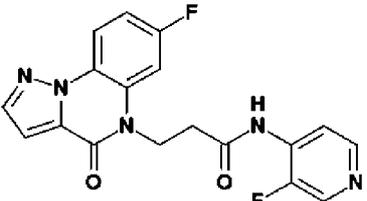
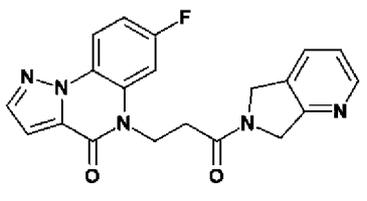
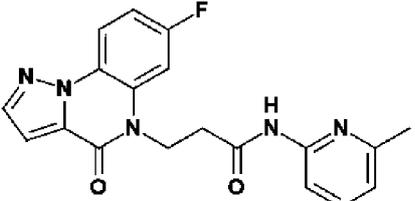
Стадия 4: 3-{7-Фтор-4-оксо-4*H*,5*H*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-5-ил}-*N*-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

3-(7-Фтор-4-оксопиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-5-ил)пропаносуя кислоту (100 мг, 0,182 ммоль) растворяли в ДМФА (1,5 мл), затем добавляли 5-метоксипиридин-2-амин (34 мг, 0,272 ммоль), NATU (104 мг, 0,272 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,545 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 7 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ в основных условиях с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,51 (с, 1H), 8,27 (дд, *J* = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,04 - 7,98 (м, 2H), 7,73 (дд, *J* = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, *J* = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,31 - 7,24 (м, 1H), 7,19 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 4,58 - 4,52 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,79 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*₆) -113,24. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,67 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 382,2, 97%.

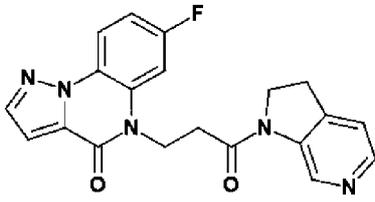
Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
8-2		Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,05 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+Na) ⁺ 391,2, 99%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) 9,87 (с, 1H), 8,28 (дд, <i>J</i> = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,11 - 8,06 (м, 1H), 7,86 - 7,82 (м, 1H), 7,71 (дд, <i>J</i> = 11,2, 2,4 Гц, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,18 - 7,13 (м, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,83 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) -113,23, -124,75.

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
8-3		Тр(МЕТ-иНПЛС-АВ-101) = 2,82 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 382,2, 98%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 9,53 (с, 1H), 8,33 - 8,19 (м, 2H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 11,2, 2,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,22 (м, 1H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 7,7, 5,0 Гц, 1H), 4,54 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,85 (т, J = 7,1 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) -113,27.
8-4		Тр(МЕТ-иНПЛС-АВ-101) = 2,29 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,2, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 8,31 - 8,23 (м, 2H), 8,11 (дд, J = 5,0, 1,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,20 (м, 1H), 7,20 - 7,09 (м, 2H), 4,58 - 4,50 (м, 2H), 4,10 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 3,24 - 3,14 (м, 2H), 2,97 - 2,89 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) -112,67.
8-5		Тр(МЕТ-иНПЛС-АВ-101) = 3,10 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 381,2, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 9,29 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 - 7,65 (м, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 1H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,10 - 7,03 (м, 1H), 7,00 (дд, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 6,93 - 6,84 (м, 1H), 4,54 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,83 (т, J = 7,1 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) -113,21.
8-6		Тр(МЕТ-иНПЛС-АВ-101) = 1,59 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,2,	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 8,37 (с, 1H), 8,33 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,92

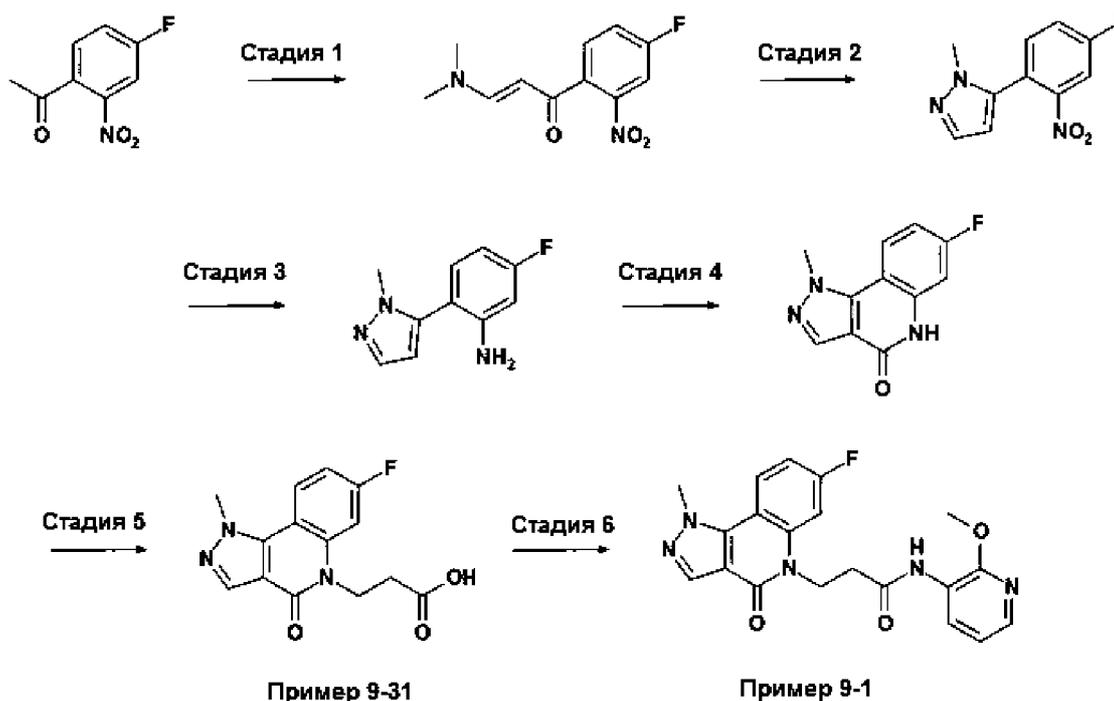
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
		99%	(д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 11,2, 2,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,23 (м, 1H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,58 - 4,50 (м, 2H), 4,14 - 4,05 (м, 2H), 3,17 - 3,14 (м, 2H), 2,99 - 2,90 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -113,09.
8-7		Тг(МЕТ-иНПЛС-АВ-101) = 2,11 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 370,2, 99%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,32 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 6,8, 5,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 1H), 7,18 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,56 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,91 (т, J = 7,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -113,24, -141,52.
8-8		Тг(МЕТ-иНПЛС-АВ-101) = 2,28 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,3, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,49 - 8,43 (м, 1H), 8,28 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,84 - 7,78 (м, 1H), 7,77 - 7,66 (м, 1H), 7,34 - 7,25 (м, 2H), 7,20 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,89 - 4,81 (м, 2H), 4,72 - 4,63 (м, 2H), 4,58 - 4,51 (м, 2H), 2,85 (прибл. к, J = 8,0 Гц, 2H).
8-9		Тг(МЕТ-иНПЛС-АВ-101) = 2,46 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 366,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,59 (с, 1H), 8,26 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 11,2, 2,4 Гц, 1H), 7,70 - 7,60 (м, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 1H), 7,18 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,54 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,38

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -113,23.
8-10		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,39 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 221, 306, 98%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,54 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 11,3, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,23 (м, 1H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,59 - 4,51 (м, 2H), 2,81 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -113,23.
8-11		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,09 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 366,2, 99%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,55 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,33 - 7,23 (м, 1H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 5,0, 0,8 Гц, 1H), 4,59 - 4,44 (м, 2H), 2,82 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,38 - 2,25 (м, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -113,24.
8-12		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,89 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 370,2, 97%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,74 (с, 1H), 8,30 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,12 - 8,07 (м, 2H), 7,79 - 7,70 (м, 2H), 7,32 - 7,23 (м, 1H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,60 - 4,52 (м, 2H), 2,82 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -113,26, -133,46.

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
8-13		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,57 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,3, 96%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 9,23 (с, 1H), 8,28 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 7,36 - 7,24 (м, 2H), 7,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,61 - 4,52 (м, 2H), 4,08 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 2,97 - 2,89 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) - 113,10.

Способ 9

Схема способа 9



5 Пример 9-1:

Стадия 1: (E)-3-(Диметиламино)-1-(4-фтор-2-нитрофенил)проп-2-ен-1-он

1-(4-Фтор-2-нитрофенил)этанон (300 мг, 1,64 ммоль) растворяли в 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамине (2,2 мл, 16,4 ммоль) в закрытой пробирке и нагревали реакционную смесь до 90 °С в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,78 – 7,18 (м, 3H), 5,38 (с, 1H), 3,11 (д, J = 11,8 Гц, 3H), 2,88 (с, 3H). Tr(МЕТСR1410) = 0,91 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 238,9, 92%.

Стадия 2: 5-(4-Фтор-2-нитрофенил)-1-метилпиразол

В атмосфере азота добавляли метилгидразин (0,19 мл, 3,58 ммоль) к раствору (*E*)-3-(диметиламино)-1-(4-фтор-2-нитрофенил)проп-2-ен-1-она (310 мг, 1,30 ммоль) в уксусной кислоте (3,1 мл) в пробирке для работы под давлением. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Выливали реакционную жидкость в смесь воды и этилацетата. Отделяли водный слой и затем промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором, затем сушили (MgSO₄). Выпаривали растворитель при пониженном давлении и затем очищали остаток колоночной хроматографией (диоксид кремния, *n*-гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения, ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (дд, *J* = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,81 – 7,64 (м, 2H), 7,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,30 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H). Tr(METCR1410) = 0,73 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 222,1, 95%, и 3-(4-фтор-2-нитрофенил)-1-метилпиразола, ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (дд, *J* = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,83 (дд, *J* = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,60 (тд, *J* = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,51 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H). Tr(METCR1410) = 0,77 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 222,1, 100%.

15 Стадия 3: 5-Фтор-2-(2-метилпиразол-3-ил)анилин

5-(4-Фтор-2-нитрофенил)-1-метилпиразол (160 мг, 0,723 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3,9 мл), затем добавляли железо (162 мг, 2,89 ммоль). Нагревали смесь до 60 °С в течение 5 часов в закрытой пробирке. Неочищенную смесь концентрировали в вакууме, затем полученный остаток перемешивали в смеси 1 М Na₂CO₃ (100 мл) и EtOAc (100 мл) в течение 1 часа. Затем фильтровали смесь через стекловолоконную фильтровальную бумагу. Отделяли фильтрат и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,49 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 6,55 (дд, *J* = 11,7, 2,6 Гц, 1H), 6,41 (тд, *J* = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,25 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,63 (с, 3H). Tr(METCR1410) = 0,68 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 192,1, 94%.

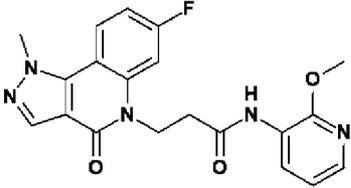
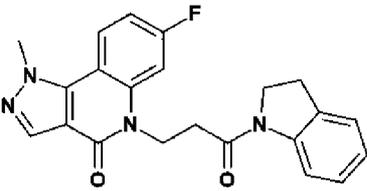
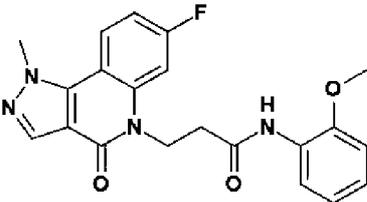
25 Стадия 4: 7-Фтор-1-метил-5*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-4-он

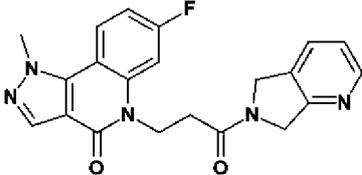
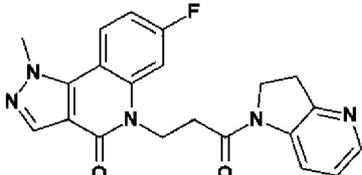
CDI (153 мг, 0,941 ммоль) добавляли к раствору 5-фтор-2-(2-метилпиразол-3-ил)анилина (90 мг, 0,471 ммоль) в NMP (2 мл). Перемешивали смесь при 150 °С в течение 30 минут под микроволновым излучением и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. Tr(METCR1410) = 0,88 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 218,0, 96%.

Стадии 5-6: Осуществляли так, как описано для способа 3, стадии 3-4

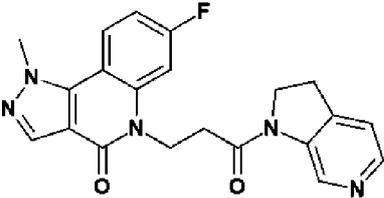
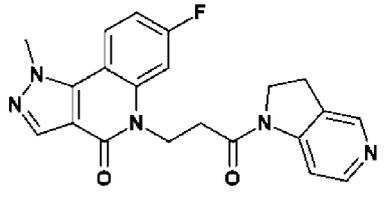
Указанным способом получали:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
--------	-----------	-------------	------------

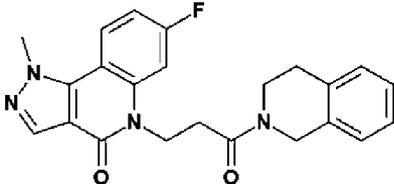
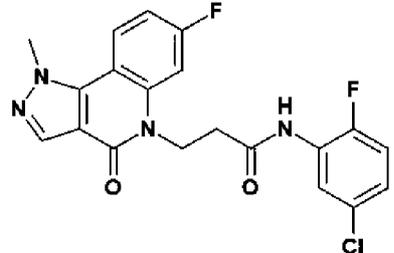
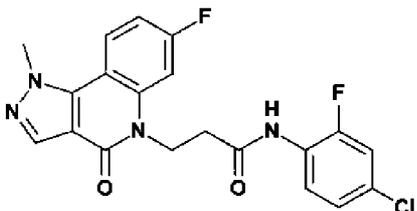
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
9-1		<p>Тр(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 2,50 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 396,3, 100%</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 9,51 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87 (дд, J = 5,0, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,13 (м, 1H), 6,96 (дд, J = 7,7, 5,0 Гц, 1H), 4,65 - 4,47 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 2,82 (т, J = 7,3 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 108,73.</p>
9-2		<p>Тр(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 3,05 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 391,2, 100%</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,36 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 12,2, 2,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 7,24 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,64 - 4,53 (м, 2H), 4,37 (с, 3H), 4,05 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 2,89 - 2,81 (м, 2H); 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) - 108,53</p>
9-3		<p>Тр(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 2,77 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 395,3, 100%</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,23 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 12,2, 1,9 Гц,</p>

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			<p>1H), 7,20 (тд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04 - 6,98 (м, 1H), 6,95 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,88 - 6,77 (м, 1H), 4,50 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 4,29 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,72 (т, J = 7,4 Гц, 2H); 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) - 108,67.</p>
9-4		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,99 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 392,2, 99%</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,47 (дд, J = 11,1, 4,5 Гц, 1H), 8,36 (дд, J = 8,8, 6,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,64 (т, J = 11,5 Гц, 1H), 7,36 - 7,25 (м, 2H), 4,89 - 4,79 (м, 2H), 4,73 - 4,63 (м, 2H), 4,60 - 4,53 (м, 2H), 4,37 (с, 3H), 2,79 (м, 2H); 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -108,55.</p>
9-5		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,98 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 392,2, 97%</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8,39 - 8,33 (м, 1H), 8,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,19 - 8,09 (м, 2H), 7,68 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,37 (с, 3H), 4,10 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 3,24 - 3,14 (м, 2H), 2,87 (с, 2H); 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) - 108,55.</p>

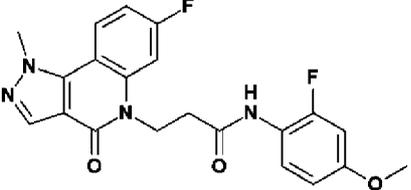
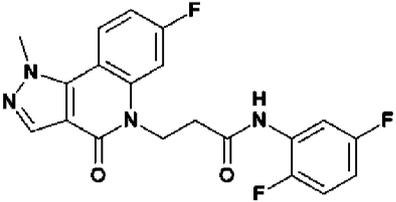
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
9-6		Tr(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 1,32 мин, m/z (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 396,3, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 9,50 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,65 (дд, J = 12,2, 2,1 Гц, 1H), 7,42 - 7,21 (м, 1H), 7,09 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,57 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,79 (т, J = 7,3 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 108,30.
9-7		Tr(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 1,84 мин, m/z (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 384,2, 98%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,31 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,42 - 8,27 (м, 2H), 8,17 (дд, J = 6,9, 5,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,27 (м, 1H), 4,79 - 4,48 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,03 - 2,79 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -108,71, - 141,57.
9-8		Tr(МЕТ-иНPLC-АВ-101) = 2,75 мин, m/z (ИЭР ⁺) (М+Н) ⁺ 391,2, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 8,34 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,28 (м, 4H), 4,81 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,62 - 4,47 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,84 - 2,73 (м, 2H). 19F ЯМР

