

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201991755** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2020.01.22

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 498/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.01.23

**(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ БИСГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ  
МОДУЛЯТОРОВ АГРЕГАЦИИ БЕЛКОВ**

(31) 17153217.9

(32) 2017.01.26

(33) EP

(86) PCT/EP2018/051584

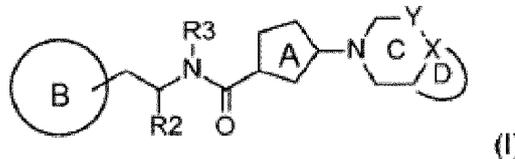
(87) WO 2018/138088 2018.08.02

(71) Заявитель:  
**ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)**

(72) Изобретатель:  
**Халл Адриан, Провен Лоран (BE),  
Маккосс Малькольм (US)**

(74) Представитель:  
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В заявке описаны некоторые бициклические бисгетероарильные соединения, содержащие их фармацевтические композиции и способы их применения, включая способы предупреждения, обращения, замедления или подавления агрегации белков, и способы лечения заболеваний, которые связаны с агрегацией белков, включая нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь телец Леви, болезнь Паркинсона со слабоумием, лобно-височное слабоумие, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз и мультисистемную атрофию, и рак, включая меланому.



**A1**

**201991755**

**201991755**

**A1**

## БИЦИКЛИЧЕСКИЕ БИСГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АГРЕГАЦИИ БЕЛКОВ

5

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к некоторым бисгетероарильным производным, к содержащим их фармацевтическим композициям и к способам их применения, включая способы предупреждения, обращения, замедления или подавления агрегации белков, и способы лечения заболеваний, которые связаны с агрегацией белков, включая нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь телец Леви, болезнь Паркинсона со слабоумием, лобно-височное слабоумие, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз и мультисистемную атрофию, и рак, включая меланому.

15

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нейродегенеративными нарушениями среди стареющей популяции, такими как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и лобно-височное слабоумие (ЛВС), страдают более 20 миллионов людей только в Соединенных Штатах Америки и в странах Европейского союза и они входят в число основных причин смерти пожилых людей. Общим признаком этих неврологических нарушений является хроническое накопление белков с образованием нейротоксических агрегатов. Каждое заболевание характеризуется конкретными популяциями нейронов, которые затронуты, конкретными агрегатами белков, которые вовлечены, и клиническими признаками, которые являются результатом нейронной дегенерации.

20

Данные исследований указывают на то, что начальные стадии агрегации белков включают мутацию или посттрансляционную модификацию (например, нитрозилирование, окисление) целевого белка, который затем принимает ненормальную конформацию, что способствует взаимодействию с аналогичным образом неправильно уложенными белками. Затем аномальные белки агрегируют с образованием димеров, тримеров и мультимеров более высокого порядка, также называемых "растворимыми олигомерами", которые могут

25

30

нарушить синаптическую функцию. Кроме того, затем агрегаты могут прикрепиться к клеточной мембране и образовать глобулярные олигомеры (которые, в свою очередь, могут образовать поры в мембране) и/или протофибриллы или фибриллы. Эти более крупные нерастворимые фибриллы могут выступать в качестве резервуаров для биологически активных олигомеров.

Разные группы данных подтверждают представление о том, что прогрессирующее накопление агрегатов белков случайным образом участвует в патогенезе нейродегенерации. В головном мозге пациентов, страдающих нейродегенеративным заболеванием, могут накапливаться ряд других белков, таких как  $\alpha$ -синуклеин, А-бета-белок, тау и TDP43. Нарушения познавательной способности у этих пациентов тесно связано с утратой синапсов в коре головного мозга и лимбических системах и увеличение степени агрегации белков может способствовать этой утрате синапсов. Многие исследования направлены на подробное изучение механизмов, посредством которых накопление  $\alpha$ -синуклеина и других метаболитов амилоидного предшественника белка (АПБ) способствует разрушению синапсов и нейродегенерации. Результаты многих исследований подтверждают предположение о том, что образование небольших агрегатов, также известных, как олигомеры, играет главную роль в нейротоксичности. Эти олигомеры пептидов могут организовываться с образованием димеров, тримеров, тетрамеров, пентамеров и других структур более высокого порядка, которые могут образовывать кольцевые структуры. Высокие концентрации таких олигомеров являются предсказательными для слабоумия и потери синапсов у пациентов. Поскольку установлено, что скорее олигомеры, а не обладающие меньшим размером предшественники фибрилл, являются токсичными частицами, соединения, действие которых специальным образом направлено на процессы начальной агрегации, могут оказаться полезными в качестве возможных средств лечения БП, БА и родственных патологических состояний.

Разные нейродегенеративные заболевания включают накопление нейротоксичных агрегатов на основе белков. В случае идиопатической болезни Паркинсона (ИБП), слабоумия с тельцами Леви (СТЛ), болезни Паркинсона со слабоумием (БПС) и мультисистемной атрофии (МСА) нейротоксичные агрегаты состоят из  $\alpha$ -синуклеина (SYN), который представляет собой синаптический

белок, который при нормальных условиях является внутриклеточным. В случае ЛВС и бокового амиотрофического склероза (БАС), нейротоксичные агрегаты образуются из других внутриклеточных белков, таких как тау, TDP-43 или SOD1. При некоторых заболеваниях, таких как БА, SYN агрегирует с первичным белком (например, А-бета-белком). При болезни Гентингтона агрегаты образуются из продуктов расщепления белков Htt.

Показано, что накопление  $\alpha$ -синуклеина также участвует в раке, в частности, накопление в раковых клетках при меланоме, Pan *et al.*, PLoS One 2012, 7(9), e45183. Таким образом, соединения, которые подавляют такое накопление, могут оказаться полезными для лечения различных типов рака, включая меланому.

В эти процессы агрегации белков вовлечены два механизма. В соответствии с первым механизмом неправильно уложенные и/или агрегированные белки прикрепляются к разным структурам клеточных мембран. Связывание неправильно уложенных или агрегированных молекул с плазматической мембраной или мембранами органелл (например, митохондрий или лизосом) может препятствовать транскрипции, аутофагии, митохондриальной функции белка и образованию пор. Так, например, нейротоксичные SYN агрегируют и взаимодействуют с липидами в клеточной мембране посредством определенной части С-концевой области белка-синуклеина. Соединения, которые связываются с этой областью, могут ингибировать взаимодействия белок-белок или белок-липид и поэтому их можно использовать для блокирования нейротоксичной олигомеризации SYN или других белков и их взаимодействия с мембранами. В соответствии со вторым механизмом агрегированный белок высвобождается из прикрепленной субъединицы и распространяется в соседние клетки. Затем это распространение токсичных агрегатов белка от клетки к клетке может стать основой анатомического прогрессирования нейродегенерации и усиления симптомов. Небольшие молекулы лекарственных средств, которые взаимодействуют с целевыми белками, могут ограничить высвобождение и/или распространение и поэтому могут уменьшить нейротоксичное воздействие агрегированных белков.

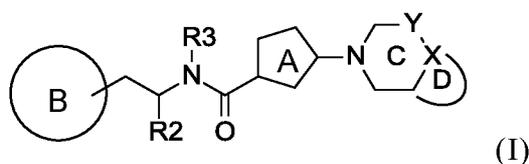
Соединения, которые являются ингибиторами агрегации белков, описаны в публикациях РСТ №№ WO 2011/084642, WO 2013/148365, WO 2013/134371 и

WO 2014/014937. Производные индоламидов описаны в публикации РСТ № WO 2010/142801.

5 Сохраняется необходимость получения ингибиторов агрегации белков, обладающих необходимыми фармацевтическими характеристиками. Согласно настоящему изобретению установлено, что некоторые бисгетероарильные соединения способны модулировать активность агрегации белков.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Одним объектом настоящего изобретения является химическое вещество приведенной ниже формулы (I):



в которой

В обозначает 9- или 10-членный гетероарил, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен с помощью  $-(R^1)_m$ ;

15 где m равно 0, 1, или 2; и

каждый  $R^1$  независимо обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил (необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогенов или  $-O$ - $C_1$ - $C_4$ -алкильных групп), галоген,  $-OH$  или  $-O$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил;

20  $R^2$  обозначает H,  $C_1$ - $C_5$ -алкил (незамещенный или замещенный одним или большим количеством галогеновых заместителей),  $-OC_1$ - $C_4$ -алкил или  $-S$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил, или арильную, моноциклическую циклоалкильную или  $C_1$ - $C_4$ -алкил- (моноциклическую циклоалкильную) группу, где каждый арил или циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом или галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкилом;

25  $R^3$  обозначает H или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

A обозначает 5-членное гетероарильное кольцо;

C обозначает 5- или 6-членное кольцо, в котором Y обозначает связь или  $CH_2$ ; X обозначает C или N;

D обозначает 5- или 6-членное кольцо, сконденсированное с кольцом С с образованием бициклической кольцевой системы, которая необязательно замещена с помощью  $-(R^4)_n$ , n равно 0, 1, 2, или 3; каждый  $R^4$  независимо обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогенов или  $OC_1$ - $C_4$ -алкильных групп, галоген, -ОН (включая его кето-форму =O), -CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкил, разветвленный  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $-OC_1$ - $C_4$ -алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) является соединение, выбранное из числа веществ, описанных или приведенных в качестве примера в приведенном ниже подробном описании.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения в качестве лекарственного средства.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения нейродегенеративного заболевания или патологического состояния, связанного с агрегацией белков или пептидов, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве. Другим объектом, описанным в настоящем изобретении, является соединение или композиция, предназначенная для лечения нейродегенеративного заболевания или патологического состояния, связанного с агрегацией белков или пептидов.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания или патологического состояния, связанного с агрегацией белков или пептидов, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве. Настоящее изобретение также

относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения таких заболеваний или патологических состояний, или для приготовления лекарственного средства, предназначенного для такого лечения.

5 Другим объектом настоящего изобретения является способ предотвращения накоплению агрегатов белков или пептидов в клетке, или модулирования, предупреждения, замедления, обращения или подавления агрегации белков или пептидов в клетке, включающий введение клетки во  
10 взаимодействие с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, где взаимодействие происходит *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Дополнительные варианты осуществления, особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из приведенного ниже подробного  
15 описания и практического осуществления настоящего изобретения.

Для краткости раскрытия публикаций, цитированных в настоящем описании, включая патенты, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения следует отметить, что настоящее изобретение не ограничено описанными конкретными вариантами осуществления, поскольку они, разумеется, могут меняться. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем изобретении, предназначена только для описания предпочтительных вариантов осуществления  
25 и не является ограничивающей, поскольку объем настоящего изобретения ограничен лишь прилагаемой формулой изобретения.

Если не приведены другие определения, то все технические и научные термины, использованные в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в  
30 области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, цитированные в настоящем изобретении, во всей их полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Если приведенное в этом разделе определение отличается от

определения, приведенного в патенте, заявке или другой публикации, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки, или другим образом не соответствует ему, то приведенное в этом разделе определение преобладает над определением, включенным в настоящее изобретение в качестве ссылки.

5 При использовании в настоящем изобретении и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают и формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть сформулирована таким образом, что исключен любой необязательный элемент. Это утверждение как таковое  
10 используют в качестве предшествующего основания для использования таких исключаящих терминов, как "исключительно", "только" и т. п., применительно к перечислению элементов формулы изобретения или использования "негативного" признака.

15 При использовании в настоящем изобретении термины "включающий" и "содержащий" используют в их широком, неограничивающем смысле.