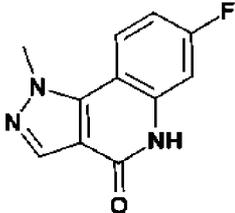
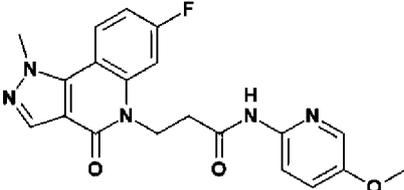
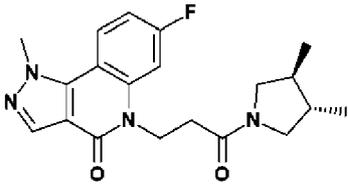
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(376 МГц, ДМСО-d6) - 108,57.
9-9		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,39 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 392,3, 96%	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,23 (с, 1H), 8,35 (дд, J = 8,9, 6,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 12,1, 2,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,30 (м, 1H), 7,31 - 7,08 (м, 1H), 4,81 - 4,45 (м, 2H), 4,37 (с, 3H), 4,07 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 3,00 - 2,77 (м, 2H).</p> <p>19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -98,48 - - 113,39 (м).</p>
9-10		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,43 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 392,3, 100%	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) ? 8,58 - 8,24 (м, 3H), 8,13 (с, 1H), 7,92 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 12,1, 2,3 Гц, 1H), 7,42 - 6,96 (м, 1H), 4,81 - 4,49 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 4,09 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 3,15 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 2,92 - 2,78 (м, 2H).</p> <p>19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 108,56.</p>

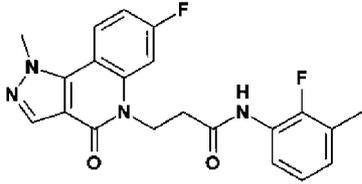
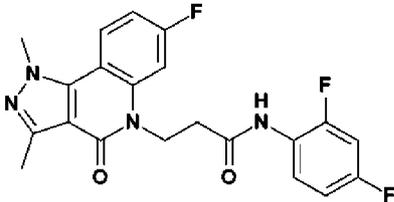
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
9-11		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,72 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 383,2, 99%</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) 9,86 (с, 1H), 8,35 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,74 - 7,60 (м, 1H), 7,39 - 7,19 (м, 2H), 7,19 - 6,99 (м, 2H), 4,58 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,79 (т, J = 7,4 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) -108,67 (дд, J = 12,2, 6,5 Гц), -120,56 - -126,88 (м).</p>
9-12		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,34 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 392,2, 98%</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) 8,63 - 8,51 (м, 1H), 8,48 (дд, J = 7,2, 5,1 Гц, 1H), 8,35 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 12,1, 1,8 Гц, 1H), 7,46 - 7,33 (м, 1H), 7,28 (прибл. тд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,90 - 4,82 (м, 2H), 4,76 - 4,68 (м, 2H), 4,61 - 4,51 (м, 2H), 4,37 (с, 3H), 2,82 - 2,73 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) -106,72 - -110,69 (м).</p>
9-13		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,86 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 401,1, 95%</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) 10,06 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85 - 7,55 (м, 2H), 7,42 - 7,21 (м, 1H), 7,22 - 7,07 (м, 2H), 4,58 (т, J =</p>

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			7,4 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,80 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -108,70, - 138,72, -149,35.
9-14		Tr(МЕТ-иHPLC-AB- 101) = 2,7 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 405,2, 99%	1H ЯМР (400 МГц, 358 К, ДМСО-d6) 8,54 - 8,20 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,51 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 7,36 - 6,67 (м, 5H), 4,89 - 4,41 (м, 4H), 4,43 - 4,23 (м, 3H), 3,66 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,98 - 2,64 (м, 4H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) - 108,59.
9-15		Tr(МЕТ-иHPLC-AB- 101) = 3,13 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 417,1, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 10,04 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (дд, J = 6,7, 2,5 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 12,2, 2,3 Гц, 1H), 7,43 - 7,23 (м, 2H), 7,22 - 7,06 (м, 1H), 4,58 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,36(с, 3H), 2,80 (т, J = 7,3 Гц, 2H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО- d6) -108,71, -127,18.
9-16		Tr(МЕТ-иHPLC-AB- 101) = 3,12 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 417,1, 96%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,96 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,05 - 7,85 (м, 1H), 7,65 (дд, J = 12,2, 2,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 10,7, 2,4 Гц,

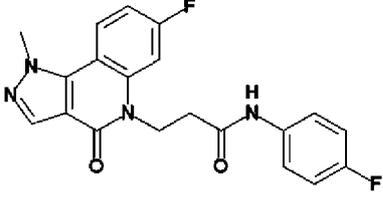
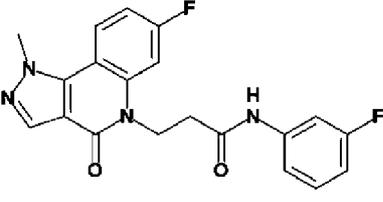
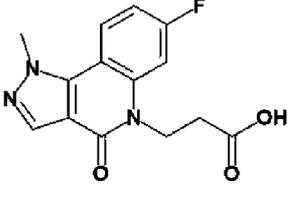
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			1H), 7,37 - 6,92 (м, 2H), 4,57 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 4,36(с, 3H), 2,79 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) - 108,67, -121,62
9-17		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,87 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+Na) ⁺ 421,1, 95%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,66 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 - 7,59 (м, 2H), 7,47 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,23 (м, 2H), 7,22 - 6,90 (м, 1H), 4,59 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,79(т, J = 7,1 Гц, 2H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -108,68.
9-18		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,79 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 401,1, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,86 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 - 7,73 (м, 1H), 7,65 (дд, J = 12,2, 2,3 Гц, 1H), 7,41 - 7,20 (м, 2H), 7,16 - 6,92 (м, 1H), 4,57 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,76 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) - 108,68, -114,85, -119,60.
9-19		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 3,08 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 417,1, 98%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,02 (с, 1H), 8,33 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,92 - 7,75 (м, 1H), 7,65

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,42 - 6,94 (м, 3H), 4,80 - 4,44 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,80 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 108,70, -126,41.
9-20		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,70 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 413,1, 95%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 9,67 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,65 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,61 - 7,56 (м, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 1H), 6,87 (дд, J = 12,6, 2,8 Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 4,58 - 4,54 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,75 - 2,71 (м, 2H), 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 108,68, -121,42.
9-21		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,92 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 401,3, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,06 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,35 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H, формиатная соль), 7,89 - 7,82 (м, 1H), 7,66 (дд, J = 12,2, 2,3 Гц, 1H), 7,36 - 7,23 (м, 2H), 7,02 - 6,92 (м, 1H), 4,63 - 4,55 (м, 2H), 4,37 (с, 3H), 2,86 - 2,78 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 108,73, -117,32 (д, J = 16,1 Гц), -130,81 (д, J =

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			16,1 Гц).
9-22		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,72 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 218,1, 99%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,50 (с, 1H), 8,24 (дд, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,18 - 7,09 (м, 1H), 4,34 (с, 3H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -110,26 (д, J = 6,1 Гц).
9-23		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,35 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 396,2, 92%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,49 (с, 1H), 8,33 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 - 7,92 (м, 2H), 7,68 (дд, J = 12,3, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,33 - 7,18 (м, 1H), 4,77 - 4,50 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,85 - 2,66 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) - 108,69.
9-24		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,71 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 371,1, 100%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,33 - 7,17 (м, 1H), 4,55 - 4,43 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,72 - 3,54 (м, 2H), 3,06 - 2,82

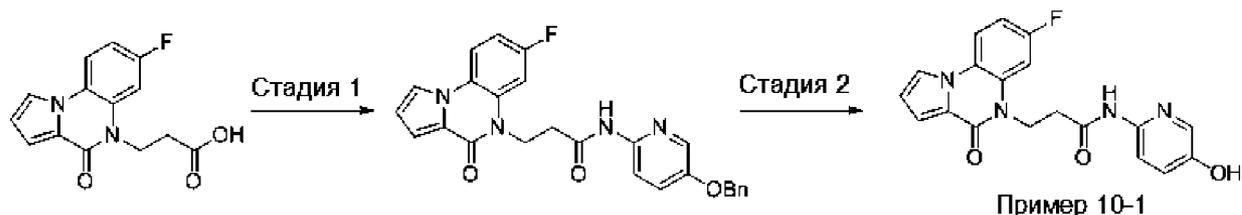
Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			(м, 1H), 2,84 - 2,70 (м, 1H), 2,61 - 2,57 (м, 2H), 1,72 - 1,60 (м, 2H), 0,98 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,93 (д, J = 6,4 Гц, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) -108,62.
9-25		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,95 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 397,3, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,78 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 - 7,60 (м, 2H), 7,27 (тд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,64 - 4,50 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,83 - 2,74 (м, 2H), 2,23 (д, J = 1,8 Гц, 3H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -108,67 (дт, J = 14,2, 7,3 Гц), - 129,37.
9-26		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,99 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 415,2, 98%	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 9,85 (с, 1H), 8,29 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,80 (тд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,35 - 7,18 (м, 2H), 7,11 - 7,01 (м, 1H), 4,54 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,26 (с, 3H), 2,75 (т, J = 7,4 Гц, 2H), сигнал C-Me под пиком растворителя ДМСО, 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) -107,86 - - 109,61 (м), -114,02 - - 115,54 (м), -118,74 - -

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			120,49 (м).
9-27		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,91 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 397,2, 95%</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) 9,89 (с, 1H), 8,29 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,89 - 7,80 (м, 1H), 7,65 - 7,58 (м, 1H), 7,27 - 7,19 (м, 2H), 7,18 - 7,12 (м, 2H), 4,55 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 4,26 (с, 3H), 2,77 (т, J = 7,5 Гц, 2H), сигнал С-Ме под пиком растворителя ДМСО, ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) -108,89 (дт, J = 14,0, 7,2 Гц), -124,58 (м).</p>
9-28		<p>Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,39 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 396,3, 99%</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 10,48 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,12 (дд, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 8,08 - 7,86 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 12,3, 2,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,27 - 6,96 (м, 1H), 4,80 - 4,36 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,88 - 2,69 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) - 110,03.</p>

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
9-29		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,82 мин, m/z (ИЭР ⁺)(M+H) ⁺ 383,2, 98%	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,09 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 12,1, 2,3 Гц, 1H), 7,62 - 7,51 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,20 - 7,10 (м, 2H), 4,62 - 4,54 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,74 - 2,67 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -108,67, -119,41.
9-30		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,91 мин, m/z (ИЭР ⁺)(M+H) ⁺ 383,2, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,24 (с, 1H), 8,35 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,38 - 7,21 (м, 3H), 6,93 - 6,82 (м, 1H), 4,66 - 4,53 (м, 2H), 4,37 (с, 3H), 2,77 - 2,69 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -108,69, -112,13.
9-31		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,89 мин, m/z (ИЭР ⁺)(M+H) ⁺ 290,0, 99%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,33 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 4,55 - 4,44 (м, 2H), 4,35 (с, 3H), 2,61 - 2,53 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -108,64.

Способ 10

Схема способа 10



5 Пример 10-1:

Стадия 1: *N*-(5-Бензилокси-2-пиридил)-3-(7-фтор-4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)пропанамид

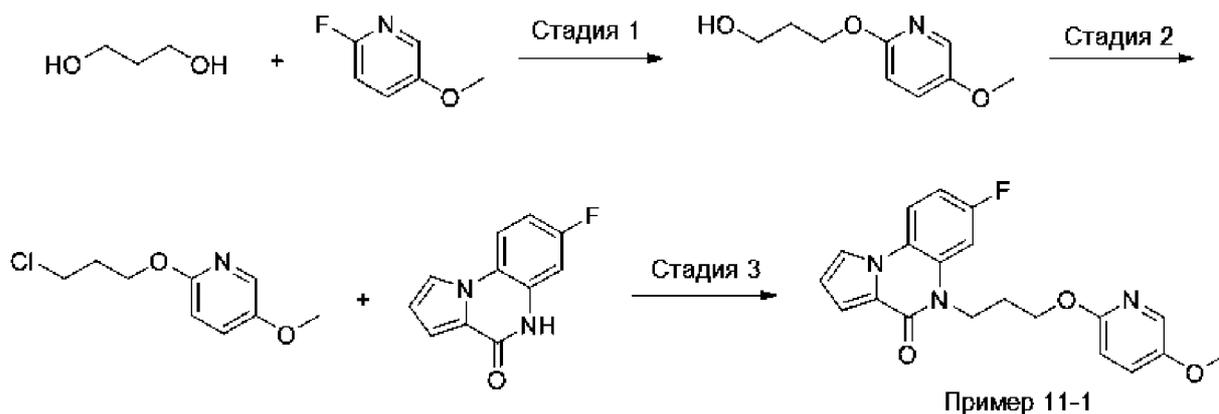
3-(7-Фтор-4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)пропановую кислоту (полученную способом 3, 100 мг, 0,365 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), затем добавляли 5-(бензилокси)пиридин-2-амин (110 мг, 0,547 ммоль), НАТУ (208 мг, 0,547 ммоль) и DIPEA (0,19 мл, 1,09 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду, экстрагировали EtOAc (3x), сушили (MgSO₄) и концентрировали досуха. Растирали остаток с ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,50 (с, 1H), 8,21 – 8,19 (м, 1H), 8,18 – 8,15 (м, 1H), 8,07 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,40 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 7,37 – 7,31 (м, 1H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,52 – 4,42 (м, 2H), 2,75 (т, J = 7,4 Гц, 2H). Т_г(METCR1410) = 1,19 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 457,1, 95%.

Стадия 2: 3-{7-Фтор-4-оксо-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил}-N-(5-гидроксипиридин-2-ил)пропанамид

N-[5-(Бензилокси)пиридин-2-ил]-3-{7-фтор-4-оксо-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил}пропанамид (90 мг, 0,197 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл) и помещали в инертную атмосферу. Добавляли Pd/C (10%, 10 мг, 0,197 ммоль) и помещали реакционную смесь в атмосферу водорода, и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. 25 Фильтровали реакционную смесь через целит, промывали MeOH и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,35 (с, 1H), 9,63 (шс, 1H), 8,22 - 8,13 (м, 2H), 7,90 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,12 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,36 (м, 2H), 2,82 - 2,64 (м, 2H). Т_г(MET-иHPLC-AB-101) = 2,16 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 367,2, 30 100%.

Способ 11

Схема способа 11



Пример 11-1:

Стадия 1: 3-[(5-Метокси-2-пиридил)окси]пропан-1-ол

Гидрид натрия (60%, 0,17 г, 4,33 ммоль) и пропан-1,3-диол (269 мг, 3,54 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли 2-фтор-5-метоксипиридин (0,50 г, 3,93 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь. Разделяли остаток между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали. После дополнительной очистки колоночной хроматографией (диоксид кремния, смеси EtOAc-гептан) получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,83 (д, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,50 (т, *J* = 5,1 Гц, 1H), 4,23 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,53 (к, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,00 – 1,51 (м, 2H). Tr(METCR1410) = 0,78 мин, (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 184,1, 99%.

Стадия 2: 2-(3-Хлорпропокси)-5-метоксипиридин

3-[(5-Метокси-2-пиридил)окси]пропан-1-ол (100 мг, 0,546 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и по каплям добавляли тионилхлорид (0,080 мл, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Tr(METCR1410) = 1,0 мин, (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 202,1/204,1, 100%.

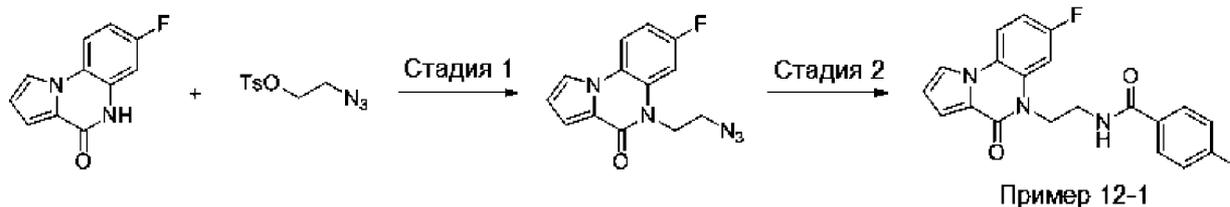
Стадия 3: 7-Фтор-5-{3-[(5-метоксипиридин-2-ил)окси]пропил}-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

7-Фтор-5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он (50 мг, 0,248 ммоль), K₂CO₃ (137 мг, 0,992 ммоль) и иодид калия (165 мг, 0,992 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли 2-(3-хлорпропокси)-5-метоксипиридин (100 мг, 0,496 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 17 часов. Нагревали реакционную смесь при 60 °C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растирали с водой (5 мл). После дополнительной очистки колоночной хроматографией (диоксид кремния, смеси EtOAc-гептан) получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,30 - 8,05 (м, 2H), 7,45 - 7,32 (м, 2H), 7,28 (дд, *J* = 9,8, 3,3 Гц, 1H), 7,23 - 7,12 (м, 1H), 7,05 (дд, *J* = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, *J* = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 6,34 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,24 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,12 - 3,84 (м, 2H), 3,64

(с, 3H), 2,13 - 1,89 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) -115,09. Тг(МЕТСR1603) = 3,53 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 368,1, 97%.

Способ 12

5 Схема способа 12



Пример 12-1:

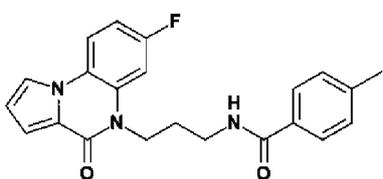
Стадия 1: 5-(2-Азидоэтил)-7-фторпирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

7-Фтор-5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он (300 мг, 1,48 ммоль) добавляли к суспензии гидроксида натрия (60%, 59 мг, 1,48 ммоль) в ДМФА (3,5 мл), перемешиваемой при комнатной температуре. Через 30 минут по каплям добавляли раствор 2-азидоэтил-4-метилбензолсульфоната (358 мг, 1,48 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в атмосфере азота в течение 24 часов. По истечении указанного времени добавляли дополнительное количество 2-азидоэтил-4-метилбензолсульфоната (120 мг, 0,48 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80 °С еще 24 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и растирали в течение 30 минут. Отфильтровывали твердое вещество, сушили и очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,67 (дд, J = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 7,26 – 7,23 (м, 1H), 7,15 (дд, J = 10,5, 2,6 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J = 9,0, 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 3,9, 2,8 Гц, 1H), 4,39 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 6,4 Гц, 2H). Тг(МЕТСR0990) = 1,56 мин, (ИЭР⁺) [M+H]⁺ 272,1, 100%.

Стадия 2: N-[2-(7-Фтор-4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)этил]-4-метилбензамид

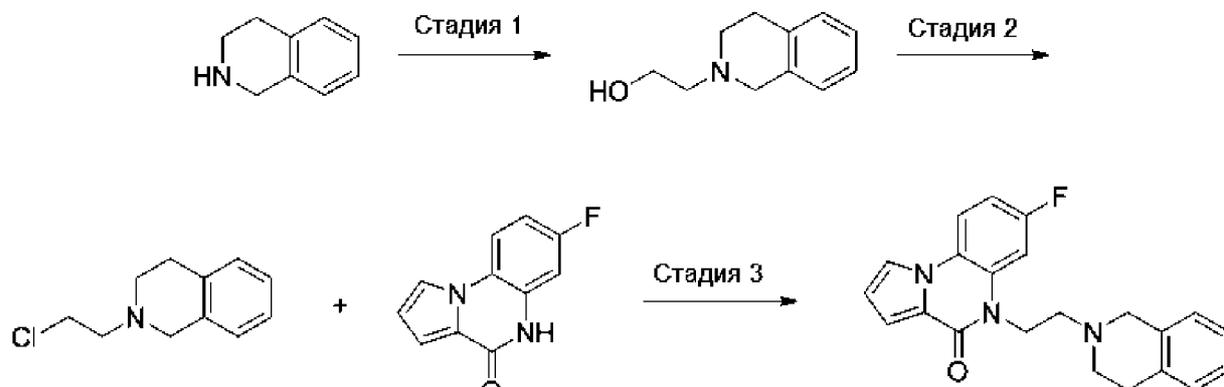
Трифенилфосфин (235 мг, 0,896 ммоль) добавляли к раствору 5-(2-азидоэтил)-7-фторпирроло[1,2-а]хиноксалин-4-она (81 мг, 0,299 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (0,2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпаривали реакционную смесь досуха, Затем растворяли в пиридине (2 мл). Добавляли 4-метилбензоилхлорид (51 мг, 0,328 ммоль) и DMAP (7,3 мг, 0,0597 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха и очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN-вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,69 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,18 – 7,12 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,9, 2,8 Гц, 1H), 4,32 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,54 (к, J = 6,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -115,19. Тг(МЕТ-uPLC-AB-101) = 3,17 мин, (ИЭР⁺) [M+H]⁺ 364,2, 100%.

Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
12-2		Тг(МЕТСR1603) = 4,25 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,2, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 8,44 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,32 - 8,12 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (дд, J = 11,2, 2,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 - 7,10 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 3,9, 2,8 Гц, 1H), 4,43 - 4,00 (м, 2H), 3,61 - 3,34 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,12 - 1,70 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) - 115,11.

Способ 13

Схема способа 13



Пример 13-1

5

Пример 13-1:

Стадия 1: 2-(3,4-Дигидро-1H-изохинолин-2-ил)этанол

1,2,3,4-Тetraгидроизохинолин (500 мг, 3,68 ммоль), K₂CO₃ (508 мг, 3,68 ммоль) и 2-бромэтанол (460 мг, 3,68 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и нагревали до 60 °С в течение 4 часов.

10 Концентрировали реакцию смесь досуха и разделяли между ДХМ (25 мл) и водой (25 мл). Органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 3,94 - 3,79 (м, 2H), 3,75 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,41 - 2,31 (м, 2H), 2,29 (с, 3H)

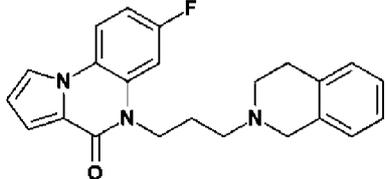
15 Стадия 2: 2-(2-Хлорэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин

2-(3,4-Дигидро-1H-изохинолин-2-ил)этанол (50 мг, 0,282 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли тионилхлорид (0,041 мл, 0,564 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительную порцию тионилхлорида (0,041 мл, 0,564 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 3 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха с получением указанного в заголовке соединения. Продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: 7-Фтор-5-[2-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)этил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

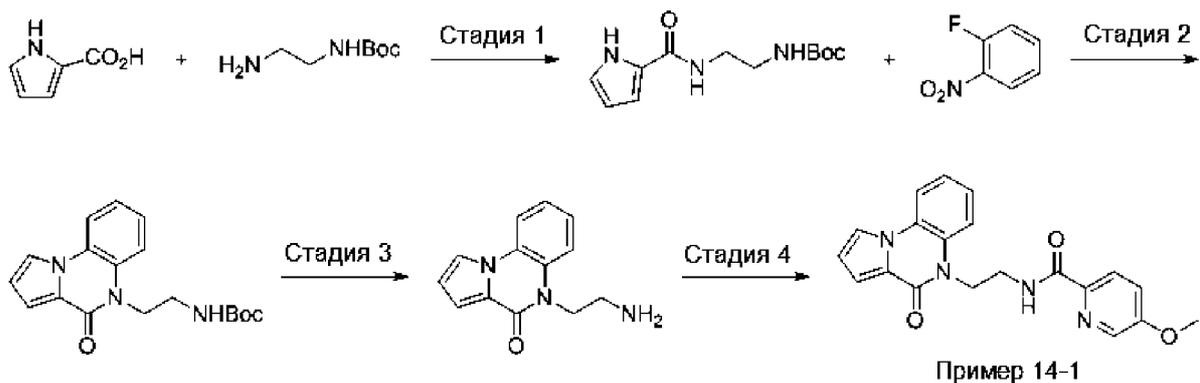
7-Фтор-5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он (100 мг, 0,495 ммоль), K₂CO₃ (237 мг, 1,98 ммоль) и иодид калия (328 мг, 1,98 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли 2-(2-хлорэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин (194 мг, 0,989 ммоль). Нагревали реакционную смесь при 60 °С в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растирали с водой (5 мл). После дополнительной очистки методом препаративной ВЭЖХ в основных условиях получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 - 8,08 (м, 2H), 7,50 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,32 - 6,92 (м, 6H), 6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,92 - 2,63 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) -115,14. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,78 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 362,2, 100%.

Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
13-2		Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,87 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 376,3, 97%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 8,40 - 7,87 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 7,28 - 6,88 (м, 6H), 6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,18 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,82 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,76 - 2,61 (м, 2H), 2,56 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 1,97 - 1,79 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) -115,14.

20 **Способ 14**

Схема способа 14



Пример 14-1:

Стадия 1: *трет*-Бутил-*N*-[2-(1*H*-пиррол-2-карбониламино)этил]карбамат

1*H*-Пиррол-2-карбоновую кислоту (1,00 г, 9,00 ммоль) растворяли в ДМФА (25 мл), продували азотом и перемешивали при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли DIPEA (1,6 мл, 9,00 ммоль) и НАТУ (5,13 г, 13,5 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Затем в реакционную смесь добавляли трет-бутил-*N*-(2-аминоэтил)карбамат (2,94 г, 18,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Суспендировали остаток в воде и промывали ДХМ (3 x 25 мл). Концентрировали водный слой и очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, смеси EtOAc-гептан) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,42 (с, 1H), 7,99 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,03 – 6,53 (м, 3H), 6,07 (дт, *J* = 3,5, 2,4 Гц, 1H), 3,23 (к, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,06 (к, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H). Tr(METCR1410) = 0,93 мин, (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 275,9, 100%.

Стадия 2: *трет*-Бутил-*N*-[2-(4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)этил]карбамат

Cs₂CO₃ (1,49 г, 4,56 ммоль) и 1-фтор-2-нитробензол (224 мг, 1,56 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли трет-бутил-*N*-[2-(1*H*-пиррол-2-карбониламино)этил]карбамат (330 мг, 1,30 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 60 °С в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь. Разделяли остаток между водой (5 мл) и EtOAc (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, смеси EtOAc-гептан) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,39 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,33 – 7,13 (м, 1H), 7,11 – 6,82 (м, 2H), 6,70 (дд, *J* = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,25 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,24 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,33 (с, 9H). Tr(METCR1410) = 1,10 мин, (ИЭР)⁺ [M+Na]⁺ = 350,0, 91%.

Стадия 3: Гидрохлорид 5-(2-аминоэтил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-она

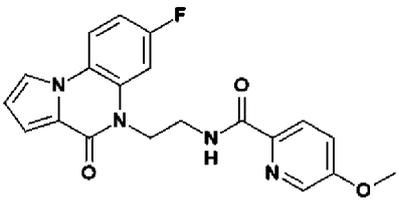
Растворяли трет-бутил-*N*-[2-(4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)этил]карбамат (100 мг, 0,305 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,26 (дд, *J* = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,17 (дд, *J* = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,79 – 7,57 (м, 1H), 7,42 (тд, *J* = 8,4, 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,37 – 7,18 (м, 1H), 7,09 (дд, *J* = 3,9, 1,5 Гц,

1H), 6,73 (дд, $J = 3,8, 2,8$ Гц, 1H), 4,51 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,11 (к, $J = 6,1$ Гц, 2H). Tr(METCR1410) = 0,93 мин, (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 275,9, 100%.

Стадия 4: 5-Метокси-N-(2-{4-оксо-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил}этил)пиридин-2-карбоксамид

5 Растворяли 5-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (0,023 мл, 0,0948 ммоль) в ДМФА (1 мл) и добавляли НАТУ (54 мг, 0,142 ммоль) и DIPEA (0,050 мл, 0,284 ммоль), затем гидрохлорид 5-(2-аминоэтил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-она (25 мг, 0,095 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После препаративной ВЭЖХ в основных условиях получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,99 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,23 - 8,17 (м, 1H), 8,12 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,43 - 7,31 (м, 1H), 7,32 - 7,15 (м, 1H), 7,05 (дд, $J = 3,8, 1,3$ Гц, 1H), 6,84 - 6,49 (м, 1H), 4,38 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,70 - 3,47 (м, 2H). Tr(MET-иHPLC-AB-101) = 2,79 мин, m/z (ИЭР)⁺ (M+H)⁺ 363,2, 100%.

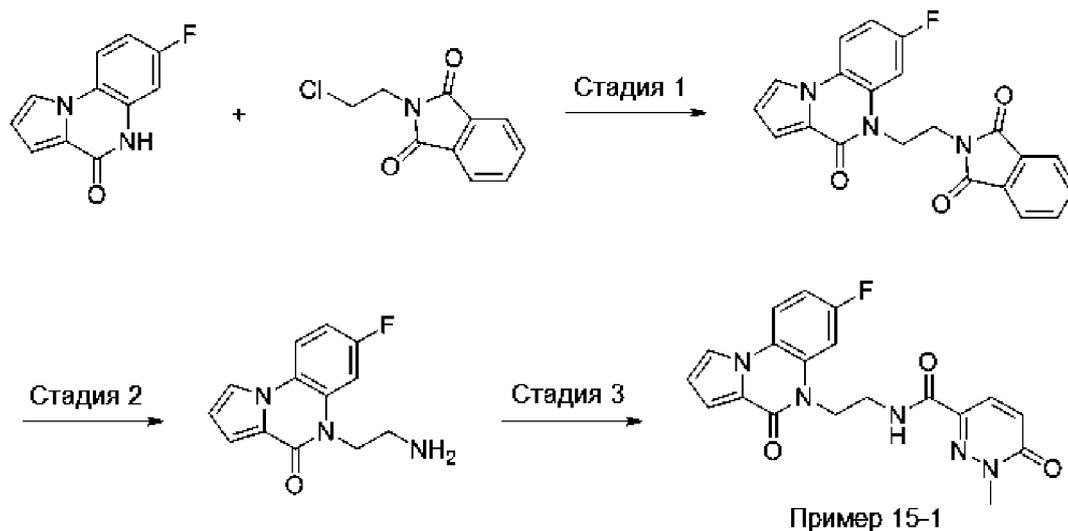
Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
14-2		Tr(MET-иHPLC-AB-101) = 2,98 мин, m/z (ИЭР) ⁺ (M+H) ⁺ 381,1, 97%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) 9,02 (т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J = 2,9, 0,4$ Гц, 1H), 8,24 - 8,16 (м, 1H), 8,15 (дд, $J = 9,1, 5,5$ Гц, 1H), 8,05 - 7,89 (м, 1H), 7,81 (дд, $J = 11,5, 2,6$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,13 (ддд, $J = 9,0, 8,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J = 3,9, 1,5$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J = 3,9, 2,8$ Гц, 1H), 4,32 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,69 - 3,49 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) -115,34.

15

Способ 15

Схема способа 15



Пример 15-1:

- 5 **Стадия 1: 2-[2-(7-Фтор-4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)этил]изоиндолин-1,3-дион**
 7-Фтор-5Н-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он (500 мг, 2,47 ммоль) суспендировали в ДМФА (25 мл). Добавляли K_2CO_3 (410 мг, 2,97 ммоль) и иодид калия (493 мг, 2,97 ммоль), затем 2-(2-хлорэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (622 мг, 2,97 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 60 °С в течение ночи, затем нагревали до 80 °С в течение 2 дней. Концентрировали реакционную смесь досуха.
- 10 Разделяли остаток между водой (25 мл) и ДХМ (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Сушили объединенные органические слои ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. После очистки колоночной хроматографией (диоксид кремния, смеси EtOAc-гептан) получали указанное в заголовке соединение. Tr(METCR1410) = 1,18 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 376,0, 25%.

Стадия 2: 5-(2-Аминоэтил)-7-фторпирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

- 15 Растворили 2-[2-(7-фтор-4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил)этил]изоиндолин-1,3-дион (510 мг, 0,340 ммоль) в сухом EtOH (1,4167 мл). Добавляли гидразингидрат (0,039 мл, 0,679 ммоль) и нагревали раствор при 50 °С в течение 30 минут. Гасили смесь концентрированной HCl (2 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Отфильтровывали белое твердое вещество и промывали EtOH (2 x 10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и довели оставшийся водный раствор до pH > 7 с помощью 2 M NaOH. После экстракции с EtOAc (2 x 30 мл) сушили объединенный органический слой ($MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. Tr(METCR1410) = 0,78 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 246,0, 43%.

Стадия 3: Осуществляли так, как описано для способа 14, стадия 4

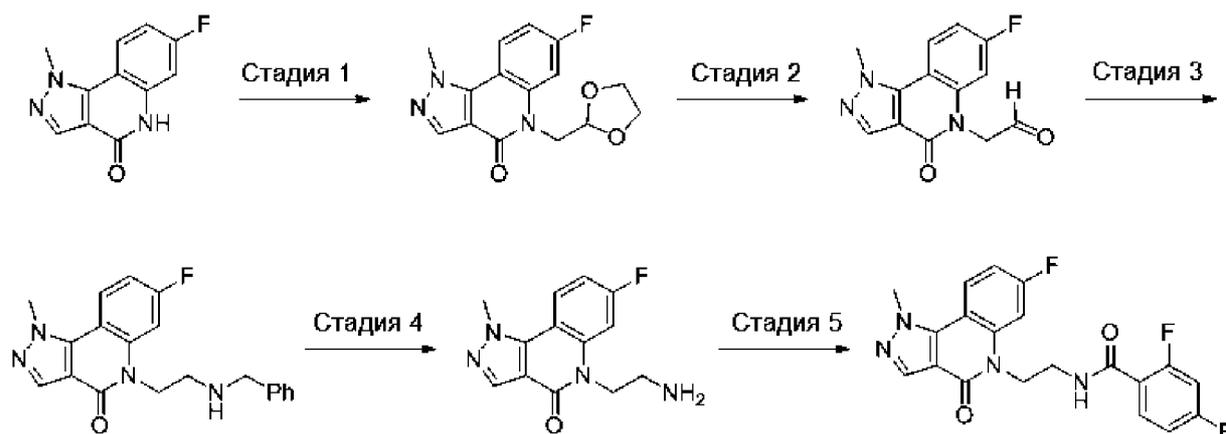
- 25 Указанным способом получали:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
15-1		Tr(МЕТ- uHPLC-AB- 101) = 2,34 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 382,1, 97%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 8,85 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,40 - 7,97 (м, 2H), 7,82 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 7,29 - 7,11 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 3,9, 2,8 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,62 - 3,44 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) -115,39.

Способ 16

Схема способа 16



Пример 16-1

5 Пример 16-1:

Стадия 1: 5-(1,3-Диоксолан-2-илметил)-7-фтор-1-метилпиразоло[4,3-с]хинолин-4-он

7-Фтор-1-метил-5Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-он (полученный способо 9, 500 мг, 2,30 ммоль) и K₂CO₃ (445 мг, 3,22 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл) и добавляли 2-(бромметил)-1,3-диоксолан (436 мг, 2,53 ммоль). Нагревали реакционную смесь при 60 °С в течение 24 часов. Добавляли K₂CO₃ (445 мг, 3,22 ммоль) и 2-(бромметил)-1,3-диоксолан (436 мг, 2,53 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60 °С еще 3 дня. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разделяли между ДХМ (50 мл) и водой (50 мл). Отделяли органическую фазу, (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. После дополнительной очистки колоночной хроматографией (диоксид кремния, смеси EtOAc-гептан) получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 12,4, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 5,13 (т, J = 4,5 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,05 - 3,90 (м, 2H), 3,86 - 3,76 (м, 2H). Tr(МЕТСR1410) = 1,01 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 304,0, 100%.