Для более краткого описания для некоторых количественных величин, приведенных в настоящем изобретении, не используют термин "примерно". Следует понимать, что независимо от того, используют ли явно термин "примерно" или нет, каждое количественное значение, указанное в настоящем  
20 изобретении, означает фактическое указанное значение, и оно также означает значение, приблизительно равное такому указанному значению, что можно разумно полагать на основании общей подготовки в данной области техники, включая эквивалентные и приближенные значения, являющиеся результатом условий проведения экспериментов и/или измерений такого указанного  
25 значения. Если выход указан в процентах, то такой выход означает отношение массы вещества, для которого приведен выход, к максимальному количеству такого же вещества, которое можно получить при конкретных стехиометрических количествах. Если не указано иное, то концентрации, которые указаны в процентах, относятся к отношениям масс.

30 Если не приведены другие определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя при

практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно использовать методики и материалы, сходные с описанными в настоящем изобретении или эквивалентные им, предпочтительные методики и материалы описаны в настоящем изобретении. Все публикации, указанные в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки для раскрытия и описания методик и/или материалов, в связи с которыми цитированы публикации.

Если не указано иное, то методики и технологии, приведенные в вариантах осуществления настоящего изобретения, обычно осуществляют обычными путями, хорошо известными в данной области техники и описанными в разных общих или более конкретных публикациях, которые цитированы и описаны в настоящем описании. См., например, Loudon, *Organic Chemistry, Fourth Edition*, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition*, Wiley-Interscience, 2001.

Номенклатура, используемая в настоящем изобретении для названий соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, проиллюстрирована в примерах, приведенных в настоящем изобретении. Обычно эти названия образованы с использованием имеющегося в продаже программного обеспечения Biovia Draw 2016, version 16.1.

Следует понимать, что некоторые особенности настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут совместно входить в один вариант осуществления. И наоборот, различные особенности настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут реализовываться по отдельности или в любой подходящей субкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к химическим группам, представленным в виде переменных, специально включены в настоящее изобретение и раскрыты в настоящем изобретении точно так же, как если бы отдельно и явным образом была раскрыта каждая и любая комбинация, в том смысле, что такие комбинации включают соединения, которые являются стабильными соединениями (т. е. соединения, которые можно выделить, охарактеризовать и исследовать их биологическую активность). Кроме того, все

субкомбинации химических групп, перечисленные в вариантах осуществления, описывающих такие переменные, специально включены в настоящее изобретение и раскрыты в настоящем изобретении точно так же, как если бы отдельно и явным образом в настоящем изобретении была раскрыта каждая и  
5 любая такая субкомбинация химических групп.

Типичные варианты осуществления

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) все переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении (включая любое из перечисленных ниже конкретных определений), а также применимо одно или  
10 большее количество следующих ограничений:

(a1)  $m$  равно 1 или 2; или

(a2)  $m$  равно 1 или 2, и  $R^1$  является таким, как определено в настоящем изобретении, где по меньшей мере один  $R^1$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил (замещенный одной или двумя галогенидными группами, или  $-OC_1$ - $C_4$ -алкилом),  $C_1$ - $C_4$ -алкил  
15 (замещенный с помощью  $-CF_3$ ),  $-OH$  или  $-OC_1$ - $C_4$ -алкил;

(b)  $R^2$  обозначает  $H$ ,  $C_1$ - $C_5$ -алкил (незамещенный или замещенный одним или большим количеством галогеновых заместителей),  $-OC_1$ - $C_4$ -алкил или  $-S$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил, или арильную, моноциклическую циклоалкильную или  $C_1$ - $C_4$ -алкил-  
(моноциклическую циклоалкильную) группу, где каждый арил или циклоалкил  
20 является незамещенным или замещен галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом или галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкилом;

В некоторых вариантах осуществления формул, описанных в настоящем изобретении,  $B$  обозначает необязательно замещенный 9-членный бициклический гетероарил. В других вариантах осуществления  $B$  обозначает  
25 необязательно замещенный индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, имидазопиридин или пирролопиридин. В других вариантах осуществления  $B$  обозначает бензотиофен, бензимидазол, бензизоксазол, имидазопиридин или пирролопиридин (в которых содержащийся в пиридине атом азота не присоединен к тому же атому углерода,  
30 к которому присоединен содержащийся в пирроле атом азота). В других вариантах осуществления  $B$  обозначает необязательно замещенный индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензизоксазол, имидазопиридин или

пирролопиридин. В других вариантах осуществления В обозначает  
необязательно замещенный индол. В других вариантах осуществления В  
обозначает необязательно замещенный 3-индол. В других вариантах  
5 осуществления В обозначает замещенный индол или замещенный 3-индол. В  
других вариантах осуществления В обозначает необязательно замещенный 10-  
членный бициклический гетероарил. В других вариантах осуществления В  
обозначает необязательно замещенный хинолин или изохинолин. В других  
вариантах осуществления В обозначает необязательно замещенный  
моноциклический 5- или 6-членный гетероциклоалкил. В других вариантах  
10 осуществления В обозначает необязательно замещенный пирролидин,  
пиперидин, пиперазин или морфолин.

В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0. В других вариантах  
осуществления  $m$  равно 1. В других вариантах осуществления  $m$  равно 2.

В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель  $R^1$  независимо  
15 представляет собой –ОН, или представляет собой фтор, хлор, бром или йод. В  
других вариантах осуществления каждый  $R^1$  обозначает фтор или бром. В  
других вариантах осуществления каждый заместитель  $R^1$  независимо  
представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил,  
изобутил, трет-бутил, или представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил (замещенный одной  
20 или большим количеством следующих групп: фтор, хлор, бром, метоксигруппа,  
этоксигруппа, пропоксигруппа, изопропоксигруппа или бутоксигруппа). В  
других вариантах осуществления каждый  $R^1$  независимо обозначает галоген или  
 $C_1$ - $C_4$ -алкил, необязательно замещенный одной или большим количеством  
галогенидных групп. В других вариантах осуществления каждый  $R^1$  независимо  
25 обозначает OMe, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OEt, OiPr, Me, CF<sub>3</sub>, Cl или CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления  $R^2$  обозначает метильную, этильную,  
пропильную, трет-бутильную или *n*-бутильную, пентильную или гексильную  
группу.

В некоторых вариантах осуществления атом углерода, к которому  
30 присоединен  $R^2$ , обладает R-конфигурацией. В других вариантах осуществления  
атом углерода, к которому присоединен  $R^2$ , обладает S-конфигурацией.

В одном варианте осуществления  $R^3$  обозначает водород.

В некоторых вариантах осуществления А обозначает пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол или тетразол. В других вариантах осуществления А обозначает пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол или тетразол. В других вариантах осуществления А обозначает имидазол, оксазол или тиазол. В других вариантах осуществления А обозначает тиазол.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) С обозначает пирролидин, пиперидин или пиперазин, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством следующих: галоген или ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкильные группы, галоген, -ОН, -CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, разветвленный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>- алкил или -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил.

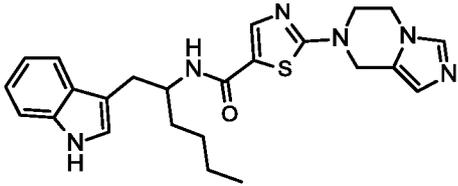
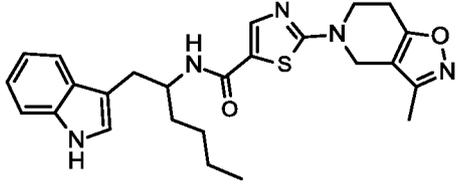
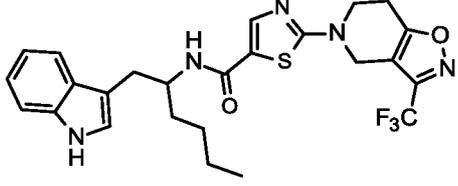
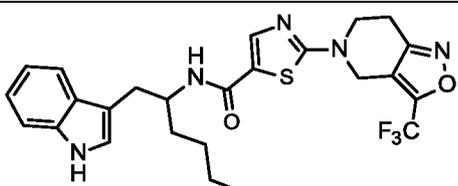
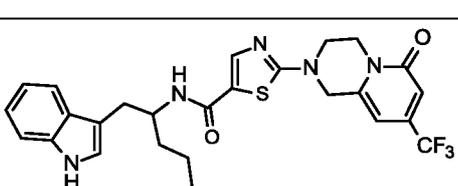
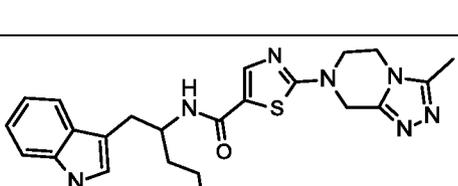
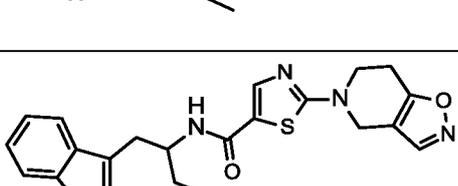
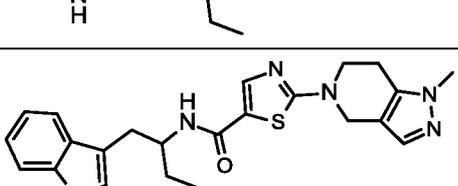
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) D обозначает пиразол, изоксазол, триазол, имидазол, пиридин, пиримидин, пиримидон, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: галоген или ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкильные группы, галоген, -ОН (включая его кето-форму =O), -CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, разветвленный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>- алкил или -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил.

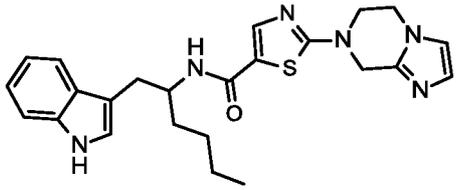
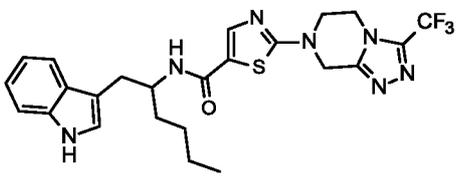
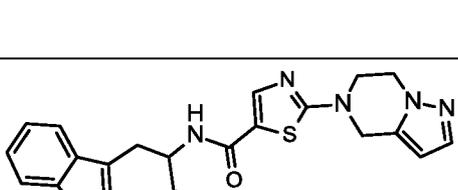
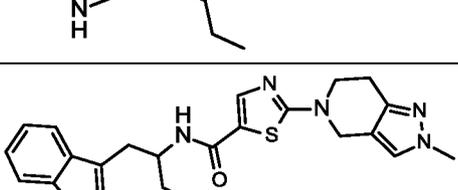
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) бициклический фрагмент CD представляет собой пиразолопирролидин, пиразолопиперидин, изоксазолопиперидин, триазолопиперазин, пиразолопиперазин, имидазопиперазин, пиридинопиперазин, пиримидинопиперазин, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: галоген или ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, -ОН (включая его кето-форму =O), -CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, разветвленный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил.

В других вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, включающей соединения примеров 1-20, таблица 1, и их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1

Пример	Структура	Химическое название
1		2-(4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиразол-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид
2		2-(6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид
3		N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид
4		N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид
5		N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5-ил)тиазол-5-карбоксамид
6		2-(6,7-дигидро-4H-триазоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид
7		2-(6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид
8		N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил)тиазол-5-карбоксамид

Пример	Структура	Химическое название
9		2-(6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид
10		N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид
11		N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид
12		N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид
13		N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-[6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил]тиазол-5-карбоксамид
14		N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)тиазол-5-карбоксамид
15		2-(6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид
16		N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид

Пример	Структура	Химическое название
17		2-(6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пирозин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид
18		N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]тиазол-5-карбоксамид
19		2-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид
20		N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид

или его фармацевтически приемлемая соль.