Стадия 2: 2-(7-Фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)ацетальдегид

5-(1,3-Диоксолан-2-илметил)-7-фтор-1-метилпиразоло[4,3-с]хинолин-4-он (140 мг, 0,462 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и добавляли 2 М хлороводород (2,3 мл, 4,62 ммоль). Нагревали смесь до 60 °С в течение ночи. Удаляли растворитель в вакууме и разделяли остаток между ДХМ и водой.

- 5 Сушили органическую фазу (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,72 (с, 1H), 8,35 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,16 – 8,08 (м, 1H), 7,48 (дд, J = 12,1, 2,4 Гц, 1H), 7,29 – 7,24 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,38 (с, 3H).

Стадия 3: 5-[2-(Бензиламино)этил]-7-фтор-1-метилпиразоло[4,3-с]хинолин-4-он

10 Раствор 2-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)ацетальдегида (120 мг, 0,463 ммоль) и 1-фенилметанамина (55 мг, 0,509 ммоль) в ДХМ (4 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,11 мл) и перемешивали в течение 1 часа, затем по частям добавляли STAB (157 мг, 0,741 ммоль) и перемешивали еще 4 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разделяли остаток между ДХМ и водой. Сушили органический слой (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. После дополнительной очистки на картридже SCX получали

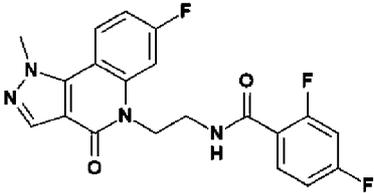
15 указанное в заголовке соединение. Тг(МЕТСР1410) = 0.89 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 351,4, 93%.

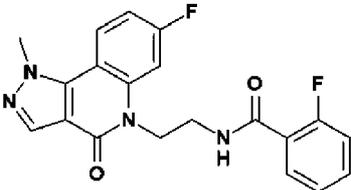
Стадия 4: 5-(2-Аминоэтил)-7-фтор-1-метилпиразоло[4,3-с]хинолин-4-он

20 5-[2-(Бензиламино)этил]-7-фтор-1-метилпиразоло[4,3-с]хинолин-4-он (90 мг, 0,257 ммоль) растворяли в этаноле (9 мл) и добавляли палладий на углеводе (10%, 27 мг, 0,0257 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере газообразного H₂ при комнатной температуре в течение 4 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Тг(МЕТСР1410) = 0,71 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 260,8, 93%.

Стадия 5: Осуществляли так, как описано для способа 14, стадия 4

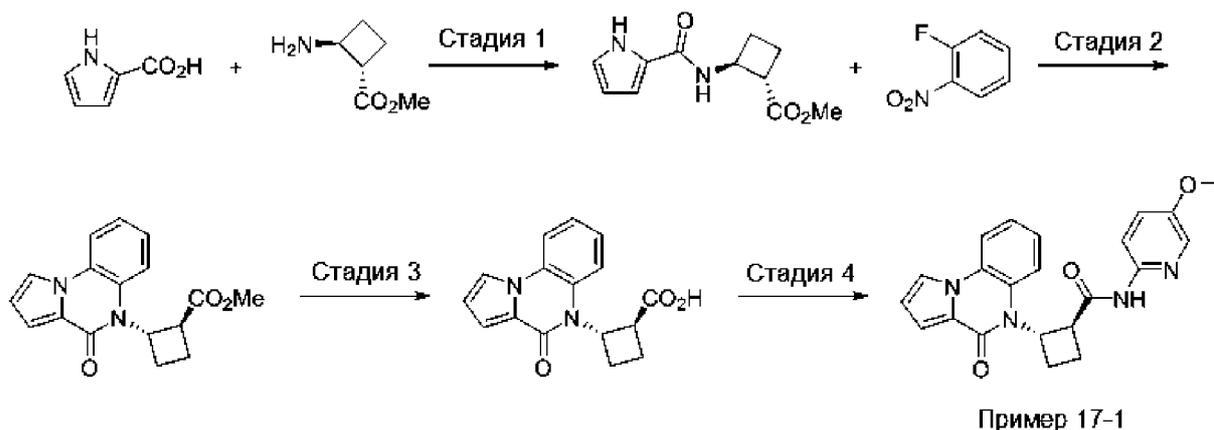
Указанным способом получали:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
16-1		Тг(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,74 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 401,2, 96%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 8,70 - 8,52 (м, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 12,4, 2,4 Гц, 1H), 7,76 - 7,59 (м, 1H), 7,41 - 7,30 (м, 1H), 7,31 - 7,20 (м, 1H), 7,22 - 7,10 (м, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,64 - 3,48 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) -106,21 (д, J = 9,7 Гц), -108,76, -109,19 (д, J = 9,7 Гц).

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
16-2		Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,61 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 383,2, 97%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 8,72 - 8,53 (м, 1H), 8,33 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 12,4, 2,4 Гц, 1H), 7,63 - 7,56 (м, 1H), 7,56 - 7,47 (м, 1H), 7,46 - 6,86 (м, 3H), 4,43 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,75 - 3,48 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) - 108,32, -113,64.

Способ 17

Схема способа 17



5 Пример 17-1:

Стадии 1-2: Осуществляли так, как описано для способа 14, стадии 1-2

Стадии 3-4: Осуществляли так, как описано для способа 2, стадии 4-5

Указанным способом получали:

(1*SR*,2*SR*)-N-(5-Метоксипиридин-2-ил)-2-{4-оксо-4*H*,5*H*-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид

10

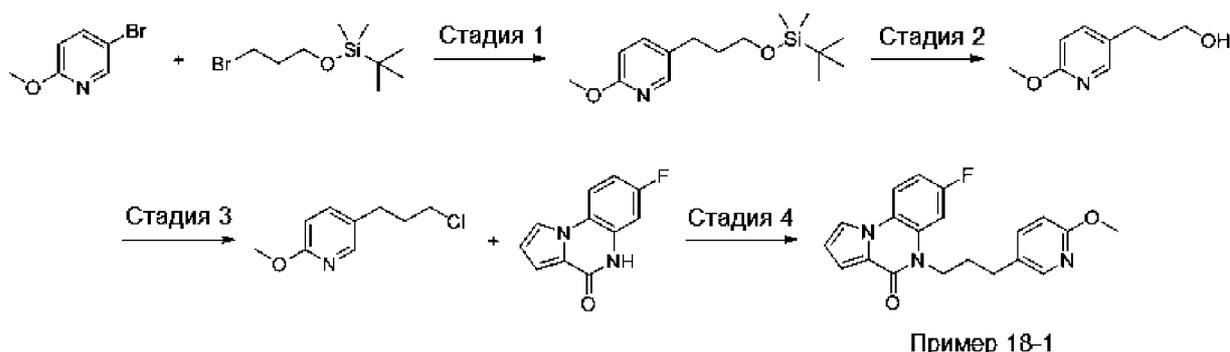
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,32 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,12 - 8,03 (м, 2H), 7,98 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,31 (м, 2H), 7,32 - 7,18 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 3,8, 1,5 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 5,50 - 5,08 (м, 1H), 4,81 - 4,31 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,82 - 2,68 (м, 1H), 2,43 - 2,27 (м, 1H), 2,30 - 2,08 (м, 1H), 2,02 - 1,82 (м, 1H). Tr(МЕТ-uHPLC-AB-101) =

15

3,02 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 389,2, 100%.

Способ 18

Схема способа 18



Пример 18-1:

- 5 **Стадия 1: *трет*-Бутил-[3-(6-метокси-3-пиридил)пропокси]диметилсилан**
Смесь 1,2-диметоксиэтана - дибромникеля (1:1) (40 мг, 0,13 ммоль), 4,4'-диметокси-2,2'-
бипиридина (28 мг, 0,13 ммоль) и иодида натрия (155 мг, 1,03 ммоль) в ДМА (5 мл) дегазировали
с помощью N₂, обрабатывая ультразвуком, в течение 5 минут. Переносили раствор во флакон
Electrasup объемом 10 мл, оснащенный сетчатым стеклоуглеродистым (RVC) катодом и цинковым
10 анодом. Добавляли 5-бром-2-метоксипиридин (240 мг, 1,28 ммоль), затем 3-бромпропокси-трет-
бутилдиметилсилан (438 мг, 1,66 ммоль). Через раствор пропускали постоянный ток 10 мМ в
течение 20 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (40 мл) и промывали водой (50 мл).
Водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (2 x 40 мл). Объединенные
органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и
15 концентрировали. Неочищенный продукт адсорбировали на диоксид кремния и очищали
колоночной хроматографией (диоксид кремния, 0-20% EtOAc в гептане) с получением указанного
в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,5,
2,5 Гц, 1H), 6,71 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,60 – 3,48 (м, 2H), 2,60 – 2,49 (м, 2H), 1,81 – 1,63
(м, 2H), 0,85 (с, 9H), -0,01 (с, 6H). Tr(METCR1410) = 1,55 мин, (ИЭР⁺) [M+H]⁺ 282, 92%.
- 20 **Стадия 2: 3-(6-Метокси-3-пиридил)пропан-1-ол**
4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,77 мл, 3,06 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-
[3-(6-метокси-3-пиридил)пропокси]диметилсилана (224 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) и
перемешивали при комнатной температуре. Разбавляли реакционную смесь насыщенным водным
раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои
25 промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали.
Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 10-100% EtOAc
в гептане) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ
7,99 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, *J* = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,68 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,68 (т, *J* =
5,8 Гц, 2H), 2,70 – 2,57 (м, 2H), 1,96 – 1,73 (м, 2H), 1,35 (с, 1H). Tr(METCR1410) = 0,67 мин, (ИЭР⁺)
30 [M+H]⁺ 168, 100%.
- Стадия 3: 5-(3-Хлорпропил)-2-метоксипиридин**

Тионилхлорид (68 мкл, 0,957 ммоль) добавляли к раствору 3-(6-метокси-3-пиридил)пропан-1-ола (20 мг, 0,120 ммоль) в ДХМ (1 мл), охлажденному до 0 °С. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры на 6 часов. Концентрировали реакционную смесь с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без

5

Стадия 4: 7-Фтор-5-[3-(6-метокси-3-пиридил)пропил]пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он

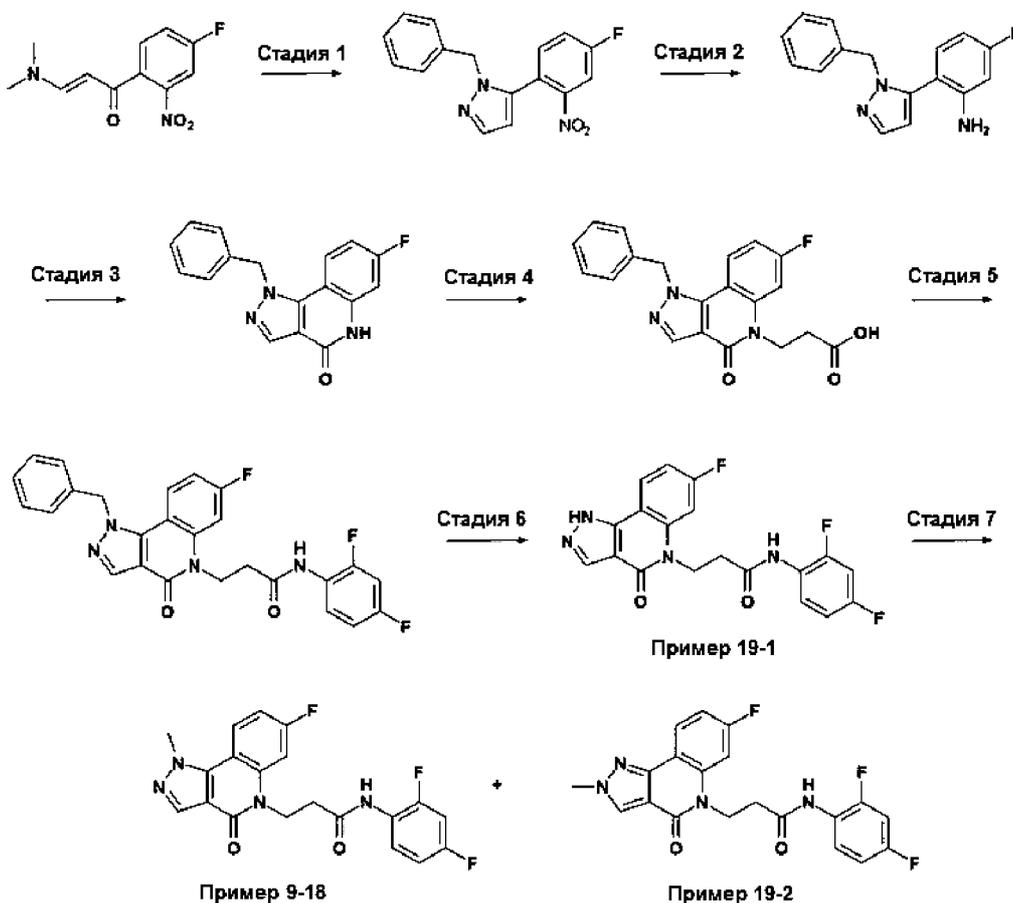
7-Фтор-5Н-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он (12 мг, 0,059 ммоль), K₂CO₃ (33 мг, 0,237 ммоль) и иодид калия (39 мг, 0,237 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и добавляли 5-(3-хлорпропил)-2-метоксипиридин (22 мг, 0,119 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение

10 ночи. Разделяли реакционную смесь между ДХМ и водой и экстрагировали через фазовый разделитель Telos. Еще два раза экстрагировали водный слой и концентрировали объединенные органические слои. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,22 – 8,10 (м, 2H), 8,02 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J* = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 11,2, 2,6 Гц, 1H), 7,21 – 7,10

15 (м, 1H), 7,03 (дд, *J* = 3,9, 1,4 Гц, 1H), 6,71 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,68 (дд, *J* = 3,8, 2,8 Гц, 1H), 4,26 – 4,14 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,66 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,89 (ш, *J* = 7,7 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -104,51 – -121,69 (м). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,24 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 352,1, 100%.

Способ 19

20 **Схема способа 19**



Примеры 19-1 и 19-2:

Стадии 1-5: Осуществляли так, как описано для способа 9, стадии 2-6

Стадия 6: *N*-(2,4-Дифторфенил)-3-(7-фтор-4-оксо-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропанамид

5 Формиат аммония (89 мг, 1,44 ммоль) и гидроксид палладия (II) (20%, 26 мг, 0,0374 ммоль) добавляли к раствору 3-(1-бензил-7-фтор-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)-*N*-(2,4-дифторфенил)пропанамид (137 мг, 0,288 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл). Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 2 часов в закрытой пробирке. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры, разбавляли MeOH (130 мл), фильтровали через целит

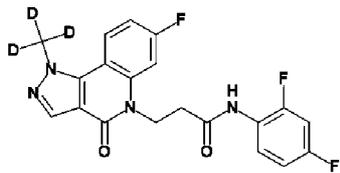
10 и концентрировали в вакууме. Растирали остаток в минимальном объеме MeOH с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,15 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,87 - 8,03 (м, 2H), 7,79 (м, 1H), 7,69 - 7,46 (м, 1H), 7,38 - 7,12 (м, 2H), 7,06 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,54 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,76 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -108,47 (с), -114,82 (д, *J* = 5,0 Гц), -119,55 (д, *J* = 5,1 Гц). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,59 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 387,1, 99%.

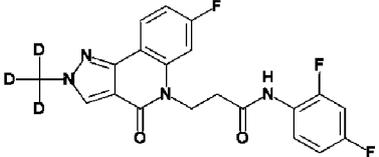
15 **Стадия 7:** *N*-(2,4-Дифторфенил)-3-(7-фтор-2-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропанамид

Раствор иодметана (2,4 мкл, 0,039 ммоль) в безводном ДМСО (0,5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси *N*-(2,4-дифторфенил)-3-(7-фтор-4-оксо-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропанамид (5,0 мг, 0,013 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,3 мг, 0,020 ммоль) в безводном ДМСО (0,5 мл).

20 Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Концентрировали реакционную смесь и очищали препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением каждого из региомерных соединений, указанных в заголовке. Пример 19-2: ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,91 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,13 (дд, *J* = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,79 (тд, *J* = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J* = 12,3, 2,2 Гц, 1H), 7,29 (ддд, *J* = 11,6, 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,16 (тд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,11 - 6,97 (м, 1H), 4,52 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 2,76 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -110,01 (с), -114,84 (д, *J* = 5,0 Гц), -119,49 (д, *J* = 5,1 Гц). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,85 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 401,2, 100%. Характеристические данные для примера 9-18 представлены ранее.

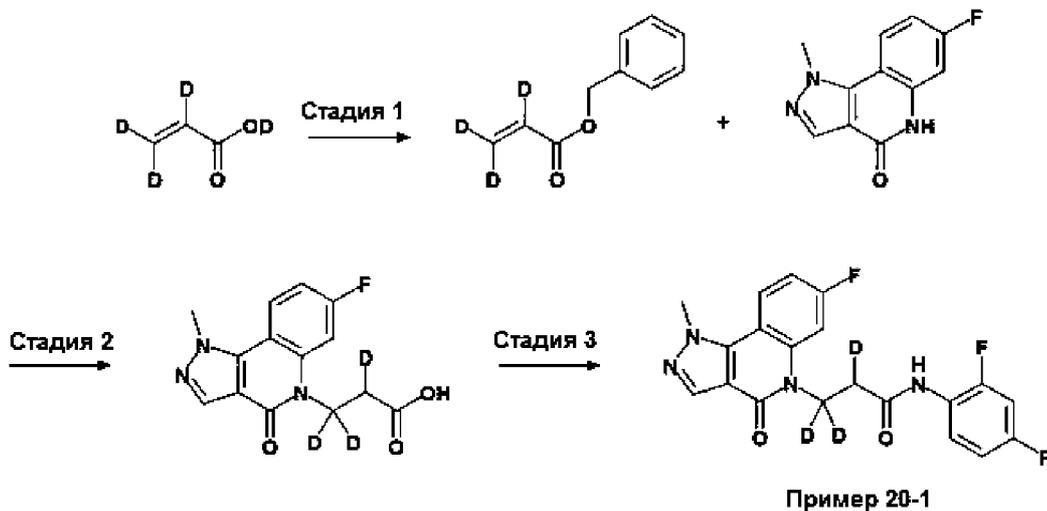
Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
19-3		Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,82 мин, <i>m/z</i> (ИЭР ⁺)(M+H) ⁺ 404,2, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,95 (с, 1H), 8,52 (с, 1H, формиатная соль), 8,38 - 8,29 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,86 - 7,74 (м, 1H), 7,65 (дд, <i>J</i> = 12,2, 2,3 Гц, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,12 - 7,01 (м, 1H), 4,57 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,76 (т, <i>J</i>

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
			= 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -108,69, -114,86 (д, J = 5,1 Гц), -119,44 (д, J = 5,1 Гц).
19-4		Tr(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,84 мин, m/z (ИЭР ⁺)(M+H) ⁺ 404,2, 99%	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,90 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,53 (с, 1H, формиатная соль), 8,18 - 8,09 (м, 1H), 7,86 - 7,74 (м, 1H), 7,53 (дд, J = 12,3, 2,1 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 11,7, 9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,20 - 7,11 (м, 1H), 7,11 - 7,00 (м, 1H), 4,52 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 7,4 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -110,04, -114,88 (д, J = 5,1 Гц), -119,51 (д, J = 5,0 Гц).

Способ 20

Схема способа 20



5 Пример 20-1:

Стадия 1: Бензил-2,3,3-тридейтерпро-2-еноат

К₂СО₃ (999 мг, 7,23 ммоль) добавляли к раствору акриловой кислоты-*d*₄ (500 мг, 6,57 ммоль) в ДМФА (5 мл). По каплям добавляли бензилбромид (0,78 мл, 6,57 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (10 мл) и промывали водой (3 x 2 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в

заголовке соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,41 – 7,30 (м, 5H), 5,19 (с, 2H). Т_г(МЕТСR1704) = 0,87 мин, m/z (ИЭР)⁺ массовый ион не наблюдается, 95%.

Стадия 2: 2,3,3-Тридейтерио-3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановая кислота

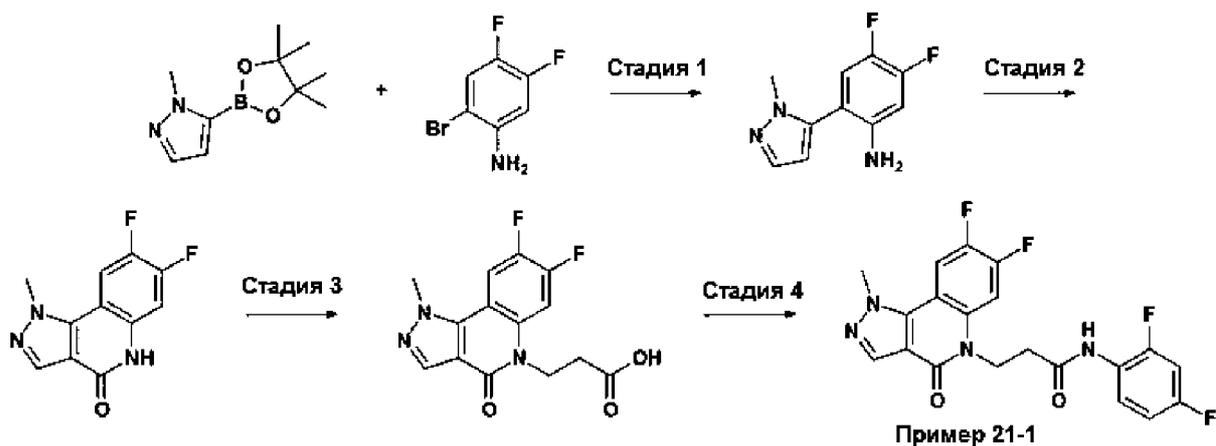
- 5 7-Фтор-1-метил-5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-он (100 мг, 0,460 ммоль). 2 М гидроксид натрия (0,23 мл, 0,460 ммоль), бензил-2,3,3-тридейтериопрорп-2-еноат (114 мг, 0,691 ммоль), бромид тетрабутиламмония (74 мг, 0,230 ммоль) и ТГФ (5 мл) объединяли в пробирке для работы под давлением и перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органическую фазу концентрировали в вакууме. К остатку добавляли K₂CO₃ (64 мг, 0,460 ммоль), ТГФ (2 мл) и метанол (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали в вакууме. Подкисляли остаток до pH 3 с помощью 1 М HCl и собирали полученный осадок, и сушили вакуумным фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения. Экстрагировали фильтрат смесью хлороформ:ИПС (3:1, 3x 5 мл). Сушили объединенные органические слои на картридже сепаратора и концентрировали в вакууме с первоначальным осадком с получением указанного в заголовке соединения. Т_г(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 3,00 мин, m/z (ИЭР⁺)(M+H)⁺ 293,1, 17%.

Стадия 3: (N-(2,4-Дифторфенил)-3-{7-фтор-1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил})-(2,3,3-2H3)пропанамид

- 20 Раствор 2,3,3-тридейтерио-3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановой кислоты (17%, 140 мг, 0,07 ммоль), 2,4-дифторанилина (10 мг, 0,08 ммоль) и EDC.HCl (21 мг, 0,11 ммоль) в пиридине (3 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Удаляли растворители в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией. Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и дополнительно очищали остаток растиранием с этанолом с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,86 - 7,76 (м, 1H), 7,65 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,23 (м, 2H), 7,11 - 7,02 (м, 1H), 4,36 (с, 3H), 2,73 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (471 МГц, ДМСО- d_6) δ -108,57 - -108,87 (м), -114,85 (ддд, J = 14,3, 8,6, 6,0 Гц), -119,60 (тд, J = 9,8, 5,5 Гц). Т_г(МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,82 мин, m/z (ИЭР⁺)(M+H)⁺ 404,2, 87%.

Способ 21

- 30 **Схема способа 21**



Пример 21-1:

Стадия 1: 4,5-Дифтор-2-(2-метилпиразол-3-ил)анилин

5 Реакцию проводили в 2 x 250 мг партиях в отдельных реакционных пробирках. Реакции проводили параллельно и в одинаковых условиях, описанных ниже. После завершения реакций объединяли смеси и очищали их вместе. Растворяли 2-бром-4,5-дифторанилин (0,30 мл, 2,40 ммоль) в 1,4-диоксане (22,838 мл) и воде (2,2838 мл) и добавляли 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (750 мг, 3,61 ммоль). Дегазировали смесь в течение 5 минут, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (278 мг, 0,240 ммоль). Нагревали реакционную смесь в 10 закрытой пробирке при 85 °C в течение 18 часов. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и затем концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. После очистки колоночной флэш-хроматографией получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 11,3, 9,1 Гц, 1H), 6,71 (дд, J = 13,2, 7,5 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,63 (с, 3H). Tr(METCR1410) = 0,72 мин, m/z (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 210,1, 87%.

Стадия 2: Осуществляли так, как описано для способа 9, стадия 4

Стадия 3: 3-(7,8-Дифтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановая кислота

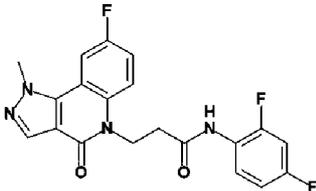
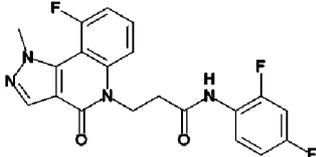
7,8-Дифтор-1-метил-5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-он (276 мг, 1,17 ммоль), бромид тетрабутиламмония (189 мг, 0,59 ммоль), этилакрилат (0,25 мл, 2,35 ммоль) и K₂CO₃ (162 мг, 1,17 ммоль) объединяли в ТГФ (2 мл) и нагревали реакционную смесь до 80 °C в течение 4 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры и добавляли дополнительное количество ТГФ (2 мл), затем 2 M NaOH (0,59 мл, 1,17 ммоль). Энергично перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов при комнатной температуре. Удаляли летучие вещества в вакууме и подкисляли водную фазу с помощью 1 M HCl. Полученный осадок отфильтровывали с 25 получением указанного в заголовке соединения. Tr(METCR1410) = 0,62 мин, m/z (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 308,1, 68%.

Стадия 4: (3-{7,8-Дифтор-1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил}-N-(2,4-дифторфенил)пропанамид

3-(7,8-Дифтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановую кислоту (357 мг, 1,16 ммоль), 2,4-дифторанилин (0,12 мл, 1,16 ммоль) и DIPEA (0,61 мл, 3,49 ммоль) объединяли в 30

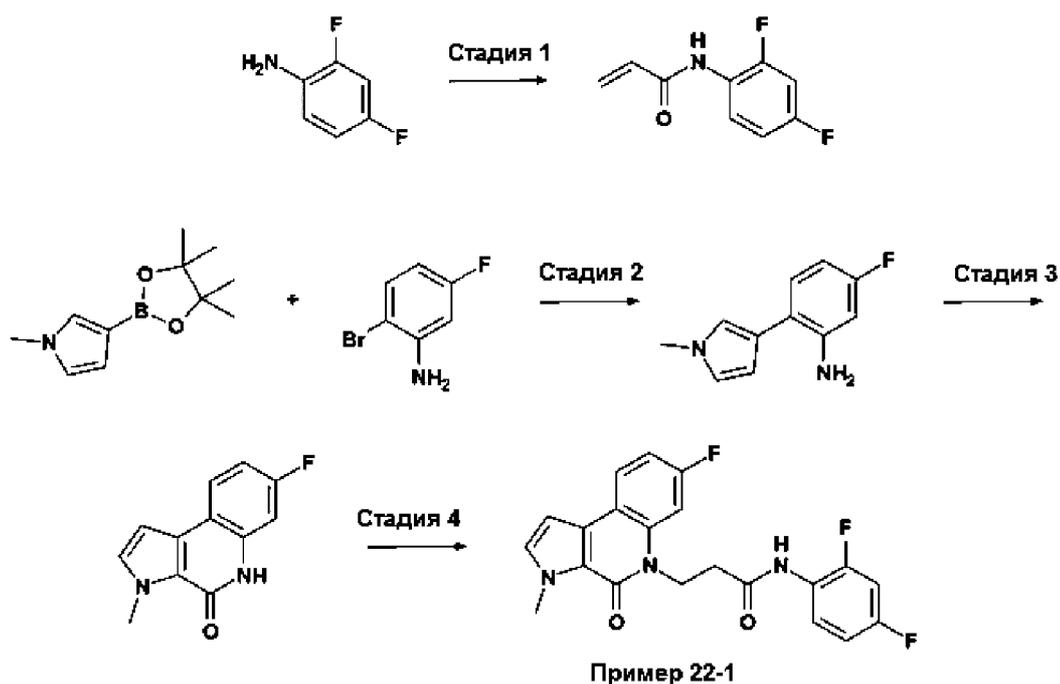
ДМФА (17,62 мл) и добавляли ТЗР (50% в EtOAc) (0,85 мл, 1,74 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество 2,4-дифторанилина (0,12 мл, 1,16 ммоль), DIPEA (0,61 мл, 3,49 ммоль) и 3-(7,8-дифтор-1-метил-4-оксопирозоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановой кислоты (357 мг, 1,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 3 часа. Добавляли воду и отфильтровывали твердое вещество, выпавшее в осадок. Промывали осадок водой, EtOAc и EtOH. После очистки методом препаративной ВЭЖХ в основных условиях получали указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,84 (с, 1H), 8,29 (дд, J = 11,4, 8,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 13,6, 7,2 Гц, 1H), 7,80 (тд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 1H), 7,11 - 7,01 (м, 1H), 4,57 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,37 (с, 3H), 2,76 (т, J = 7,4 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -112,17 - -116,63 (м), -117,81 - -121,79 (м), -133,63 (ддд, J = 22,5, 13,6, 8,6 Гц), -144,95 (ддд, J = 24,1, 11,3, 7,2 Гц). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,95 мин, m/z (ИЭР $^+$)(M+H) $^+$ 419,2, 98%.

Указанным способом получали также:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
21-2		Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,80 мин, m/z (ИЭР $^+$)(M+H) $^+$ 401,2, 100%	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,05 (дд, J = 9,6, 2,9 Гц, 1H), 7,78 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 2H), 7,55 (тд, J = 9,4, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (ддд, J = 11,7, 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,09 - 6,99 (м, 1H), 4,62 - 4,53 (м, 2H), 4,37 (с, 3H), 2,79 - 2,70 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -114,79 (д, J = 5,1 Гц), -119,48 (д, J = 5,1 Гц), -120,37.
21-3		Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,92 мин, m/z (ИЭР $^+$)(M+H) $^+$ 401,2, 100%	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,87 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,85 - 7,76 (м, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,60 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,11 - 7,01 (м, 1H), 4,67 - 4,55 (м, 2H), 4,30 (д, J = 11,6 Гц, 3H), 2,82 - 2,72 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -104,81, -114,78 (д, J = 5,1 Гц), -119,50 (д, J = 5,1 Гц).

Способ 22

Схема способа 22



Пример 22-1:

5 **Стадия 1: N-(2,4-Дифторфенил)проп-2-енамид**

К₂СО₃ (4,28 мг, 31,0 ммоль) добавляли к раствору 2,4-дифторанилина (1 г, 7,75 ммоль) в ацетоне (30 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. По каплям добавили акрилоилхлорид (1,9 мл, 23,2 ммоль) в течение 5 минут. Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества. Растирали твердое
 10 вещество с гептаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,95 (с, 1H), 7,97 – 7,88 (м, 1H), 7,33 (дд, J = 11,6, 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,12 – 7,03 (м, 1H), 6,57 (дд, J = 17,0, 10,2 Гц, 1H), 6,27 (дд, J = 17,0, 1,9 Гц, 1H), 5,78 (дд, J = 10,2, 1,9 Гц, 1H). Tr(METCR1704) = 0,63 мин, m/z (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 184,0, 99%.

Стадия 2: Осуществляли так, как описано для способа 21, стадия 1

15 **Стадия 3:** Осуществляли так, как описано для способа 9, стадия 4

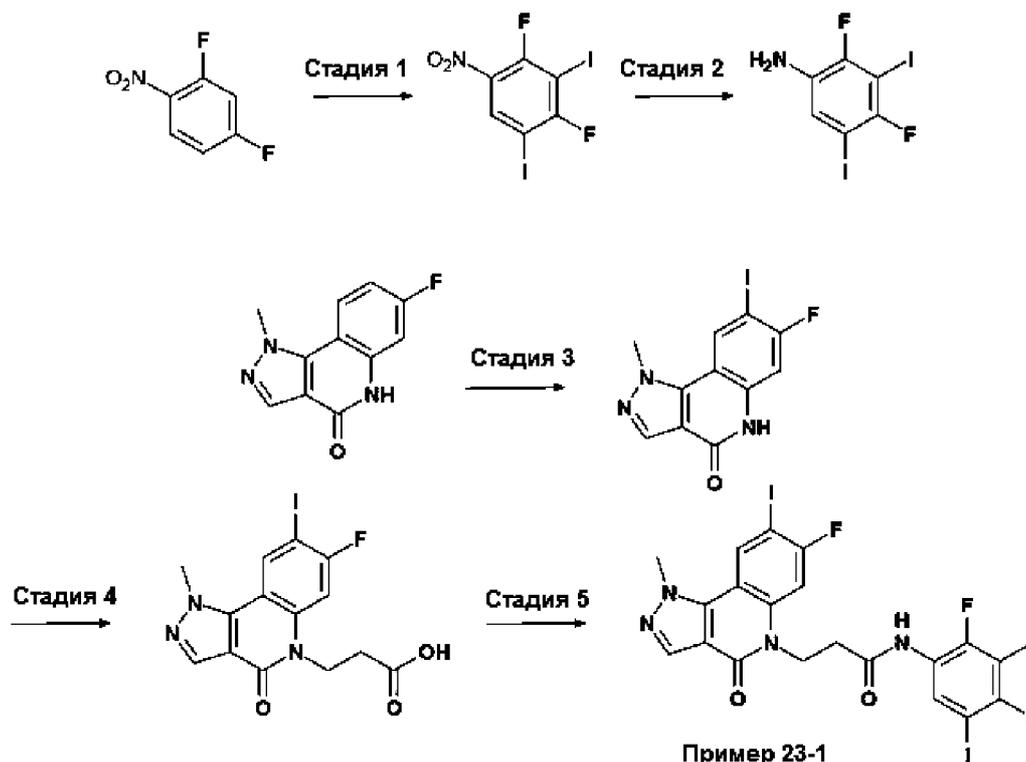
Стадия 4: N-(2,4-Дифторфенил)-3-{7-фтор-3-метил-4-оксо-3H,4H,5H-пирроло[2,3-с]хинолин-5-ил}пропанамида

7-Фтор-3-метил-5H-пирроло[2,3-с]хинолин-4-он (50 мг, 0,231 ммоль), К₂СО₃ (45 мг, 0,324 ммоль) и N-(2,4-дифторфенил)проп-2-енамид (0,10 мл, 0,463 ммоль) объединяли в ДМФА (1 мл) в
 20 пробирке для работы под давлением и нагревали реакционную смесь до 80 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли ДМСО (1,5 мл) и очищали смесь препаративной ВЭЖХ при высоком значении рН. Полученный остаток суспендировали в метаноле (3 мл), нагревали и обрабатывали ультразвуком до почти полного растворения, затем охлаждали до 4 °С в течение 1,5 часа и фильтровали. Собранное твердое вещество сушили в печи
 25 с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (с, 1H),

8,04 (дд, J = 8,7, 6,5 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 12,3, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J = 11,7, 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,13 (ддд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 - 7,03 (м, 1H), 6,84 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,63 - 4,45 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,82 - 2,71 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -113,55, -114,84, -119,54. Т_г(МЕТ-иНПЛС-АВ-101) = 3,46 мин, m/z (ИЭР⁺)(M+H)⁺ 400, 100%.