#### Химические определения

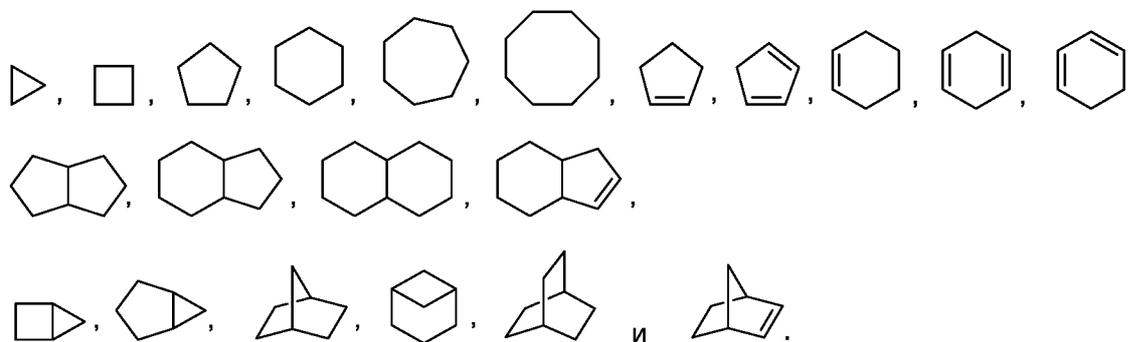
Термин "алкил" означает обладающие линейной и разветвленной цепью алкильные группы, содержащие в цепи от 1 до 12 атомов углерода. "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>-Алкил" означает алкильные группы, содержащие от x до y атомов углерода. Так, например, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" означает алкильные группы, содержащие в цепи от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил и изогексил.

Термин "алкоксигруппа" означает группу алкил-О-, в которой алкил является таким, как определено выше. Алкоксигруппа присоединена к основной структуре через атом кислорода. "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Алкоксигруппа" означает алкоксигруппу, в которой алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, соединена с кислородом.

Термин "алкилен" означает двухвалентную группу, которая является радикалом алкана. Алкилен может являться обладающим линейной или разветвленной цепью двухвалентным алкильным радикалом. "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Алкилен" означает алкиленовые группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

5 Термин "арил" означает одновалентную ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, включающую одно кольцо (фенильная группа) или несколько конденсированных колец (такие как нафтил, антраценил или инданил), в которой конденсированные кольца необязательно являются ароматическими, при условии, что положением присоединения  
10 арильной группы к исходной структуре является атом ароматического кольца.

Термин "циклоалкил" означает насыщенный или частично насыщенный, моноциклический, конденсированный полициклический, мостиковый полициклический или спиросочлененный полициклический карбоцикл, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов в одном карбоцикле. Иллюстративные  
15 примеры циклоалкильных групп включают приведенные ниже соединения в форме соответствующим образом связанных фрагментов:



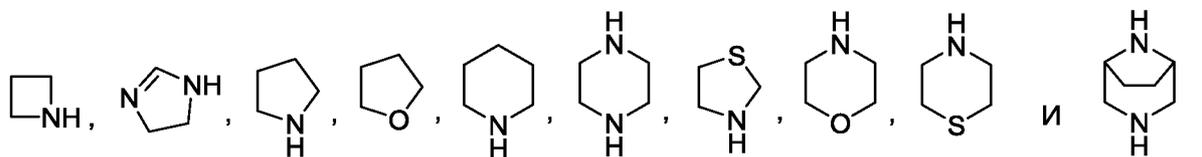
20 Термин "галоген" означает хлор, фтор, бром или йод.

Термин "галогеналкил" означает алкильную группу, описанную в настоящем изобретении, в которой один или большее количество атомов водорода замещены галогенидной группой. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются только ими, фторалкильные группы, такие как фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил, трифторэтил и т. п.  
25

Термин "галогеналкоксигруппа" означает группу алкил-О-, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в алкильной группе, замещены галогенидной группой, и включает, например, такие группы, как трифторметоксигруппа, фторэтоксигруппа и т. п. и т. п.



азота и/или серы, содержащийся в гетероциклической группе, необязательно являются окисленными с образованием N-оксида, фрагментов -S(O)- или -SO<sub>2</sub>-. Иллюстративные примеры гетероциклических групп включают приведенные ниже соединения в форме соответствующим образом связанных фрагментов:



Термин "оксогруппа" означает карбонильный атом кислорода. Так, например, циклопентил, замещенный оксогруппой, означает циклопентанон.

10 Для специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что соединения, перечисленные или изображенные в определениях, приведенных в настоящем изобретении, не являются ограничивающими и что можно выбрать дополнительные соединения, входящие в объем этих определенных терминов.

15 Термин "замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или большее количество заместителей. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не содержит заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей. Если термин "замещенный" используют для описания структурной системы, то это означает, что заместитель находится в системе в любом положении, в котором это допускает валентность.

20 Любая формула, приведенная в настоящем изобретении, характеризует соединение, описываемое этой структурной формулой, а также некоторые модификации или формы. Так, например, формула, приведенная в настоящем изобретении, включает рацемическую форму, или один или большее количество энантиомеров, диастереоизомеров или геометрических изомеров, или их смесь. 25 Кроме того, любая формула, приведенная в настоящем изобретении, также характеризует гидрат, сольват или полиморфную форму такого соединения, или их смесь.

Любая формула, приведенная в настоящем изобретении, также характеризует немеченые формы, а также изотопно-меченые формы соединений. 30 Изотопно-меченые соединения обладают структурами, описываемыми формулами, приведенными в настоящем изобретении, за исключением того, что

один или большее количество атомов заменены на атомы, обладающими указанными атомными массами или массовыми числами. Примеры изотопов, которые можно включить в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$  соответственно. Такие изотопно-меченые соединения применимы для изучения метаболизма (предпочтительно содержащие  $^{14}\text{C}$ ), изучения кинетики реакций (содержащие, например,  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), в методологиях детектирования и визуализации [таких как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)], включая исследование распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, меченое с помощью  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$  соединение может быть особенно предпочтительным для исследований с помощью ПЭТ или ОФЭКТ. Исследования с помощью ПЭТ и ОФЭКТ можно провести так, как это описано, например, в публикации Brooks, D.J., "Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development", *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236, и цитированных в ней публикациях. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, предпочтительно дейтерием (т. е.  $^2\text{H}$ ), может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные их более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенной длительностью полувыведения *in vivo* или возможностью использования меньших доз. Изотопно-меченые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и их пролекарства обычно можно получить по методикам, раскрытым в схемах или в примерах и синтезах, описанных ниже, путем замены не содержащего изотопа реагента на легко доступный изотопно-меченый реагент.

Обозначение " $\text{C}_i\text{-C}_j$ ", в котором  $j > i$ , при использовании в настоящем изобретении для класса заместителей, означает варианты осуществления настоящего изобретения, в которых независимо представлены каждое и все количества атомов углерода, от  $i$  до  $j$ , включая  $i$  и  $j$ . Так, например, термин  $\text{C}_1\text{-C}_3$  независимо означает варианты осуществления, содержащие один атом

углерода ( $C_1$ ), варианты осуществления, содержащие два атома углерода ( $C_2$ ), и варианты осуществления, содержащие три атома углерода ( $C_3$ ).

Для любого дизаместителя, указанного в настоящем изобретении, включены разные возможности его присоединения, если существует несколько таких возможностей его присоединения. Так, например, указание на дизаместитель –А-В-, где  $A \neq B$ , в настоящем изобретении означает такой дизаместитель, присоединенный посредством А к первому замещенному компоненту и посредством В ко второму замещенному компоненту, и он также означает такой дизаместитель, присоединенный посредством А ко второму замещенному компоненту и посредством В к первому замещенному компоненту.

В объем настоящего изобретения также включены фармацевтически приемлемые соли соединений, описывающихся формулой (I), предпочтительно соединений, описанных выше, и конкретных соединений, приведенных в настоящем изобретении в качестве примера, и фармацевтические композиции, содержащие такие соли, и способы применения таких солей.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает соль находящегося в форме свободной кислоты или основания соединения, представленного в настоящем изобретении, которая является нетоксичной, биологически приемлемой и в других отношениях биологически подходящей для введения субъекту. Общее описание приведено в публикации S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются такие, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для взаимодействия с тканями субъектов без нежелательной токсичности, проявления раздражения или аллергической реакции. Соединение, описанное в настоящем изобретении, может содержать в достаточной степени кислую группу, в достаточной степени основную группу, оба типа функциональных групп или более одной группы каждого типа и соответствующим образом взаимодействовать с любым количеством неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды,

бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, 5 динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты,  $\gamma$ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других подходящих фармацевтически приемлемых солей 10 приведены в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

В случае соединения формулы (I), которое содержит основной атом азота, фармацевтически приемлемую соль можно получить по любой подходящей методике, известной в данной области техники, например, путем обработки 15 свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т. п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, 20 малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактурионовая 25 кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспартовая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п- 30 толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любой подходящей смесью кислот, таких как приведенные в качестве примера в настоящем изобретении, или любыми другими кислотами

или их смесями, которые в рамках общих профессиональных знаний в этой технологии считаются эквивалентными или приемлемыми заменителями.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений формулы (I) и к способам лечения, в которых  
5 применяют такие фармацевтически приемлемые пролекарства. Термин "пролекарство" означает предшественник указанного соединения, который после введения субъекту образует это соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или при физиологических условиях (например, пролекарство при  
10 воздействии среды с физиологическим значением pH превращается в соединение формулы (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство, которое является нетоксичным, биологически приемлемым и в других отношениях биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные методики выбора и получения подходящих пролекарственных  
15 производных описаны, например, в публикации "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I) и к применению таких метаболитов в  
20 способах, предлагаемых в настоящем изобретении. "Фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метаболизма соединения формулы (I) или его соли в организме. Пролекарства и активные метаболиты соединения можно определить по стандартным методикам, известным или доступным в данной области техники. См., например, публикации Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J.*  
25 *Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

#### Фармацевтические композиции

30 Для применения для лечения фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем изобретении, могут дополнительно содержать один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей. Фармацевтически приемлемый инертный наполнитель

представляет собой вещество, которое является нетоксичным и другим образом биологически подходящим для введения субъекту. Такие инертные наполнители облегчают введение соединений, описанных в настоящем изобретении, и являются совместимыми с активным ингредиентом. Примеры фармацевтически приемлемых инертных наполнителей включают стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие, окрашивающие агенты, агенты, увеличивающие объем, эмульгаторы или агенты, изменяющие вкус. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, являются стерильными композициями. Фармацевтические композиции можно получить по методикам приготовления, известным или ставшим доступными специалистам в данной области техники.

В объем настоящего изобретения также входят стерильные композиции, включая такие, которые в соответствии с национальным и местным законодательством признаны такими композициями.

Фармацевтические композиции и соединения, описанные в настоящем изобретении, можно приготовить в виде растворов, эмульсий, суспензий или дисперсий в подходящих фармацевтических растворителях или носителях, или в виде пилюль, таблеток, пастилок, суппозиториев, саше, драже, гранул, порошков, порошков для восстановления или капсул вместе с твердыми носителями по обычным методикам получения различных дозированных форм, известным в данной области техники. Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить подходящим путем введения, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или путем введения в глаза, или путем ингаляции. Предпочтительно, если композиции приготовлены для внутривенного или перорального введения.

В случае перорального введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить с обеспечением дозы, например, равной от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг/сутки, или от примерно 0,05 до примерно 20 мг/кг/сутки, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг/сутки.

Дополнительные дозы включают составляющие примерно от 0,1 мг до 1 г/сутки, от примерно 1 до примерно 10 мг/сутки, от примерно 10 до примерно 50 мг/сутки, от примерно 50 до примерно 250 мг/сутки или примерно от 250 мг до 1 г/сутки. Таблетки для перорального введения могут содержать активный

5 ингредиент (ингредиенты), смешанный с совместимыми фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями, такими как разбавители, разрыхляющие агенты, связующие агенты, смазывающие агенты, подсластители, вкусовые агенты, окрашивающие агенты и консервирующие агенты.

Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция,

10 фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т. п. Типичные жидкие инертные наполнители для перорального введения включают этанол, глицерин, воду и т. п. Типичными разрыхляющими агентами являются крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), натриевая соль гликолята крахмала, микрокристаллическая целлюлоза и

15 альгиновая кислота. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин. Смазывающим агентом, если он содержится, может являться стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. При необходимости на таблетки можно нанести покрытие из такого материала, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или на них можно

20 нанести энтеросолюбильное покрытие.

Капсулы для перорального введения включают капсулы из твердого и мягкого желатина. Для получения капсул из твердого желатина активный

ингредиент (ингредиенты) можно смешать с твердым, полужидким или жидким разбавителем. Капсулы из мягкого желатина можно получить путем смешивания

25 активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов обладающих короткой цепью жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут находиться в форме суспензий,

30 растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизированы или представлять собой сухой продукт, предназначенный для проводимого перед употреблением восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие композиции необязательно могут содержать фармацевтически

приемлемые инертные наполнители, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия и т. п.); неводные разбавители, например, масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт, или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и при необходимости ароматизаторы и окрашивающие агенты.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде суппозитория для ректального введения. В случае применения для парентерального введения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, назальное или подкожное введение, средства, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде стерильных водных растворов или суспензий, забуференных до обеспечения соответствующего значения рН и изотоничности, или в виде парентерально приемлемых масел. Подходящие водные разбавители включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы могут представлять собой разовые дозированные формы, такие как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, содержащие множество доз формы, такие как флаконы, из которых можно отобрать соответствующую дозу, или твердую форму или предварительно приготовленный концентрат, который можно использовать для получения препарата для инъекции. Иллюстративные дозы для вливания находятся в диапазоне примерно от 1 до 1000 мкг/кг/мин средства, смешанного с фармацевтическим носителем, при введении в течение промежутка времени, находящегося в диапазоне от нескольких минут до нескольких дней.

В случае назального введения, введения путем ингаляции или перорального введения фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить с использованием, например, представляющего собой спрей препарата, также содержащего подходящий носитель.

В случае местного введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно готовить в виде кремов или мазей, или в аналогичных разбавителях, подходящих для местного введения. В случае местного введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно

смешать с фармацевтическим носителем при концентрации, равной от примерно 0,1 до примерно 10% лекарственного средства в разбавителе. В другом режиме введения средств, предлагаемых в настоящем изобретении, можно использовать препарат представляющий собой пластырь для обеспечения чрескожной доставки.

При использовании в настоящем изобретении термины "лечить" или "лечение" включают и "предупредительное", и "излечивающее" лечение. "Предупредительное" лечение означает обеспечение задержки развития заболевания, симптома заболевания или патологического состояния, подавления симптомов, которые могут возникнуть, или уменьшения риска развития или повторного возникновения заболевания или симптома. "Излечивающее" лечение включает уменьшение тяжести или подавление ухудшения существующего заболевания, симптома или патологического состояния. Таким образом, лечение включает улучшение или предупреждение ухудшения существующих симптомов заболевания, предупреждение возникновения дополнительных симптомов, улучшение или предупреждение основных причин симптомов, подавление нарушения или заболевания, например, остановку развития нарушения или заболевания, облегчение протекания нарушения или заболевания, обеспечение регрессии нарушения или заболевания, облегчение патологического состояния, вызванного нарушением или заболеванием, или остановки развития симптомов нарушения или заболевания.

Термин "субъект" означает являющегося млекопитающим пациента, нуждающегося в таком лечении, такого как человек.

Типичные нейродегенеративные заболевания, которые характеризуются агрегацией белков, включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височное слабоумие, слабоумие с тельцами Леви (болезнь телец Леви), болезнь Паркинсона со слабоумием, мультисистемную атрофию, боковой амиотрофический склероз и болезнь Гентингтона, а также раковые заболевания и воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона.

В одном варианте осуществления соединения и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, специально направлены на агрегаты  $\alpha$ -синуклеина,  $\beta$ -амилоида и/или тау-белка. Таким образом, эти соединения и фармацевтические композиции можно применять для

модулирования, предупреждения, обращения, замедления или подавления агрегации  $\alpha$ -синуклеина,  $\beta$ -амилоида и/или тау-белков, и их применяют в предлагаемых в настоящем изобретении способах лечения дегенеративных неврологических заболеваний, связанных с агрегацией или вызванных ей, например, такой как агрегация  $\alpha$ -синуклеина,  $\beta$ -амилоида и/или тау-белков. Предпочтительно, если способы, предлагаемые в настоящем изобретении, направлены на нейродегенеративные заболевания, связанные с агрегацией  $\alpha$ -синуклеина,  $\beta$ -амилоида и/или тау-белка. В предпочтительных вариантах осуществления способы лечения направлены на болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь телец Леви или мультисистемную атрофию. В других вариантах осуществления способы направлены на рак или меланому. Соединения, композиции и способ, предлагаемые в настоящем изобретении, также применяют для ослабления вредного воздействия, дополнительного к агрегации белков, такого как гибель нейронных клеток.

В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, применяют для воздействия на агрегацию  $\alpha$ -синуклеина (SYN). В альтернативных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, применяют для воздействия на агрегацию A $\beta$ .

В способах подавления, предлагаемых в настоящем изобретении, "эффективное количество" означает количество, достаточное для уменьшения, замедления прогрессирования или обращения агрегации белков и пептидов. Определение количества агрегатов можно провести с использованием стандартных методик анализа, таких как описанные ниже. Такое модулирование применимо в целом ряде случаев, включая исследования *in vitro*. В таких методиках клетками предпочтительно являются нервные клетки.

В способах лечения, предлагаемых в настоящем изобретении, "эффективное количество" означает количество или дозу, обычно достаточную для обеспечения необходимого терапевтически благоприятного воздействия на субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно определить по стандартным методикам, таким как моделирование, повышение дозы, или в клинических исследованиях, принимая во внимание обычные факторы,

например, режим и путь введения или доставку лекарственных средств, фармакокинетические характеристики средства, тяжесть и протекание инфекции, состояние здоровья субъекта, патологическое состояние и массу тела, и решение лечащего врача. Типичная доза находится в диапазоне примерно от 1 мкг до 2 мг  
5 активного средства в пересчете на 1 кг массы тела субъекта в сутки, предпочтительно примерно от 0,05 до 100 мг/кг/сутки или примерно от 1 до 35 мг/кг/сутки, или примерно от 0,1 до 10 мг/кг/сутки. В альтернативных вариантах осуществления типичная доза находится в диапазоне от примерно 1 мг до  
10 примерно 1 г в сутки, или примерно 1-500, 1-250, 1-100, 1-50, 50-500 или 250-500 мг в сутки. Полную дозу можно вводить в виде одной дозированной формы или в виде разделенных дозированных форм (например, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки).

После того, как у пациента наступило облегчение протекания заболевания, дозу можно отрегулировать до подходящей для предупредительного или  
15 поддерживающего лечения. Так, например, дозу или частоту введения, или их обе в зависимости от симптомов можно сократить, до уровня, при котором сохраняется необходимое терапевтическое или профилактическое воздействие. Разумеется, если симптомы уменьшены до соответствующего уровня, то лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов пациентам может  
20 потребоваться периодическое длительное лечение. Пациентам также может потребоваться постоянное длительное лечение.

#### Комбинации лекарственных средств

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, описанные в настоящем изобретении, можно применять в комбинации с одним или большим  
25 количеством дополнительных активных ингредиентов в фармацевтических композициях или в способах, предназначенных для лечения нейродегенеративных нарушений. Другие дополнительные активные ингредиенты, предназначенные для применения для лечения рака, включают  
30 другие средства для лечения рака или средства, которые ослабляют побочные эффекты, вызванные химиотерапевтическими средствами для лечения рака. Такие комбинации могут обеспечивать повышение эффективности, ослабление других симптомов заболевания, ослабление одного или большего количества побочных эффектов или уменьшение необходимой дозы соединения,

предлагаемого в настоящем изобретении. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить включенными в отдельную фармацевтическую композицию, не содержащую соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или их можно включить в одну фармацевтическую композицию с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить одновременно с введением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, до или после его введения.

Включенные в комбинацию средства включают дополнительные активные ингредиенты, являющиеся такими, для которых известно или обнаружено, что они являются эффективными для лечения нейродегенеративных нарушений, включая такие, которые являются активными по отношению к другой мишени, связанной с заболеванием, такие как, но не ограничиваясь только ими, а) соединения, которые направлены на неправильную укладку белков (такие как лекарственные средства, которые уменьшают продуцирование таких белков, которые увеличивают их клиренс или которые изменяют их агрегацию и/или распространение); b) соединения, которые обеспечивают лечение симптомов таких нарушений (например, средства для допаминозаместительной терапии); и c) лекарственные средства, которые действуют, как нейропротекторы по взаимодополняющим механизмам действия (например, такие, действие которых направлено на аутофагию, такие, которые являются антиоксидантами, и такие, которые действуют по другим механизмам, такие как антагонисты аденозина A2A).

Так, например, композиции и препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, а также способы лечения могут дополнительно включать другие лекарственные средства и фармацевтические препараты, например, другие активные средства, применимые для лечения или паллиативного лечения дегенеративного неврологического заболевания, связанного с агрегацией белков или вызванного ей, например, агрегацией синуклеина, бета-амилоида и/или тау-белка, например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера (БА), болезни телец Леви (БТЛ) и мультисистемной атрофии (МСА), или родственных симптомов или патологических состояний. Так, например, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут дополнительно содержать одно или большее количество таких активных средств и способы лечения могут

дополнительно включать введение одного или большего количества таких активных средств в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления дополнительными активными средствами могут являться антибиотики (например, антибактериальные или бактериостатические пептиды или белки), например, такие, которые являются эффективными по отношению к грамположительным или грамотрицательным бактериям, жидкости, цитокины, иммунорегуляторные средства, противовоспалительные средства, дополнительные активирующие средства, такие как пептиды или белки, содержащие коллагенподобные домены или фибриногенподобные домены (например, фиколин), углевод-связывающие домены и т. п., и их комбинации. Дополнительные активные средства включают такие, которые применимы в таких композициях и способах, включая лекарственные средства на основе допамина, ингибиторы пирокатехин-О-метилтрансферазы (СОМТ), ингибиторы моноаминоксидазы, средства, улучшающие познавательную способность (такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин), антагонисты аденозинового рецептора 2А, ингибиторы бета-секретазы и ингибиторы гамма-секретазы. В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно объединить в фармацевтической композиции или в способе лечения с одним или большим количеством лекарственных средств, выбранных из группы, включающей: такрин (когнекс), донепезил (арицепт), ривастигмин (экселон), галантамин (реминил), физостигмин, неостигмин, икопезил (СР-118954, 5,7-дигидро-3-(2-(1-(2-фторбензил)-4-пиперидинил)этил)-6Н-пирроло(3,2, f)-1,2-бензизоксазол-6-онмалеат), ER-127528 (4-[(5,6-диметокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метил-1-(3-фторбензил)пиперидингидрохлорид), занапезил (ТАК-147; 3-[1-(фенилметил)пиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)-1-пропанфумарат), метрифонат (Т-588; (-)-R- $\alpha$ -[[2-(диметиламино)этокси]метил]бензо[b]тиофен-5-метанолгидрохлорид), FK-960 (N-(4-ацетил-1-пиперазинил)-п-фторбензамидгидрат), ТСН-346 (N-метил-N-2-пиропинилдибенз[b, f]оксепин-10-метанамин), SDZ-220-581 ((S)-альфа-амино-5-(фосфонометил)-[1,1'-бифенил]-3-пропионовая кислота), мемантин (наменда/эксиба), 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан-1-амин (нерамексан), таренфлурбил (флуризан), трамипросат (альцгемед), клиохинол, РВТ-2

(производное 8-гидроксихинолина), 1-(2-(2-нафтил)этил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин, гуперзин А, позатирелин, лейпролид или его производные, испрониклин, (3-аминопропил)(н-бутил)фосфиновую кислоту (SGS-742), N-метил-5-(3-(5-изопропоксипиридинил))-4-пентен-2-амин (испрониклин), 1-деканаминий, N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-N-метил-N-октил-, внутренняя соль (zt-1), салицилаты, аспирин, амоксиприн, бенорилат, салицилат холина и магния, дифлунизал, фаисламин, метилсалицилат, салицилат магния, салицилсалицилат, диклофенак, ацеклофенак, ацеметацин, бромфенак, этодолак, индометацин, набуметон, сулиндак, толметин, ибупрофен, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флурбипрофен, кетопрофен, кеторолак, локсопрофен, напроксен, тиапрофеновую кислоту, супрофен, мефенаминовую кислоту, меклофенаминовую кислоту, фенилбутазон, азапропазон, метамизол, оксифенбутазон, сульфинпразон, пироксикам, лорноксикам, мелоксикам, теноксикам, целекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, парекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, нимесулид, арилалкановые кислоты, 2-арилпропионовые кислоты (профены), N-арилантраниловые кислоты (фенаминовые кислоты), производные пиразолидин, оксикамы, ингибиторы СОХ-2, сульфонанилиды, незаменимые жирные кислоты и минозак (2-(4-(4-метил-6-фенилпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидиндигидрохлоридгидрат), и их комбинации.