Способ 23

Схема способа 23



Пример 23-1:

10 Стадия 1: 2,4-Дифтор-1,3-диiod-5-нитробензол

Периодную кислоту (312 мг, 1,37 ммоль) добавляли к концентрированной серной кислоте (10 мл, 1,37 ммоль) и охлаждали смесь до 0 °С, затем медленно добавляли иодид дкалия (681 мг, 4,10 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут по каплям добавляли 2,4-дифтор-1-нитробензол (0,15 мл, 1,37 ммоль) и перемешивали раствор при 0 °С в течение 30 минут.

15 Нагревали реакционную смесь до 50 °С и перемешивали в течение 2 часов. Оставляли реакционную смесь остывать и затем выливали на лед (50 мл), и экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические слои промывали раствором тиосульфата натрия (10%), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,64 (дд, J = 8,3, 6,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -62,38 (дд, J = 10,1, 6,0 Гц), -94,13 (д, J = 1,8 Гц).

Стадия 2: 2,4-Дифтор-3,5-диiodанилин

2,4-Дифтор-1,3-диод-5-нитробензол (200 мг, 0,487 ммоль) добавляли к раствору железа (109 мг, 1,95 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 1 часа. Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуре, фильтровали и промывали этанолом. Концентрировали фильтрат в вакууме и разделяли остаток между ДХМ и 1 М водным раствором Na₂CO₃. Сушили органическую фазу (на гидрофобной фритте) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,19 (дд, J = 9,5, 6,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H). Tr(METCR1410) = 1,25 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 381,7, 95%.

Стадия 3: 7-Фтор-8-иод-1-метил-5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-он

7-Фтор-1-метил-5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-он (250 мг, 1,15 ммоль), *N*-иодсукцинимид (388 мг, 1,73 ммоль) и тетрафторборат водорода (в воде) (50%, 0,72 мл, 5,76 ммоль) объединяли в ацетонитриле (20 мл) в пробирке для работы под давлением и перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Охлажденную реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл). Отфильтровывали полученный осадок, промывали 10% водным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и водой (10 мл) и сушили в течение ночи под вакуумом при 40 °С с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,47 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,27 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,35 (с, 3H). Tr(METCR1410) = 1,07 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 343,9, 94%.

Стадии 4-5: Осуществляли так, как описано для способа 21, стадии 3-4

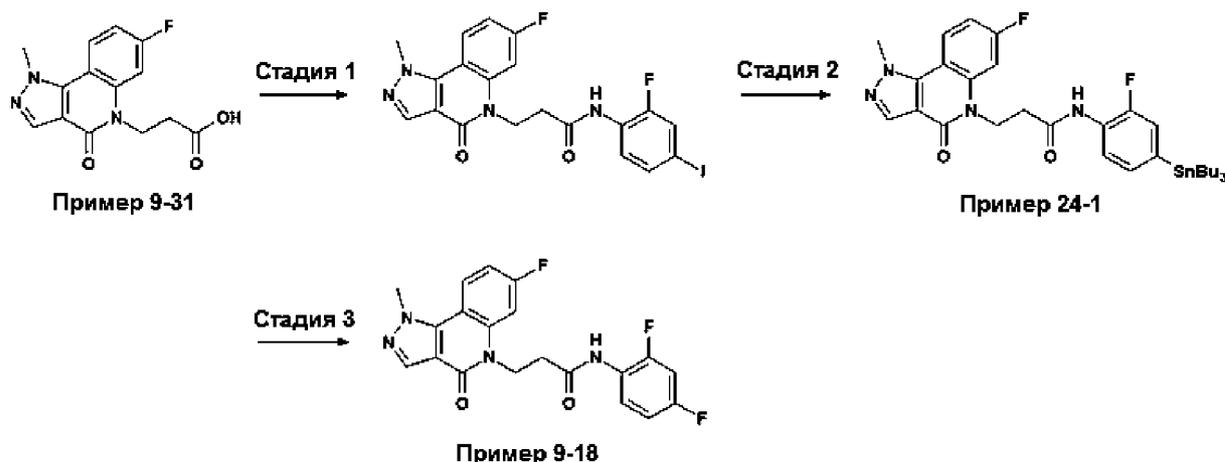
Указанным способом получали:

Пример	Структура	Данные ЖХМС	Данные ЯМР
23-1		Tr(MET- uHPLC-AB- 101) = 4,04 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 778,9, 73%.	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,98 (с, 1H), 8,52 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,30 - 8,22 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,70 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 4,55 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 4,37 (с, 3H), 2,74 (т, J = 6,9 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (471 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -78,60 - -78,95 (м), - 91,31 (дд, J = 11,0, 6,8 Гц), -101,25 (д, J = 8,0 Гц).

20

Способ 24

Схема способа 24



Пример 24-1:

5 Стадия 1: Осуществляли так, как описано для способа 9, стадия 6

Стадия 2: 3-{7-Фтор-1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил}-N-[2-фтор-4-(трибутилстаннил)фенил]пропанамид

Суспензию гексабутилдистаннана (0,60 мл, 1,18 ммоль) и N-(2-фтор-4-иодфенил)-3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропанамид (300 мг, 0,590 ммоль) в безводном
10 толуоле (30 мл) дегазировали в течение 5 минут с помощью N₂ в пробирке для работы под давлением. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (136 мг, 0,118 ммоль), закрывали флакон и перемешивали реакционную смесь при 90 °С в течение 6 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через целит (элюируя толуолом). Разделяли фильтрат, используя насыщенный солевой раствор, и экстрагировали органическую фракцию толуолом. Объединенные органические слои сушили над
15 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,83 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87 - 7,79 (м, 1H), 7,65 (дд, J = 12,3, 2,5 Гц, 1H), 7,31 - 7,11 (м, 3H), 4,57 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,78 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,62 - 1,38 (м, 6H), 1,33 - 1,24 (м, 6H), 1,16 - 0,95 (м, 6H), 0,85 (т, J = 7,3 Гц, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -
20 108,66, -125,74. T_г(METCR1503) = 4,67 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 671,2, 673,2, 96%.

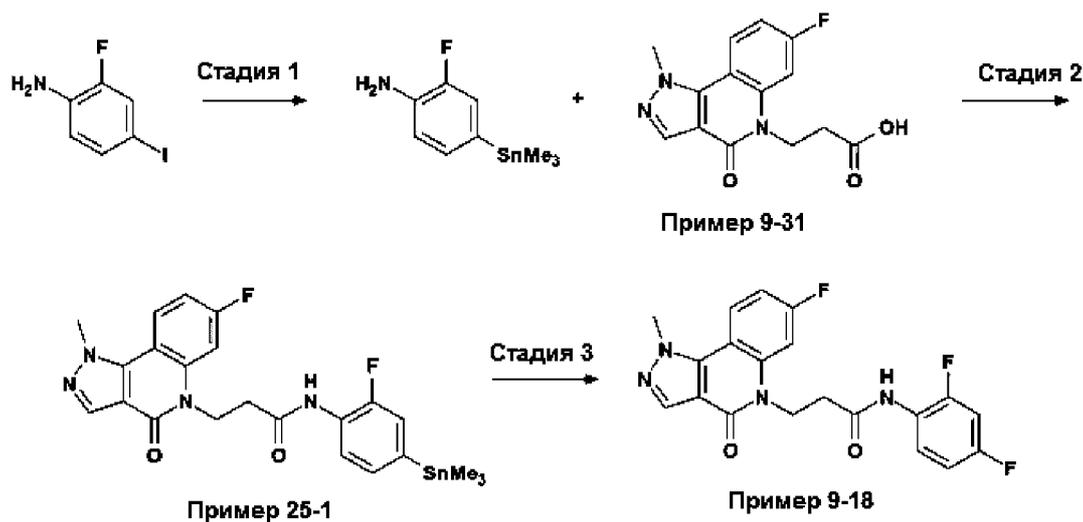
Стадия 3: N-(2,4-Дифторфенил)-3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропанамид

ДМА (3 мл) добавляли в колбу, содержащую 3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)-N-(2-фтор-4-трибутилстаннилфенил)пропанамид (10 мг, 0,015 ммоль), пиридин (0,018 мл,
25 0,223 ммоль), трифлат меди (II) (11 мг, 0,030 ммоль), 18-краун-6 (2,0 мг, 7,45 мкмоль) и фторид калия (3,5 мг, 0,060 ммоль), в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разделяли между ДХМ и водой. Экстрагировали органическую фазу, сушили (на картридже фазового разделителя) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле и метаноле для

очистки методом препаративной ВЭЖХ с кислотной фазой с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,88 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,80 (тд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 12,3, 2,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,23 (м, 2H), 7,10 – 7,02 (м, 1H), 4,57 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,76 (т, J = 7,4 Гц, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,81 мин, m/z (ИЭР $^+$)(M+H) $^+$ 401,2, 98%.

Способ 25

Схема способа 25



Пример 25-1:

10 Стадия 1: 2-Фтор-4-триметилстанниланилин

Суспензию гексаметилдистаннана (8,29 г, 25,3 ммоль) и 2-фтор-4-иоданилина (3,00 г, 12,7 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (75 мл) дегазировали в течение 5 минут с помощью N_2 . Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (731 мг, 0,63 ммоль) в атмосфере азота. Затем перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 20 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтровали и добавляли ДХМ (25 мл) к фильтрату, который затем концентрировали на диоксиде кремния в вакууме. После очистки колоночной флэш-хроматографией и концентрирования фракций под потоком азота получали указанное в заголовке соединение. Tr(METCR1906) = 0,92 мин, m/z (ИЭР $^+$) [M+H] $^+$ = 274,0, 275,9, 463,0, 89%.

20 Стадия 2: 3-(7-Фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)-N-(2-фтор-4-триметилстаннилфенил)пропанамид

Раствор 3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановой кислоты (300 мг, 1,04 ммоль), 2-фтор-4-триметилстанниланилина (341 мг, 1,24 ммоль) и EDC.HCl (298 мг, 1,56 ммоль) в пиридине (9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Удаляли растворители в вакууме и добавляли ДХМ и воду. Отделяли органическую фазу, сушили (на гидрофобной фритте) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,83 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 – 7,79 (м, 1H), 7,66 (дд, J = 12,2, 2,5 Гц, 1H), 7,39 – 7,15 (м, 3H), 4,57 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,78 (т, J = 7,5 Гц, 2H),

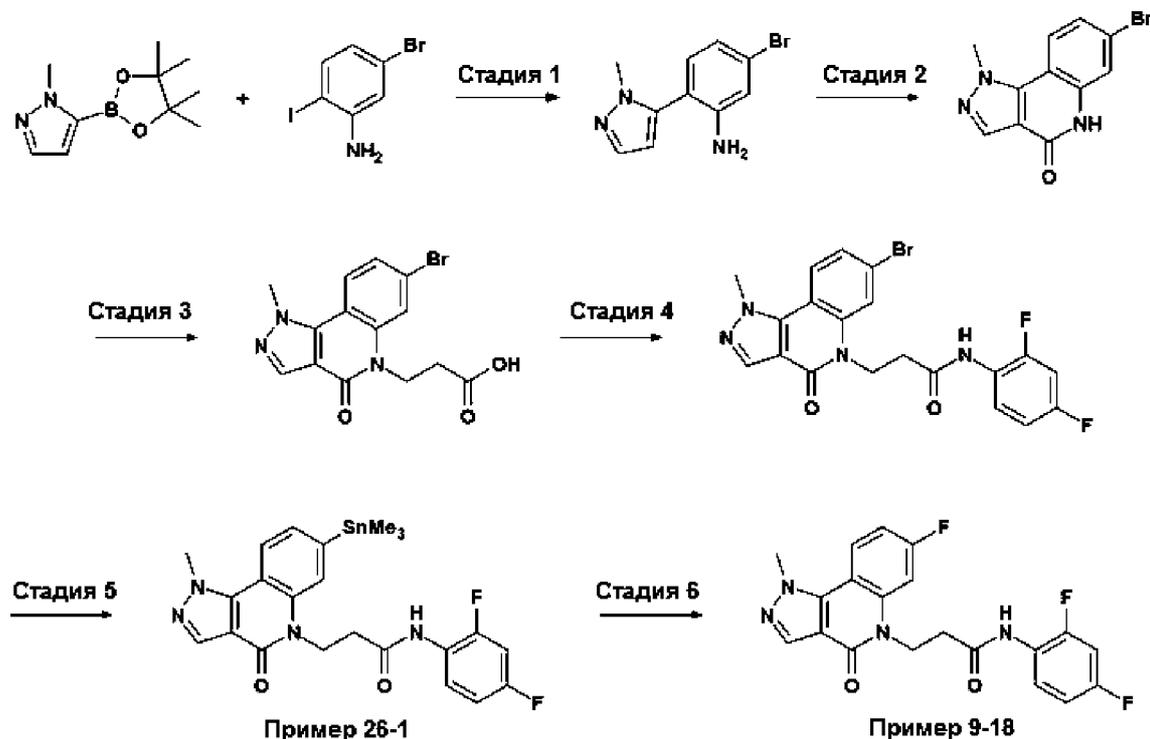
0,27 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -108,67, -125,92. Tr(MET-CR-AB106) = 3,68 мин, m/z (ИЭР) $^+$ [M+H] $^+$ = 545,0, 546,9, 97%.

Стадия 3: N-(2,4-Дифторфенил)-3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропанамид

5 ДМА (5 мл) добавляли в колбу, содержащую 3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)-N-(2-фтор-4-триметилстаннилфенил)пропанамид (20 мг, 0,032 ммоль), пиридин (0,039 мл, 0,484 ммоль), трифлат меди (II) (23 мг, 0,065 ммоль), 18-краун-6 (4,3 мг, 0,016 ммоль) и фторид калия (7,5 мг, 0,129 ммоль), в атмосфере азота и перемешивали содержимое колбы при 100 °С в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разделяли между ДХМ и
10 водой. Экстрагировали органическую фазу, промывали водой (x3), сушили (на картридже фазового разделителя) и концентрировали в вакууме. Реакцию повторяли в масштабе 60 мг и объединяли неочищенные остатки, и растворяли в ацетонитриле и метаноле для очистки методом препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 8,9, 6,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,89 – 7,76 (м, 1H), 7,65 (дд, J = 12,2, 2,3 Гц, 1H), 7,37 – 7,22 (м, 2H), 7,11 – 7,02 (м, 1H), 4,65 – 4,52 (м, 2H), 4,36
15 (с, 3H), 2,82 – 2,70 (м, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,84 мин, m/z (ИЭР) $^+$ [M+H] $^+$ = 401,1, 95%.

Способ 26

Схема способа 26



20 **Пример 26-1:**

Стадия 1: 5-Бром-2-(2-метилпиразол-3-ил)анилин

Разделяли на 8 флаконов для работы под давлением: 5-Бром-2-йоданилин (5,00 г, 16,8 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (160 мл). Добавляли воду (16 мл), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксиборолан-2-ил)пиразол (5,24 г, 25,2 ммоль) и K_2CO_3 (6,96 г, 50,3 ммоль). Дегазировали флаконы с помощью N_2 в течение 5 минут, затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1,94 г, 1,68 ммоль) и затем дегазировали еще 5 минут. Перемешивали реакционную смесь при 85 °С в течение 18 часов. Охлажденные объединенные реакционные смеси разбавляли водой и экстрагировали EtOAc.

5 Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,64 (с, 3H). $T_r(METCR1704) = 0,79$ мин, m/z (ИЭР⁺) $[M+H]^+ = 252,1, 254,1, 99\%$.

10 Стадия 2: 7-Бром-1-метил-5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-он

CDI (4,01 г, 24,8 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-(2-метилпиразол-3-ил)анилина (3,12 г, 12,4 ммоль) в безводном NMP (40 мл) и перемешивали реакционную смесь при 150 °С под микроволновым излучением в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и затем перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Полученный осадок фильтровали под вакуумом,

15 промывая водой, с получением указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,50 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,64 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 4,35 (с, 3H). $T_r(METCR1704) = 0,64$ мин, m/z (ИЭР⁺) $[M+H]^+ = 278,0, 280,0, 100\%$.

Стадия 3: 3-(7-Бром-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановая кислота

20 Суспензию 7-бром-1-метил-5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-она (2,35 г, 8,45 ммоль), K_2CO_3 (1,17 г, 8,45 ммоль), бромид тетрабутиламмония (1,36 г, 4,23 ммоль) и этилакрилата (1,8 мл, 16,9 ммоль) перемешивали без растворителя при 80 °С в течение 3 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в ТГФ (25 мл), затем добавляли 2 М NaOH (13 мл, 25,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 45 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме для

25 удаления ТГФ, подкисляли до pH 2-3 с помощью 6 М водного раствора HCl и экстрагировали полученный водный раствор EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. После очистки посредством растирания с EtOAc получали указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,42 (с, 1H), 8,22 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,93 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,57 – 4,45 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,64 –

30 2,54 (м, 2H). $T_r(METCR1704) = 0,65$ мин, m/z (ИЭР⁺) $[M+H]^+ = 350,1, 352,1, 99\%$.

Стадия 4: 3-(7-Бром-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)-N-(2,4-дифторфенил)пропанамид

НАТУ (1,50 г, 3,94 ммоль), 3-(7-бром-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановую кислоту (920 мг, 2,63 ммоль), 2,4-дифторанилин (356 мг, 2,76 ммоль) и DIPEA (1,4 мл, 7,88 ммоль)

35 объединяли в ДМФА (25 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разделяли между водой и ДХМ. Отделяли органическую фракцию и снова экстрагировали водную фазу дополнительным количеством ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным

солевым раствором, сушили (на гидрофобной фритте) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растирали с EtOH с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (с, 1H), 8,22 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J = 9,1, 6,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 11,7, 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,11 – 7,01 (м, 1H), 4,59 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,76 (т, J = 7,2 Гц, 2H). Tr(METCR1704) = 0,82 мин, m/z (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 461,0, 463,0, 92%.

Стадия 5: N-(2,4-дифторфенил)-3-[1-метил-4-оксо-7-(триметилстаннил)-1H,4H,5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил]пропанамид

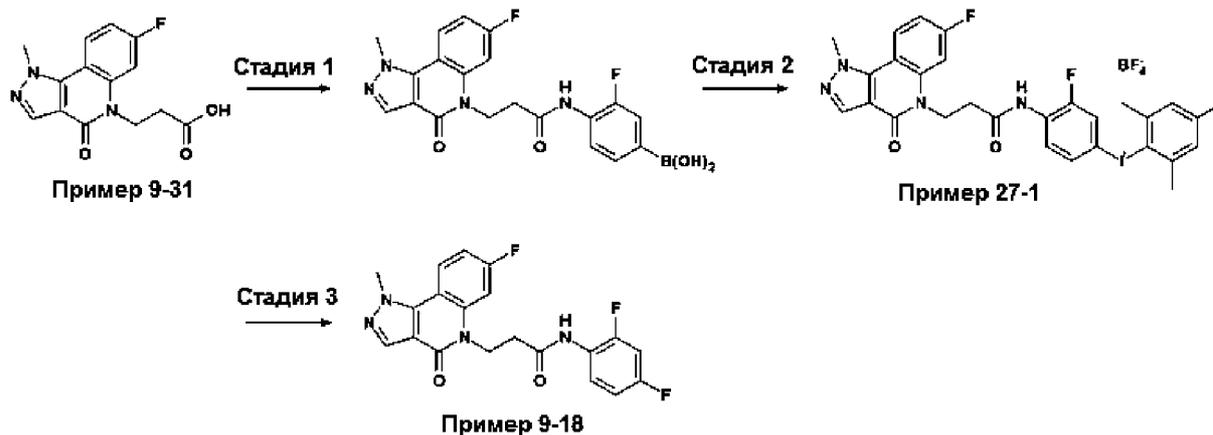
Суспензию гексаметилдистаннана (355 мг, 1,08 ммоль) и 3-(7-бром-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)-N-(2,4-дифторфенил)пропанамид (250 мг, 0,54 ммоль) в безводном толуоле (25 мл) обрабатывали ультразвуком и дегазировали с помощью N₂ в течение 5 минут в пробирке для работы под давлением, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (125 мг, 0,108 ммоль) в атмосфере азота. Закрывали реакционную емкость и перемешивали при 90 °C в течение 2,5 часа. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через целит, промывая дополнительным количеством толуола. Разделяли фильтрат, используя насыщенный солевой раствор, и отделяли органическую фракцию. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,85 (с, 1H), 8,30 – 8,19 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,84 – 7,67 (м, 2H), 7,49 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (ддд, J = 11,1, 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,06 – 7,02 (м, 1H), 4,63 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 4,37 (с, 3H), 2,77 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 0,32 (с, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -114,80 (д, J = 5,3 Гц), -119,42 (д, J = 5,3 Гц). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,88 мин, m/z (ИЭР⁺)(M+H)⁺ 545,0, 546,9, 100%.

Стадия 6: N-(2,4-Дифторфенил)-3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропанамид

ДМА (4 мл) добавляли в колбу, содержащую N-(2,4-дифторфенил)-3-(1-метил-4-оксо-7-триметилстаннилпиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропанамид (20 мг, 0,037 ммоль), пиридин (0,044 мл, 0,550 ммоль), трифлат меди (II) (27 мг, 0,074 ммоль), 18-краун-6 (4,8 мг, 0,018 ммоль) и фторид калия (8,5 мг, 0,147 ммоль), в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 1,5 часа. Продукт, наблюдаемый на кривой ЖХМС, был сравним по времени удерживания с эталонным образцом. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,82 мин, m/z (ИЭР⁺)(M+Na)⁺ 423,1, 10%.

Способ 27

Схема способа 27



Пример 27-1:

Стадия 1: [3-Фтор-4-[3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропаноиламино]фенил]бороновая кислота

5 DIPEA (1,0 мл, 5,70 ммоль) добавляли к раствору ТЗР (50% в EtOAc, 1,4 мл, 2,85 ммоль), 3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановой кислоты (550 мг, 1,90 ммоль) и 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (451 мг, 1,90 ммоль) в ДМФА (25 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растирали с водой. После очистки посредством
 10 растирания в ацетонитриле (4 мл) получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,88 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 12,2, 2,2 Гц, 1H), 7,60 – 7,50 (м, 2H), 7,27 (тд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,65 – 4,53 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,80 (т, J = 7,3 Гц, 2H). T_r(METCR1410) = 1,00 мин, (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 427,0, 77%.

Стадия 2: Тетрафторборат [3-фтор-4-[3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропаноиламино]фенил]-(2,4,6-триметилфенил)иодония

15 Раствор тонкоизмельченной [3-фтор-4-[3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропаноиламино]фенил]бороновой кислоты (77%, 154 мг, 0,361 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) в атмосфере азота обрабатывали ультразвуком до получения тонкодисперсной суспензии. Полученную суспензию охлаждали до 0 °С и добавляли диэтилэтерат трифторида бора (0,13 мл, 20 1,08 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут. Добавляли раствор иодмезитиленацетата (145 мг, 0,397 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часа. Снова обрабатывали реакционную смесь раствором иодмезитиленацетата (145 мг, 0,397 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Через 22 часа
 25 реакционную смесь снова обрабатывали раствором иодмезитиленацетата (145 мг, 0,397 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С и перемешивали еще 24 часа после обработки ультразвуком. Охлаждали реакционную смесь до 0 °С и обрабатывали диэтилэтератом трифторида бора (0,13 мл, 1,08 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли иодмезитиленацетат (145 мг, 0,397 ммоль) в ДХМ (3 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной
 30 температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный

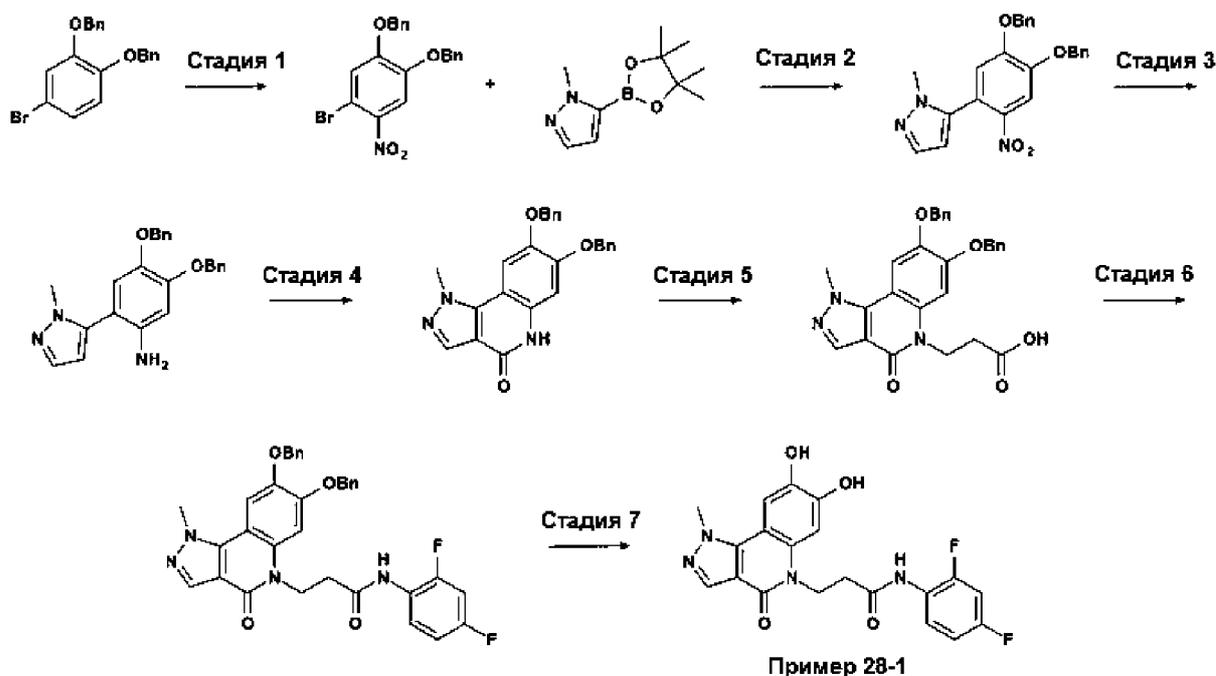
раствор NaBF₄ (50 мл). Перемешивали смесь в течение 10 минут и затем фильтровали. Отбрасывали осадок (смесь исходного материала и продукта). Разделяли слои фильтрата и экстрагировали водный слой ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в ДХМ (2 x 3 мл) с
 5 получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,16 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 9,0, 6,3 Гц, 1H), 8,17 – 8,09 (м, 2H), 8,04 (дд, J = 9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,85 – 7,75 (м, 1H), 7,63 (дд, J = 12,2, 2,4 Гц, 1H), 7,30 – 7,19 (м, 3H), 4,57 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,82 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,62 (с, 6H), 2,31 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -108,71, -119,89, -148,25, -148,31. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,00 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 627,2, 97%.

10 **Стадия 3: N-(2,4-Дифторфенил)-3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хиолин-5-ил)пропанамид**

Смесь трифлата меди (II) (2,5 мг, 7,00 мкмоль), 18-краун-6 (3,7 мг, 0,014 ммоль), тетрафторбората [3-фтор-4-[3-(7-фтор-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хиолин-5-ил)пропаноиламино]фенил]-(2,4,6-триметилфенил)иодония (5,0 мг, 7,00 мкмоль) и фторида калия (0,61 мг, 0,0105 ммоль) в
 15 безводном ДМФА (1 мл, дегазированный с помощью N₂ в течение 5 минут до реакции) в атмосфере N₂ в колбе для работы под давлением перемешивали при 85 °С в течение 30 минут. Гасили реакцию водой (1 мл) и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,81 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 401,1, 93%.

20 **Способ 28**

Схема способа 28



Пример 28-1:

Стадия 1: 1,2-Дибензилокси-4-бром-5-нитробензол

1,2-Дибензилокси-4-бромбензол (1,00 г, 2,71 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (15 мл) и нагревали смесь до 50 °С до перехода смеси в раствор. Затем оставляли раствор остывать до комнатной температуры и медленно, по каплям добавляли азотную кислоту (70%, 0,78 мл, 12,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 часов, и к
5 этому времени в осадок выпадало твердое вещество. Осторожно выливали смесь на лед и затем отфильтровывали осадок. Растворяли твердое вещество в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до щелочной реакции водной фазы. Сушили органические слои (на гидрофобной фритте) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (с, 1H), 7,45 – 7,31 (м, 10H), 7,19 (с, 1H), 5,21 (с, 2H),
10 5,18 (с, 2H). T_r(METCR1704) = 1,13 мин, m/z (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = массовый ион не наблюдается, 96%.

Стадия 2: Осуществляли так, как описано для способа 21, стадия 1

Стадия 3: 4,5-Дибензилокси-2-(2-метилпиразол-3-ил)анилин

Хлорид аммония (722 мг, 13,5 ммоль) добавляли к суспензии 5-(4,5-дибензилокси-2-нитрофенил)-
15 1-метилпиразола (676 мг, 1,63 ммоль) в смеси воды (4 мл) и этанола (6 мл), затем по частям добавляли порошкообразное железо (454 мг, 8,14 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при 70 °С в течение 75 минут, оставляли остывать и фильтровали через целит, промывая EtOAc. Промывали фильтрат насыщенным соевым раствором. Сушили органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке
20 соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 – 7,45 (м, 2H), 7,42 – 7,36 (м, 4H), 7,36 – 7,27 (м, 4H), 6,65 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,24 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,59 (с, 3H). T_r(METCR1704) = 0,94 мин, m/z (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 386,2, 94%.

Стадия 4: 7,8-Дибензилокси-1-метил-5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-он

4,5-Дибензилокси-2-(2-метилпиразол-3-ил)анилин (0,30 мл, 1,64 ммоль) растворяли в безводном
25 ДМФА (10 мл) и добавляли CDI (796 мг, 4,91 ммоль). Нагревали смесь до 120 °С под микроволновым излучением в течение 20 минут. Осторожно выливали реакционную смесь в воду. Собирали осадок фильтрованием, промывали дополнительным количеством воды с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,18 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 7,46 – 7,27 (м, 8H), 7,16 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,26 (с,
30 3H). T_r(METCR1704) = 0,88 мин, m/z (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 412,3, 74%.

Стадия 5: Осуществляли так, как описано для способа 21, стадия 3

Стадия 6: 3-(7,8-Дибензилокси-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)-N-(2,4-дифторфенил)пропанамид

3-(7,8-Дибензилокси-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)пропановую кислоту (84 мг,
35 0,17 ммоль) растворяли в пиридине (6,3 мл) и добавляли 2,4-дифторанилин (0,02 мл, 0,21 ммоль), затем EDC.HCl (50 мг, 0,26 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов и концентрировали в вакууме. Добавляли воду и небольшое количество EtOAc, и отфильтровывали полученный осадок. Промывали твердое вещество дополнительным

количеством EtOAc и отделяли органическую фазу фильтрата от водной фазы, сушили (на гидрофобной фритте) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,85 – 7,75 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,0 Гц, 4H), 7,44 – 7,36 (м, 4H), 7,36 – 7,25 (м, 4H), 7,06 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 4H), 4,55 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 4,27 (с, 3H), 2,71 – 2,66 (м, 2H). Tr(METCR1704) = 1,02 мин, m/z (ИЭР)⁺ [M+H]⁺ = 595,1, 92%.

Стадия 7: 2,4-Дифторфенил-3-{7,8-дигидрокси-1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил}пропанамид

3-(7,8-Дибензилокси-1-метил-4-оксопиразоло[4,3-с]хинолин-5-ил)-N-(2,4-дифторфенил)пропанамид (52 мг, 0,0875 ммоль) растворяли в этаноле (6 мл) и EtOAc (6 мл) в атмосфере N₂ и добавляли Pd(OH)₂ (5,0%, 37 мг, 0,01 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода (из баллона) в течение 18 часов). Фильтровали реакционную смесь через целит, промывая EtOAc, этанолом и ДХМ. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,88 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,89 - 7,78 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,31 (ддд, J = 11,7, 9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,16 - 7,02 (м, 2H), 4,51 - 4,40 (м, 2H), 4,27 (с, 3H), 2,79 - 2,69 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -114,77 (д, J = 5,1 Гц), -119,34 (д, J = 5,1 Гц). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,08 мин, m/z (ИЭР⁺)(M+H)⁺ 415,2, 100%.

Биологические анализы

20 Анализ радиолигандного связывания экзона 1-Q46

Для анализа радиолигандного связывания (RBA) получали белок MBP-НТТ(1-89)Q46-His(6x) («экзон1-Q46») на основании предыдущей публикации (Scherzinger et al. Cell, том 90, 549–558, 8 августа 1997). Для экспериментов инкубировали 30 мкМ MBP-экзон1-Q46 с 150 мкг/мл тромбина в аналитическом буфере (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris, pH 8,0) и 2 мМ CaCl₂ в течение 16 часов при 37 °С. Агрегированный белок экзон1-Q46 гранулировали посредством центрифугирования при 13000 об./мин в течение 5 минут на настольной центрифуге и снова растворяли в таком же объеме аналитического буфера. Экспериментальные соединения получали титрованием в ДМСО в 11 концентрациях от 63 мкМ до 2 нМ. Для RBA агрегаты белка Q46 и экспериментальные соединения предварительно инкубировали в аналитическом буфере в течение 20 минут при комнатной температуре в объеме 100 мкл на лунку в 96-луночном планшете (ПП, круглодонный). Затем добавляли лиганд в количестве 50 мкл на лунку и инкубировали в течение 60 минут при 37 °С. Конечные аналитические концентрации составляли от 1 мкМ до 30 пМ экспериментального соединения, 1 мкМ белка экзон1-Q46 (эквивалентная концентрация мономера) и 0,3 нМ лиганда [³H₃-метил]-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(пиразин-2-ил)бензо[d]оксазола. Переносили образцы на фильтровальные пластины GF/B и промывали 2x 200 мкл PBS, используя Filtermate Harvester. После высушивания фильтровальных пластин в течение 1 часа при 55 °С закрывали заднюю поверхность пластин фольгой и добавляли 30 мкл на лунку сцинтилляционной жидкости (Packard MicroScint 40), инкубировали в течение 15 минут в темноте

и подсчитывали на ридере MicroBeta. Для анализа нормализовали повторные данные из независимых аналитических планшетов относительно 0% и 100% ингибирования, используя контрольные лунки с носителем (0% ингибирование) и 1 мкМ [³H₃-метил]-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(пиразин-2-ил)бензо[d]оксазола без метки (100% ингибирование). Определяли значения IC₅₀ с помощью сигмоидальной модели ингибирования с четырьмя переменными (верхнее значение, нижнее значение, угол наклона, IC₅₀) в обобщенном выравнивании с использованием нормализованных повторных данных.