Возможные включенные в комбинацию средства, предназначенные для лечения рака, могут включать, например, ингибиторы протеин- и липидкиназы (например, PI3K, B-rat, BCR/ABL), агенты, усиливающие действие лучевой терапии, агенты, связывающиеся с микротрубочками (например, таксол, винбластин), ингибиторы клеточного метаболизма, интеркаляторы ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), ингибиторы топоизомеразы (например, доксорубицин) и агенты, алкилирующие ДНК.

#### Исследования

Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно использовать в исследованиях, включая исследования, проводимые в экспериментальных системах *in vitro*, *in vivo*, или *ex vivo*. Экспериментальные системы могут включать, но не ограничиваются только ими, образцы клеток, образцы тканей, компоненты клеток или смеси компонентов клеток, целые органы или их части,

или организмы. Исследования включают, но не ограничиваются только ими, использование соединений в качестве реагентов для анализа, изучение биохимических путей или определение воздействий других агентов на экспериментальную систему в присутствии или при отсутствии одного или  
5 большего количества соединений, описанных в настоящем изобретении.

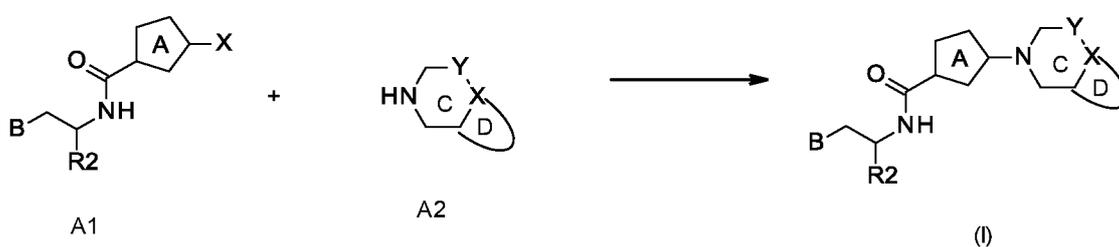
Соединения, описанные в настоящем изобретении, также можно использовать в биохимических исследованиях. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении, можно инкубировать с образцом ткани или клеток субъекта для определения возможной  
10 реакции субъекта на введение соединения или для определения того, какое из соединений, описанных в настоящем изобретении, обеспечивает оптимальное воздействие на конкретного субъекта или группу субъектов. Одно такое исследование включает (а) получение образца клеток или образца ткани субъекта, у которого можно исследовать модулирование одного или большего  
15 количества биомаркеров; (b) введение одного или большего количества соединений, описанных в настоящем изобретении, в образец клеток или образец ткани; и (с) определение степени модулирования одного или большего количества биомаркеров после введения соединения путем сопоставления с состоянием биомаркера до введения соединения. Исследование необязательно  
20 включает проводимую после стадии (с) дополнительную стадию (d) выбор соединения, предназначенного для применения для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с агрегацией белков, проводимый на основании степени модулирования, определенной на стадии (с).

#### Химический синтез

25 Типичные химические соединения, применимые в способах, предлагаемых в настоящем изобретении, будут описаны со ссылкой на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза, описывающие общие методики их получения, и последующие конкретные примеры. Для специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что для получения различных соединений, предлагаемых  
30 в настоящем изобретении, можно подходящим образом выбрать исходные вещества, чтобы конечные необходимые заместители содержались в ходе осуществления схемы реакции, в зависимости от ситуации с введением или без введения защитной группы, и получить искомый продукт. Альтернативно, может

оказаться необходимым или желательным вместо конечного необходимого заместителя использовать подходящую группу, которая может содержаться в ходе осуществления схемы реакции, и в зависимости от ситуации заменена необходимым заместителем. Кроме того, для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что превращения, представленные на 5 приведенных ниже схемах, можно проводить в любой последовательности, которая совместима с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую из реакций, представленных на общих схемах, предпочтительно проводят при температуре, равной примерно от 0°C до температуры кипения используемого органического растворителя. Если не указано иное, то переменные являются 10 такими, как определено выше для формулы (I). Изотопно-меченые соединения, описанные в настоящем изобретении, получают в соответствии с описанными ниже методиками с использованием подходящим образом меченых исходных веществ. Такие материалы обычно можно приобрести у поставщиков изотопно-меченых химических реагентов. 15

Схема А



Некоторые соединения формулы (I) получают так, как показано на схеме А. Замещенные производные A1, в которых X обозначает отщепляющуюся группу, 20 например, галоген, например, Br, имеются в продаже или их получают по известным методикам, например, по методикам, описанным в WO2015116663. Соединения A1 вводят в реакцию сочетания с аминами A2 и получают соединения формулы (I). Подходящие условия включают проведение реакции в подходящем растворителе, например, MeCN, с использованием подходящего 25 основания, например, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при подходящей температуре, например, при 100-120°C, при повышенном давлении в течение подходящего промежутка времени, например, в течение 16-48 ч. Альтернативно, реакцию можно провести в альтернативном растворителе, например, диоксане, с использованием подходящего основания, например, ДИПЭА, при повышенной температуре,

например, при 120<sup>o</sup>C, и повышенном давлении в течение подходящего промежутка времени, например, в течение 20-120 ч. Альтернативно, можно использовать содержащий Pd катализатор, например, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, и подходящий лиганд, например, RuPhos или Brettphos, в подходящем растворителе, таком как диоксан, при повышенной температуре и давлении, например, при 100-110<sup>o</sup>C, в присутствии подходящего основания, например, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или NaOtBu, в течение подходящего промежутка времени, например, в течение 3-16 ч

Амины А2 имеются в продаже или их можно получить по любой методике, известной специалистам в данной области техники.

10       Примеры

Методики анализа

Масс-спектры (МС) снимали с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) на масс-спектрометре для ЖХМС 2010EV (Shimadzu), соединенном с ВЭЖХ (высокоэффективный жидкостной хроматограф) Modular Prominence (Shimadzu), с использованием колонки Xbridge C18, 2,1×30 мм, 2,5 мкм (Waters). Инжектировали раствор образца, обладающий концентрацией, равной примерно 1 мг/мл, объемом 3 мкл. Подвижной фазой в случае щелочной среды являлась смесь А) 5 мМ формиат аммония + 0,1% аммиака в воде и В) 5% подвижной фазы А + 0,1% аммиака в ацетонитриле. Используемый градиентный режим являлся следующим: от 5:95 (В/А) до 95:5 (В/А) за 4 мин и выдерживание при 95:5 (В/А) в течение следующей 1 мин.

Хроматографию с нормальной фазой проводили с использованием колонок с силикагелем (силикагель, 100:200 меш) или картриджей для систем для проведения флэш-хроматографии, таких как Teledyne Isco CombiFlash®.

25       Спектры ЯМР снимали с использованием спектрометра Varian, 400 МГц, при времени накопления (at) = 2,0 с, задержке релаксации (d1) = 2,0 с и уширении линии (lb) = 0,5 Гц. Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей (DMSO-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>). Химические сдвиги приведены в частях на миллион (част./млн) и константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах (Гц). Спиновые мультиплетности указаны следующим образом: широкий (br), синглет (s), дублет (d), триплет (t), квадруплет (q) и мультиплет (m).

Аббревиатуры/многократно использовавшиеся реагенты

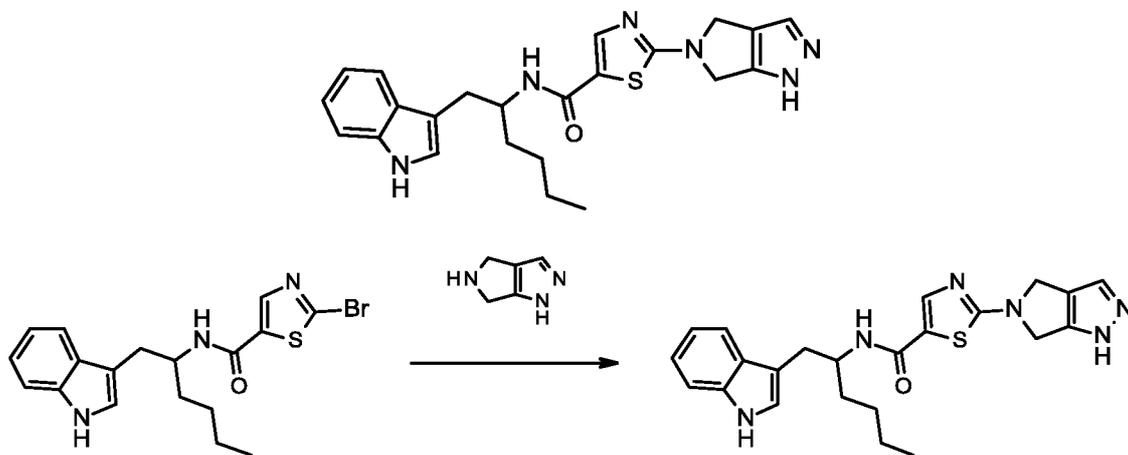
	Ас:	ацетил
	АЦН или MeCN:	ацетонитрил
5	Предшественник катализатора BrettPhos:	хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4', 6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II)
	Рассол:	насыщенный водный раствор хлорида натрия
	nBu:	н-бутил
	tBu:	трет-бутил
10	ДХМ:	дихлорметан
	ДИПЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
	ДМАП:	4-(диметиламино)пиридин
	ДМФ:	N,N-диметилформамид
	ДМСО:	диметилсульфоксид
15	ЭР <sup>+</sup> :	ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов
	ЭР <sup>-</sup> :	ионизация электрораспылением в режиме отрицательных ионов
	ИЭР:	ионизация электрораспылением
	Et <sub>2</sub> O:	диэтиловый эфир
	EtOAc:	этилацетат
20	ГАТУ:	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат
	ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ч:	час(ы)
	ЖХ:	жидкостная хроматография
25	ЖХМС:	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
	LiHMDS:	бис(триметилсилил)амид лития
	Me:	метил
	MeCN:	ацетонитрил
	MeOH:	метанол
30	МС:	масс-спектрометрия
	мин:	минута (минуты)
	ЯМР:	ядерный магнитный резонанс
	PdCl <sub>2</sub> (dppf):	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ :	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
КТ:	комнатная температура
RuPhos:	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
ТБАФ:	тетра-н-бутиламмонийфторид
5 ТЭА:	триэтиламин
ТФК:	трифторуксусная кислота
ТГФ:	тетрагидрофуран
ТСХ:	тонкослойная хроматография

10 Названия соединений получены на основании приведенных структур с помощью программного обеспечения Biovia Draw 2016, version 16.1.