Результаты, полученные для различных иллюстративных соединений, представлены в следующей таблице (+++ <100 нМ; ++ 100 – 500; + 500 – 10000; НО: не определяли):

10

№ соединения	Диапазон эффективности		
1-1	+++	1-36	+++
1-2	+++	1-37	+++
1-3	+++	1-38	+++
1-4	+++	1-39	+++
1-5	+++	1-40	+++
1-6	+++	1-41	+++
1-7	++	1-42	+++
1-8	+++	1-43	+++
1-9	+++	1-44	+++
1-10	+++	1-45	+++
1-11	+++	1-46	+++
1-12	+++	1-47	+++
1-13	+++	1-48	+++
1-14	+++	1-49	+++
1-15	+++	2-1	+++
1-16	+++	2-2	+++
1-17	+++	2-3	+++
1-18	+++	2-4	+++
1-19	+++	2-5	+++
1-20	+++	3-1	+++
1-21	+++	3-2	+++
1-22	+++	3-3	+++
1-23	+++	3-4	+++
1-24	+++	3-5	+++
1-25	+++	3-6	+++
1-26	+++	3-7	+++
1-27	++	3-8	+++
1-28	++	3-9	+++
1-29	++	3-10	+++
1-30	+	3-11	+++
1-31	++	3-12	+++
1-32	++	3-13	+++
1-33	++	3-14	+++
1-34	++	3-15	+++
1-35	++	3-16	+++
		3-17	+++

3-18	+++
3-19	+++
3-20	+++
3-21	+++
3-22	+++
3-23	+++
3-24	+++
3-25	+++
3-26	+++
3-27	+++
3-28	+++
3-29	+++
3-30	+++
3-31	+++
3-32	+++
3-33	+++
3-34	+++
3-35	+++
3-36	+++
3-37	+++
3-38	+++
3-39	++
3-40	+++
3-41	+++
3-42	+++
3-43	+++
3-44	+++
3-45	+++
3-46	+++
3-47	+++
3-48	+++
3-49	+++
3-50	+++
3-51	+++
3-52	+++
3-53	+++
3-54	+++
3-55	+++
3-56	+++
3-57	+++
3-58	+++
3-59	+++
3-60	+++
3-61	+++
3-62	+++
3-63	+++
3-64	+++
3-65	+++
3-66	+++

3-67	+++
3-68	+++
3-69	++
4-1	+++
4-2	+++
4-3	+++
4-4	+++
4-5	+++
4-6	+++
4-7	+++
4-8	+++
4-9	+++
4-10	+++
5-1	+++
5-2	+++
5-3	+++
5-4	+++
5-5	+++
5-6	+++
5-7	+++
5-8	+++
5-9	+++
5-10	+++
5-11	+++
5-12	+++
5-13	++
5-14	+++
5-15	++
5-16	HO
5-17	HO
5-18	+++
6-1	+++
6-2	+++
6-3	+++
6-4	+++
6-5	+++
7-1	+++
8-1	+++
8-2	+++
8-3	+++
8-4	+++
8-5	+++
8-6	+++
8-7	+++
8-8	+++
8-9	+++
8-10	+++
8-11	+++
8-12	+++

8-13	+++
9-1	+++
9-2	+++
9-3	+++
9-4	+++
9-5	+++
9-6	+++
9-7	+++
9-8	+++
9-9	+++
9-10	+++
9-11	+++
9-12	+++
9-13	+++
9-14	+++
9-15	+++
9-16	+++
9-17	+++
9-18	+++
9-19	+++
9-20	+++
9-21	+++
9-22	+++
9-23	+++
9-24	+++
9-25	+++
9-26	+++
9-27	+++
9-28	+++
9-29	+++
9-30	+++
9-31	+
10-1	+++

11-1	+++
12-1	+++
12-2	+++
13-1	+++
13-2	+++
14-1	+++
14-2	+++
15-1	+++
16-1	+++
16-2	+++
17-1	+++
18-1	+++
19-1	+++
19-2	НО
19-3	+++
19-4	+++
20-1	+++
21-1	+++
21-2	+++
21-3	+++
22-1	+++
23-1	НО
24-1	+++
25-1	НО
26-1	+++
27-1	НО
28-1	НО
29-1	+++
29-2	+++
29-3	+++
29-4	+++
29-5	+++

Пример ПЭТ визуализации

5 В следующем примере представлен иллюстративный, неограничивающий способ, который может быть использован при осуществлении исследований ПЭТ визуализации у индивидуума в клинических условиях. Индивидуум является человеком, не проходившим лечение, или человеком, предварительно проходившим лечение соединением без метки. Перед ПЭТ визуализацией индивидуум может быть в состоянии натошак с допустимым употреблением воды без ограничений. В контралатеральную локтевую вену вводят двухдюймовый венозный катетер 10 20 G для введения визуализирующего агента.

Субъекта помещают в ПЭТ-камеру и внутривенно вводят исследовательскую дозу визуализирующего агента через IV катетер. Образцы артериальной или венозной крови берут

через соответствующие промежутки времени во время ПЭТ-сканирования для анализа и количественного определения фракции неметаболизированного соединения в плазме. Изображения записывают не более 120 минут. В течение десяти минут после инъекции радиофармпрепарата и в конце сеанса визуализации берут образцы крови объемом 1 мл для
5 определения концентрации в плазме любого соединения-визуализирующего агента без метки (или другого соединения, использованного для вмешательства), которое могло быть введено до введения ПЭТ-метки.

Томографические изображения получают реконструкцией изображения. Например, для определения распределения визуализирующего агента на реконструированном изображении
10 рисуют области, представляющие собой интерес (ROI). Области головного мозга, представляющие собой интерес, могут включать, например, полосатое тело, мозжечок или базальные ядра. Поглощение визуализирующего агента с течением времени в указанных областях можно использовать для построения кривых зависимости активности от времени (ТАС). Данные могут быть выражены как радиоактивность в единицу времени на единицу объема (например,
15 мкКи/см³/мКи введенной дозы) или как радиоактивность на единицу объема. Данные ТАС могут быть обработаны различными способами, известными в данной области техники, с получением количественных параметров, примером которых является потенциал связывания (BP).
Дополнительное описание процедуры визуализации представлено, например, в публикации Waxman A.D., et al., Society of Nuclear Medicine Treatment Guideline for FDG PET Brain Imaging,
20 вер. 1.0 (8 февраля 2009).

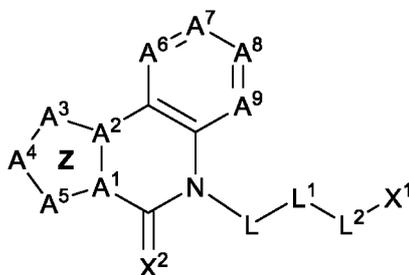
При отсутствии иного определения, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в той области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, может быть
25 соответствующим образом осуществлено на практике в отсутствие любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, специально не описанных в настоящем документе. Так, например, термины «содержащий», «включающий» и т.д. следует толковать расширительно и без ограничения. Кроме того, термины и выражения, использованные в настоящем документе, были
30 использованы для описания, а не ограничения, и применение таких терминов и выражений не следует толковать как исключение возможных представленных и описанных эквивалентов и особенностей или их частей, и следует понимать, что в пределах объема настоящего изобретения возможны различные модификации.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем
35 документе, в полном объеме и в явном виде включены посредством ссылки в такой же степени, как если бы каждая из них была включена посредством ссылки по отдельности. В случае противоречий следует руководствоваться настоящим описанием, включая определения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

причем указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами;

A¹ представляет собой C;

A² представляет собой C или N;

A³ представляет собой CR²¹, NR³ или N;

A⁴ представляет собой CR²², NR³ или N;

A⁵ представляет собой CR²³, NR³ или N;

при этом кольцо Z, образованное последовательностью -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵-, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий до трех атомов азота;

каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси или C₃₋₆циклоалкил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил или C₃₋₆циклоалкил;

A⁶ представляет собой CR¹¹ или N, A⁷ представляет собой CR¹² или N, A⁸ представляет собой CR¹³ или N, и A⁹ представляет собой CR¹⁴ или N, причем не более двух из A⁶, A⁷, A⁸ и A⁹ представляют собой N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^2 представляет собой O, S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m-$, где m равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; или два R^6 вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-6-членное кольцо;

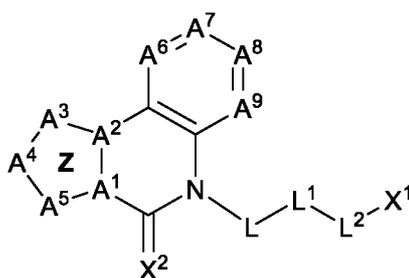
L^1 представляет собой C(O), C(O)NR^a, NR^aC(O) или O, или L^1 отсутствует;

R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси.

2. Соединение формулы I:



I

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

A^1 представляет собой C;

A^2 представляет собой C или N;

A^3 представляет собой CR^{21} , NR^3 или N;

A^4 представляет собой CR^{22} , NR^3 или N;

A^5 представляет собой CR^{23} ;

при этом кольцо Z, образованное последовательностью $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-$, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3 атома азота;

каждый из R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

A^6 представляет собой CR^{11} или N, A^7 представляет собой CR^{12} или N, A^8 представляет собой CR^{13} или N, и A^9 представляет собой CR^{14} или N, причем не более одного из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой N;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероциклил, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^2 представляет собой O, S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6))_m-$, где m равен 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксигруппы, аминогруппы, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

L^1 представляет собой C(O), C(O)NR^a или NR^aC(O);

R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

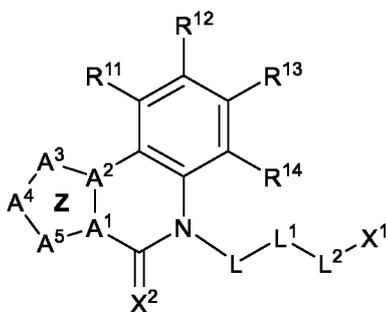
L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламин, диалкиламин, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

при условии, что предложенное соединение не представляет собой 7-бром-5-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)-он или N-(2,4-диметоксифенил)-3-(4-оксопирроло[1,2-а]хиноксалин-5(4H)-ил)пропанамид; и

при условии, что указанное соединение не представляет собой 7-фтор-5-[4-(морфолин-4-ил)-4-оксобутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он, 5-[4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-4-оксобутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он, N-(4-метилфенил)-3-{4-оксо-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-5-ил}пропанамид или 7-бром-5-[4-оксо-4-(пиперидин-1-ил)бутил]-4H,5H-пирроло[1,2-а]хиноксалин-4-он.

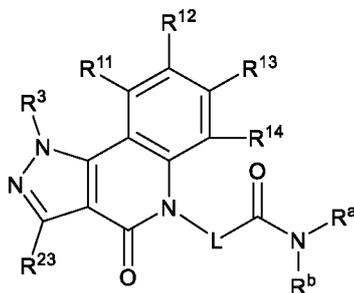
3. Соединение по п. 1 или 2 формулы Ia:



Ia

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

4. Соединение по п. 1 или 2 формулы IIa:



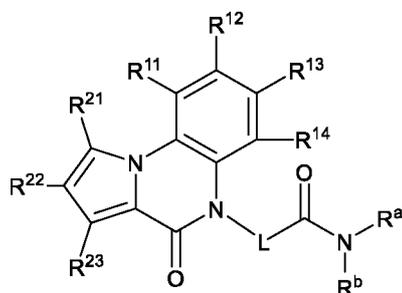
IIa

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

R^b представляет собой $-L^2-X^1$, и R^a является таким, как определено в п. 1 или 2;

или R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .

5. Соединение по п. 1 или 2 формулы IIb:



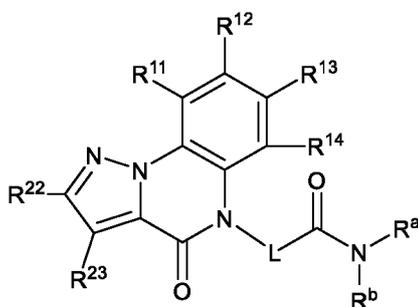
IIb

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

R^b представляет собой $-L^2-X^1$, и R^a является таким, как определено в п. 1 или 2;

или R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .

6. Соединение по п. 1 или 2 формулы IIc:



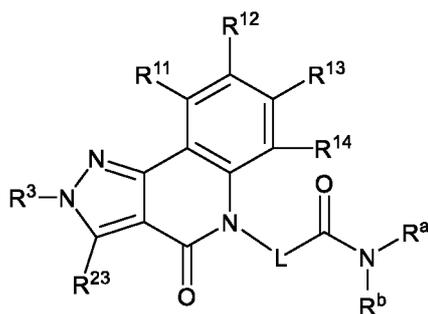
IIc

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

R^b представляет собой $-L^2-X^1$, и R^a является таким, как определено в п. 1 или 2;

или R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .

7. Соединение по п. 1 или 2 формулы IIд:



IIд

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

R^b представляет собой $-L^2-X^1$, и R^a является таким, как определено в п. 1 или 2;

или R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой галоген.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой фтор.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R^{13} представляет собой галоген.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^{13} представляет собой фтор.

12. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой C_{1-4} алкокси.

13. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой метокси.

14. Соединение по любому из пп. 1-7, 12 или 13, отличающееся тем, что R^{13} представляет собой метокси.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что один из R^{21} , R^{22} и R^{23} представляет собой метил.

16. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что один из R^{21} , R^{22} и R^{23} представляет собой галоген.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил.
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что X^1 представляет собой C_{6-10} арил.
19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что X^1 представляет собой фенил.
20. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что X^1 представляет собой гетероарил.
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что X^1 представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.
22. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что X^1 представляет собой гетероцикл.
23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что X^1 представляет собой 1-пиперидинил, 4-морфолинил, пиперазин-1-ил, пиперазин-3-он-1-ил, пирролидин-1-ил или пиридазин-3(2H)-он-6-ил.
24. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^4 представляет собой галоген, гидроксильная группа, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{1-4} алкокси.
25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^4 представляет собой галоген.
26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R^4 представляет собой фтор.
27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что X^1 представляет собой фенил, и R^4 представляет собой фтор.
28. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что X^1 представляет собой фенил, и R^4 представляет собой галоген, гидроксильная группа, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{1-4} алкокси.
29. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что X^1 представляет собой 2-фторфенил.
30. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что X^1 представляет собой 2,4-дифторфенил.
31. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что X^1 представляет собой 2,5-дифторфенил.
32. Соединение по любому из пп. 3-17, отличающееся тем, что R^a и R^b вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 группами R^4 .
33. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что m равен 2.
34. Соединение по любому из пп. 1-32, отличающееся тем, что m равен 3.

35. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что L^2 отсутствует.
36. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что каждый R^6 представляет собой водород.
37. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что A^6 представляет собой CR^{11} , A^7 представляет собой CR^{12} , A^8 представляет собой CR^{13} , и A^9 представляет собой CR^{14} .
38. Соединение по любому из пп. 1-36, отличающееся тем, что один из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляет собой N , а остальные представляют собой CR^{11} , CR^{12} , CR^{13} или CR^{14} , если это применимо.
39. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород.
40. Соединение, выбранное из соединений в таблице 1A, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, при этом необязательно указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами.
41. Соединение по любому из пп. 2-40, меченное одним или более радиоактивными изотопами.
42. Соединение, выбранное из соединений в таблице 1B, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, при этом указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами.
43. Соединение по п. 1, 41 или 42, содержащее содержит один или более позитронно-активных радиоактивных изотопов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .
44. Визуализирующий агент, содержащий соединение по любому из пп. 41-43 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.
45. Способ получения диагностических изображений у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения по п. 1 или 41-43 или визуализирующего агента по п. 44 и получение изображения части тела или области тела индивидуума.
46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что получение изображения части тела или области тела индивидуума включает получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка, склонного к агрегации, на изображении.
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингтин (белок НТТ).

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что белок НТТ находится в базальных ядрах.
49. Способ по п. 46 или 47, отличающийся тем, что присутствие или отсутствие агрегата белка соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания.
50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии.
51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (HD).
52. Способ по любому из пп. 45-51, отличающийся тем, что эффективное количество визуализирующего агента включает от примерно 0,1 до примерно 20 мКи.
53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что эффективное количество визуализирующего агента включает примерно 10 мКи.
54. Способ по любому из пп. 45-53, отличающийся тем, что получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию.
55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что получение изображения включает ПЭТ визуализацию.
56. Способ по п. 47 или 48, отличающийся тем, что белок НТТ присутствует в виде олигомеров или агрегатов, или их комбинации.
57. Способ по п. 47 или п. 48, отличающийся тем, что белок НТТ является мутантным.
58. Способ по любому из пп. 45-57, отличающийся тем, что часть тела или область тела представляет собой голову, спинной мозг, конечность, грудную клетку или брюшную полость.
59. Способ по любому из пп. 45-57, отличающийся тем, что часть тела или область тела представляет собой головной мозг.