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения. Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что для получения других соединений формулы (I) приведенные ниже реакции и схемы синтеза можно изменить путем выбора 15 подходящих исходных веществ и реагентов.

Пример 1: 2-(4,6-Дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиазол-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид



20 К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,20 г, 0,49 ммоль) и 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиазола (0,13 г, 0,61 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,34 г, 2,40 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную 25 смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Органический слой отделяли,

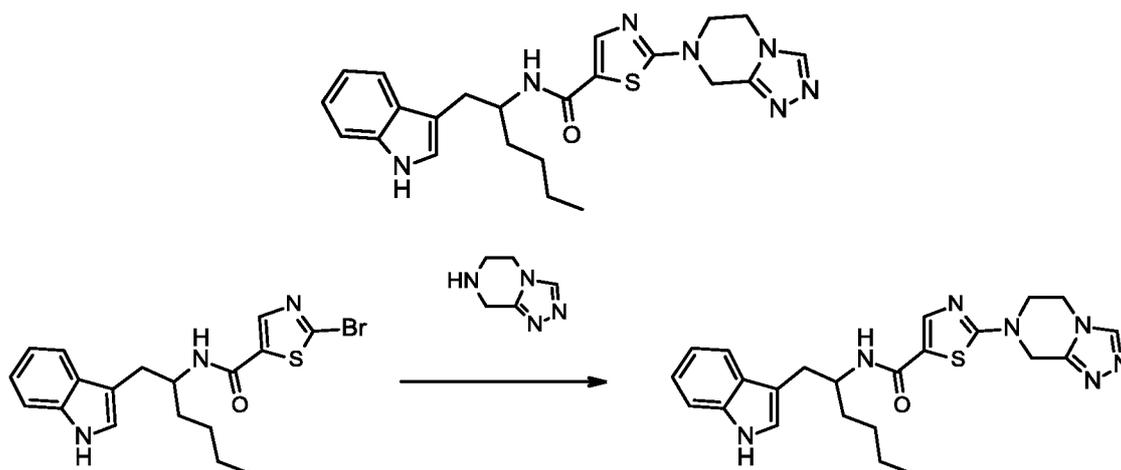
сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0,1 до 8%  $\text{MeOH}$  в ДХМ) и получали 2-(4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиазол-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,12 г, 56%) в виде почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,1%

МС (ИЭР)  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{ВУ}$  (время удерживания)/%: 435,00/2,63/98,5%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  0,80 (t,  $J=6,85$  Гц, 3H) 1,12 - 1,33 (m, 4H) 1,40 - 1,63 (m, 2H) 2,77 - 2,98 (m, 2H) 4,11 - 4,49 (m, 4H) 6,91 - 6,99 (m, 1H) 7,03 (t,  $J=7,34$  Гц, 1H) 7,09 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H) 7,29 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H) 7,57 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H) 7,61 (s, 1H) 7,86 (s, 1H) 7,95 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H) 10,74 (brs, 1H) 12,80 (s, 1H).

Пример 2: 2-(6,8-Дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид



К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,30 г, 0,72 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (0,11 г, 0,92 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,30 г, 2,20 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при  $120^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали с помощью 5%  $\text{MeOH}$  в ДХМ ( $3 \times 10$  мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали 2-(6,8-дигидро-

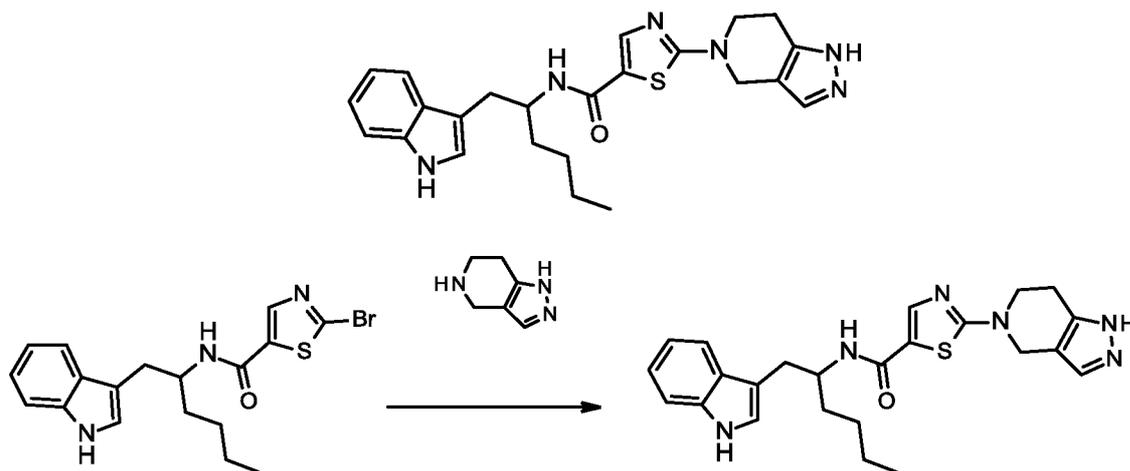
5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,025 г, 8%) в виде почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,0%

5 МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 450,00/2,47/97,5%

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 (t, J=6,60 Гц, 3Н) 1,17 - 1,33 (m, 4Н) 1,44-1,56 (m, 2Н) 2,76 - 2,94 (m, 2Н) 3,94 (t, J=5,38 Гц, 2Н) 4,08-4,16 (m, 1Н) 4,20 (t, J=5,38 Гц, 2Н) 4,83 (s, 2Н) 6,91 - 6,96 (m, 1Н) 7,02 (t, J=7,58 Гц, 1Н) 7,08 (d, J=1,96 Гц, 1Н) 7,29 (d, J=7,83 Гц, 1Н) 7,56 (d, J=7,82 Гц, 1Н) 7,86 (s, 1Н) 8,03 (d, J=8,80 Гц, 1Н) 8,51 (s, 1Н) 10,74 (brs, 1Н)

10 Пример 3: N-[1-(1Н-Индол-3-илметил)пентил]-2-(1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид



15 К раствору 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,20 г, 0,49 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (0,09 г, 0,61 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,34 г, 2,40 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения

20 реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл).

Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0,1 до 8% MeOH в ДХМ) и

25 получали N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-(1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-

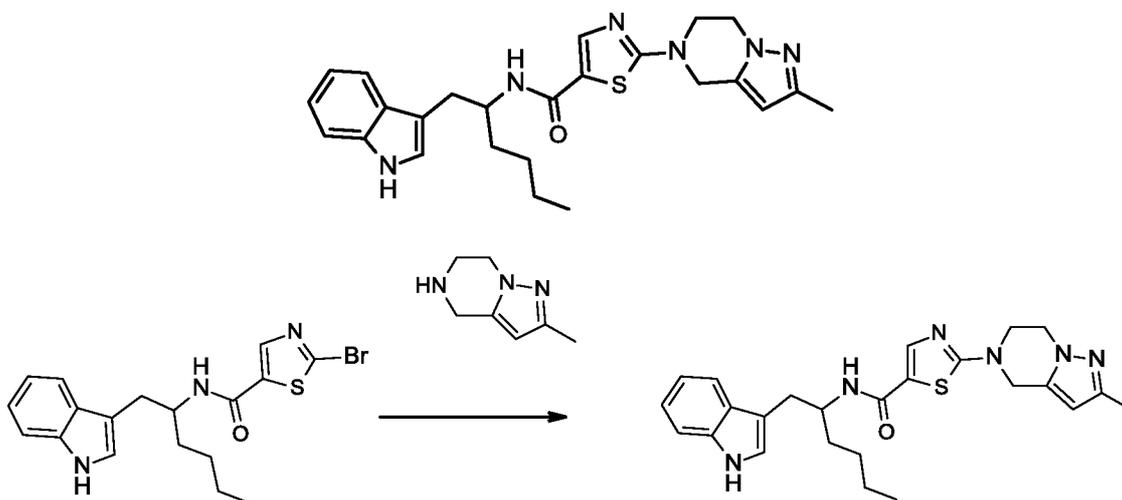
с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (0,06 г, 27%) в виде почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 96,6%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 449,00/2,71/95,8%

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,82 (t, J=6,60 Гц, 3H) 1,16 - 1,33 (m, 4H) 1,44-1,58 (m, 2H) 2,73 - 2,93 (m, 4H) 3,80-3,84 (m, 2H) 4,04-4,12 (m, 1H) 4,39 - 4,57 (m, 2H) 6,91 - 6,97 (m, 1H) 7,02 (t, J=7,34 Гц, 1H) 7,08 (d, J=1,96 Гц, 1H) 7,29 (d, J=7,83 Гц, 2H) 7,56 (d, J=7,34 Гц, 1H) 7,81 (s, 1H) 7,93 (d, J=8,80 Гц, 1H) 10,73 (brs, 1H) 12,56 (brs, 1H).

10 Пример 4: N-[1-(1H-Индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид



15 К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамида (0,20 г, 0,49 ммоль) и 2-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразина (0,09 г, 0,61 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,34 г, 2,40 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с 20 помощью H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл).

Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0,1 до 8% MeOH в ДХМ) и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4H-

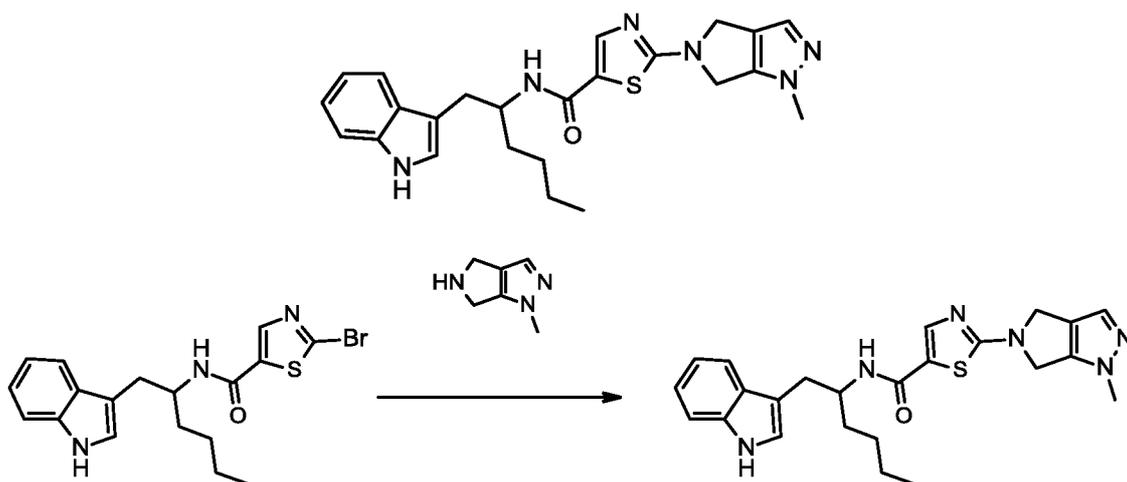
пиразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (0,03 г, 13%) в виде почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,7%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 463,00/2,85/99,0%

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 (t, J=6,60 Гц, 3H) 1,15 - 1,35 (m, 4H) 1,38 - 1,60 (m, 2H) 2,12 (s, 3H) 2,79 - 2,97 (m, 2H) 3,91 - 4,02 (m, 2H) 4,08 - 4,18 (m, 3H) 4,67 (s, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,90 - 6,98 (m, 1H) 7,03 (t, J=7,34 Гц, 1H) 7,09 (d, J=1,47 Гц, 1H) 7,30 (d, J=7,82 Гц, 1H) 7,56 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,03 (d, J=8,31 Гц, 1H) 10,76 (brs, 1H).

10 Пример 5: N-[1-(1H-Индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5-ил)тиазол-5-карбоксамид



15 К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,20 г, 0,49 ммоль) и 1-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-с]пиразола (0,09 г, 0,73 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,20 г, 1,47 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с 20 помощью H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью 10% MeOH в ДХМ (3×10 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с 25 помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0,2 до 3,2% MeOH в ДХМ) и путем растирания со смесью ДХМ:пентан (1:10, 20 мл) и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-4,6-

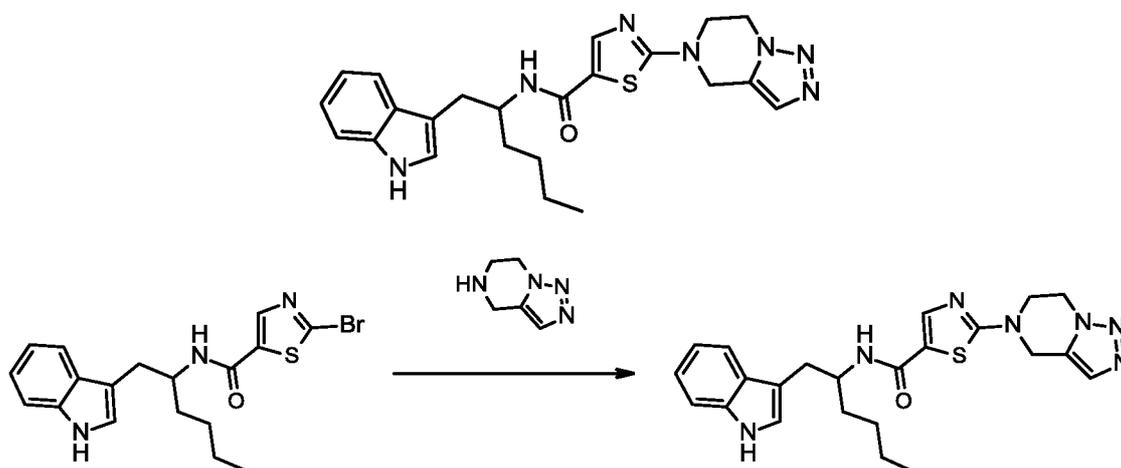
дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (0,08 г, 36%) в виде почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,5%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 449,00/2,72/96,7%

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (t, J=6,85 Гц, 3H) 1,17 - 1,38 (m, 4H) 1,43 - 1,59 (m, 2H) 2,75 - 2,94 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 4,08-4,18 (m, 1H) 4,46 (s, 2H) 4,65 (s, 2H) 6,92 - 7,00 (m, 1H) 7,04 (t, J=7,58 Гц, 1H) 7,10 (d, J=1,47 Гц, 1H) 7,28 - 7,31 (m, 1H) 7,32 (s, 1H) 7,58 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,97 (d, J=8,31 Гц, 1H) 10,76 (brs, 1H).

10 Пример 6: 2-(6,7-Дигидро-4H-триазоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид



15 К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,20 г, 0,49 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиразина (0,07 г, 0,59 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли NaOtBu (0,07 г, 0,73 ммоль) и RuPhos (0,05 г, 0,10 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин, затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,05 г, 0,05 ммоль) и повторно продували аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит, промывали с помощью 5% MeOH в ДХМ (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H<sub>2</sub>O (15 мл), рассолом (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, 4% MeOH в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали 2-(6,7-дигидро-4H-

20

25

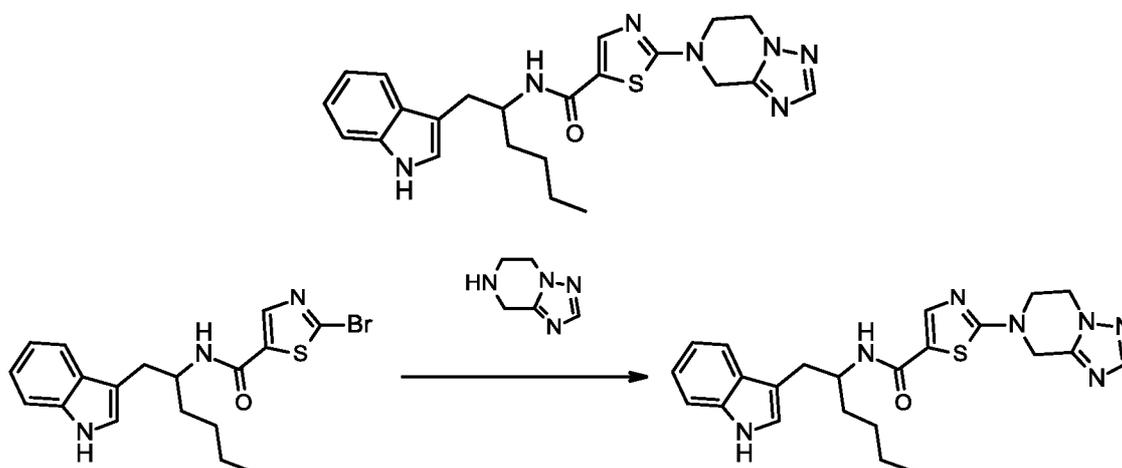
триазоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,07 г, 32%) в виде почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,6%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 450,00/2,53/99,8%

5 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 (t, J=6,85 Гц, 3H) 1,18 - 1,37 (m, 4H) 1,42 - 1,62 (m, 2H) 2,84-2,96 (m, 2H) 4,04 (t, J=5,38 Гц, 2H) 4,10-4,18 (m, 1H) 4,53 (t, J=5,38 Гц, 2H) 4,84 (s, 2H) 6,91 - 6,98 (m, 1H) 7,04 (t, J=7,34 Гц, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,31 (d, J=8,31 Гц, 1H) 7,57 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,68 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 8,05 (d, J=8,31 Гц, 1H) 10,75 (brs, 1H).

10 Пример 7: 2-(6,8-Дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид



15 К раствору 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамида (0,20 г, 0,49 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина (0,07 г, 0,59 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,24 г, 0,73 ммоль) и RuPhos (0,05 г, 0,10 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин, затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,05 г, 0,05 ммоль) и повторно продували аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью 5% MeOH в ДХМ (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью H<sub>2</sub>O (15 мл), рассолом (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 1 до

25

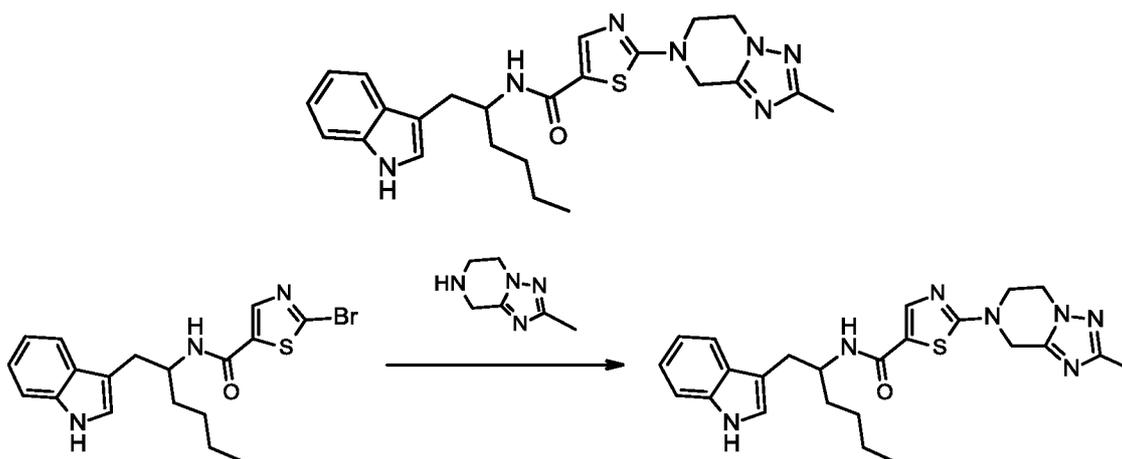
4% MeOH в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали 2-(6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,04 г, 18%) в виде почти белого твердого вещества.

5 Чистота по данным ВЭЖХ: 99,4%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 450,00/2,58/97,4%

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,82 (t, J=6,85 Гц, 3Н) 1,12 - 1,36 (m, 4Н) 1,42 - 1,65 (m, 2Н) 2,82-2,94 (m, 2Н) 3,99 - 4,18 (m, 3Н) 4,30 (t, J=5,14 Гц, 2Н) 4,81 (s, 2Н) 6,93 - 6,99 (m, 1Н) 7,04 (t, J=7,58 Гц, 1Н) 7,10 (s, 1Н) 7,31 (d, J=8,31 Гц, 1Н) 7,57 (d, J=7,82 Гц, 1Н) 7,88 (s, 1Н) 8,01 (s, 1Н) 8,06 (d, J=8,80 Гц, 1Н) 10,76 (brs, 1Н).

Пример 8: N-[1-(1Н-Индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7-ил)тиазол-5-карбоксамид



К раствору 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,20 г, 0,49 ммоль) и 2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазина (0,08 г, 0,59 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли NaOtBu (0,07 г, 0,73 ммоль) и RuPhos (0,05 г, 0,10 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин, затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,05 г, 0,05 ммоль) и повторно продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc (60 мл), фильтровали через целит. Органический слой отделяли, промывали с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл), рассолом (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный

20

25

остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 2,5 до 6% MeOH в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил)тиазол-5-карбоксамид (0,07 г, 30%) в виде почти белого твердого вещества.

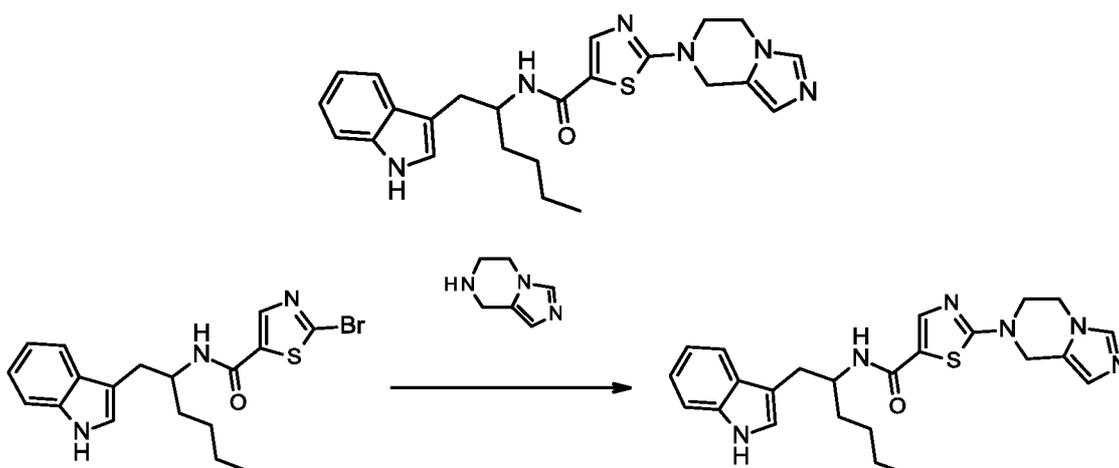
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,6%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 464,00/2,59/98,6%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (t, J=6,85 Гц, 3H) 1,15 - 1,35 (m, 4H) 1,46-1,58 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,78 - 2,94 (m, 2H) 4,04 (t, J=5,14 Гц, 2H) 4,06-4,16 (m, 1H) 4,21 (t, J=5,38 Гц, 2H) 4,74 (s, 2H) 6,91 - 6,98 (m, 1H) 7,04 (t, J=7,34 Гц, 1H) 7,09 (d, J=1,96 Гц, 1H) 7,31 (d, J=7,82 Гц, 1H) 7,57 (d, J=7,82 Гц, 1H) 7,87 (s, 1H) 8,04 (d, J=8,31 Гц, 1H) 10,74 (brs, 1H).

Пример 9: 2-(6,8-Дигидро-5H-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид

15



20

К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,40 г, 0,98 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина (0,18 г, 1,48 ммоль) в диоксане (16 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,96 г, 2,96 ммоль) и RuPhos (0,09 г, 0,19 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 30 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,09 г, 0,09 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 110°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом

25

(100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме.

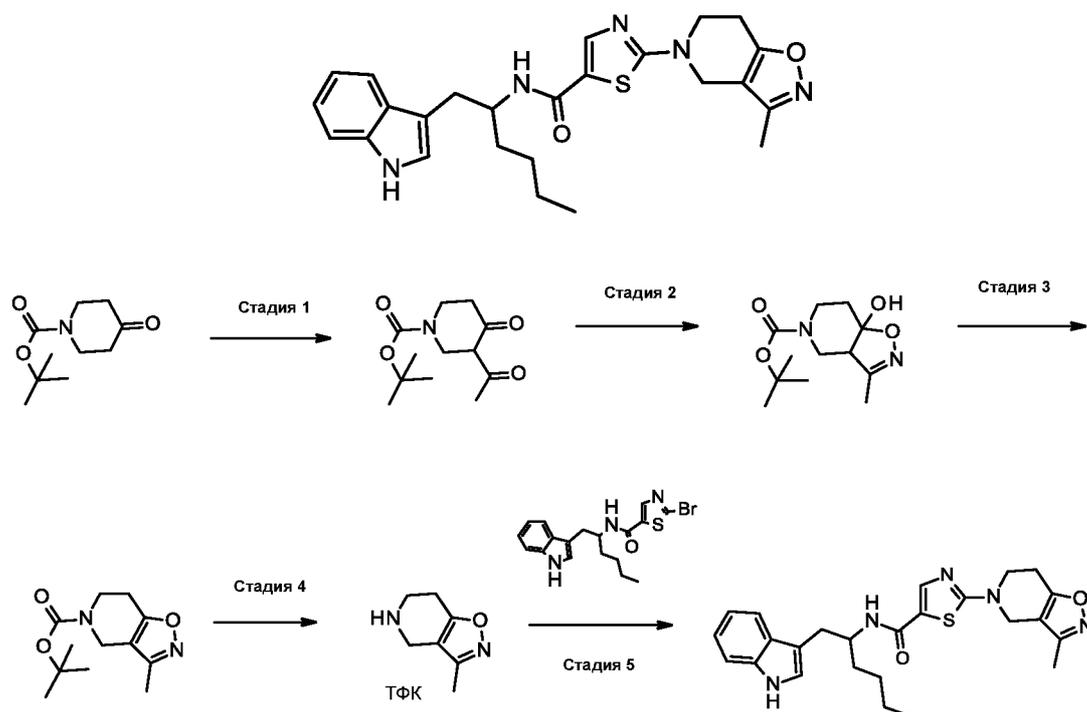
Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 0 до 5%  $\text{MeOH}$  в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали 2-(6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пирозин-7-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,07 г, 14%) в виде белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,3%

МС (ИЭР)  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ /ВУ/%: 449,00/2,76/96,0%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,81 (t,  $J=6,60$  Гц, 3H) 1,18 - 1,35 (m, 4H) 1,44 - 1,60 (m, 2H) 2,82 - 2,92 (m, 2H) 3,89 (t,  $J=5,38$  Гц, 2H) 4,11 (d,  $J=4,40$  Гц, 1H) 4,19 (t,  $J=5,38$  Гц, 2H) 4,71 (s, 2H) 6,83 (s, 1H) 6,93 - 6,98 (m, 1H) 7,04 (t,  $J=7,34$  Гц, 1H) 7,10 (d,  $J=1,47$  Гц, 1H) 7,31 (d,  $J=7,82$  Гц, 1H) 7,57 (d,  $J=7,82$  Гц, 1H) 7,65 (s, 1H) 7,87 (s, 1H) 8,01 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H) 10,76 (brs, 1H).

Пример 10: N-[1-(1Н-Индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-ацетил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата  
К раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4,00 г, 20,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) при  $-20^\circ\text{C}$  по каплям добавляли 1 М раствор  $\text{LiHMDS}$  (3,69 г, 22,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение

5 мин. При  $-20^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли  $\text{CH}_3\text{COCl}$  (1,89 г, 24,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 5 мин. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали охлажденной льдом водой (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (75 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 0 до 10%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали трет-бутил-3-ацетил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,62 г, 33%) в виде желтой жидкости.

МС (ИЭР)  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}-\text{Вос}]^+$  (Вос = трет-бутоксикарбонил)/ВУ/%:

142,00/1,43/78,3%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49 (s, 9H) 2,14 (s, 3H) 2,45 (t,  $J=5,87$  Гц, 2H) 3,59 (t,  $J=6,11$  Гц, 2H) 4,19 (s, 2H) 15,7 (s, 1H).

15 Стадия 2: Синтез трет-бутил-7а-гидрокси-3-метил-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло-[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата

К раствору трет-бутил-3-ацетил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,60 г, 6,63 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (16 мл) добавляли  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,78 г, 11,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин.

20 По каплям добавляли ТЭА (1,34 г, 13,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Протекающую в остатке реакцию останавливали охлажденной льдом  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл) и смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (75 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме.

25 Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100- 200 меш, от 0 до 30%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали трет-бутил-7а-гидрокси-3-метил-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (0,80 г, 47%) в виде желтого твердого вещества.

30 МС (ИЭР)  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ /ВУ/%: 257,00/1,47/96,5%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (s, 9H) 1,87 (s, 3H) 1,95 - 2,03 (m, 2H) 2,92-1,96 (m, 1H) 3,09-3,22 (m, 2H) 3,40-3,46 (m, 1H) 3,62-3,68 (m, 1H), 6,82 (s, 1H).

Стадия 3: Синтез трет-бутил-3-метил-6,7-дигидроизооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата

5 К раствору трет-бутил-7а-гидрокси-3-метил-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (0,80 г, 3,12 ммоль) в ДХМ (16 мл) при 0°C добавляли пиридин (0,54 г, 6,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 20 мин. Добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,81 г, 6,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же  
10 температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали охлажденной льдом  $\text{H}_2\text{O}$  (80 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×80 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (80 мл), сушили над  
15 безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-метил-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (0,61 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

МС (ИЭР)  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{ВУ}/\%$ : 239,00/1,79/99,3%

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49 (s, 9H) 2,24 (s, 3H) 2,77 (t,  $J=5,14$  Гц, 2H) 3,70-3,78 (m, 2H) 4,30 (s, 2H).

Стадия 4: Синтез 3-метил-4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридинтрифторацетата

25 К раствору трет-бутил-3-метил-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (0,30 г, 1,26 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0°C по каплям добавляли ТФК (0,69 г, 6,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь  
30 концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали путем растирания с  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×10 мл) и сушили в вакууме и получали 3-метил-4,5,6,7-

тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридинтрифторацетат (0,29 г, 91%) в виде почти белого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 139,00/1,16/98,2%

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,21 (s, 3H) 3,00 (t, J=6,11 Гц, 2H) 3,45 (t, J=6,11 Гц, 2H) 4,10 (s, 2H), 9,37 (brs, 2H).

Стадия 5: Синтез N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамида

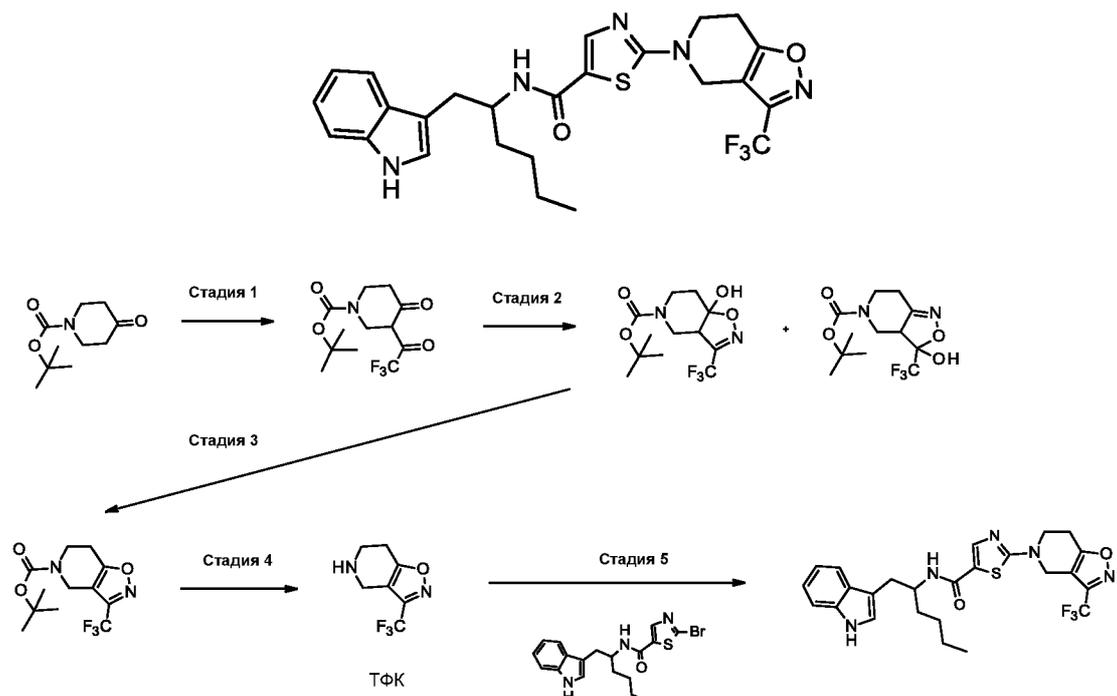
К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамида (0,25 г, 0,61 ммоль) и 3-метил-4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридинтрифторацетата (0,17 г, 0,67 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,42 г, 3,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 20 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали охлажденной льдом H<sub>2</sub>O (75 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (75 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0 до 2% MeOH в ДХМ) и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (0,09 г, 32%) в виде белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,6%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 464,00/2,98/96,0%

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 (t, J=6,85 Гц, 3H) 1,15-1,35 (m, 4H) 1,40-1,60 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,79-2,94 (m, 4H) 3,85 (t, J=5,62 Гц, 2H) 4,04-4,14 (m, 1H) 4,40 (s, 2H) 6,91-6,97 (m, 1H) 7,03 (t, J=7,58 Гц, 1H) 7,08 (s, 1H) 7,30 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,56 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,84 (s, 1H) 7,98 (d, J=8,80 Гц, 1H) 10,74 (brs, 1H).

Пример 11: N-[1-(1H-Индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата

- 5 К раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 25,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли 1 М раствор LiHMDS (4,61 г, 27,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 45 мин. При  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли  $\text{CF}_3\text{COOEt}$  (4,27 г, 30,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин.
- 10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали охлажденной льдом  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл), смесь подкисляли 1 н. раствором  $\text{HCl}$  и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 150$  мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над
- 15 безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 0 до 5%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали трет-бутил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилат (4,68 г, 63%) в виде желтого твердого вещества.
- 20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H) 2,60 (t,  $J=5,87$  Гц, 2H) 3,64 (t,  $J=6,11$  Гц, 2H) 4,36 (brs, 2H) 14,77 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-7а-гидрокси-3-(трифторметил)-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата и трет-бутил-3-гидрокси-3-(трифторметил)-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

К раствору трет-бутил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 6,77 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NH<sub>2</sub>OH·HCl (0,80 г, 11,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. По каплям добавляли ТЭА (1,37 г, 13,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. ТСХ и ЖХМС показывали образование двух региоизомеров. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Протекающую в остатке реакцию останавливали охлажденной льдом H<sub>2</sub>O (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (75 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Оба изомера разделяли с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100- 200 меш, от 0 до 17% EtOAc в гексанах) и получали трет-бутил-7а-гидрокси-3-(трифторметил)-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (1,12 г, 53%) в виде белого твердого вещества (пятно более полярного соединения)  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,35 (s, 9H) 2,17 (brs, 2H) 3,13-3,24 (m, 2H) 3,42 (brs, 1H) 3,52 (m, 1H) 3,69-3,89 (m, 1H), 7,80 (t, 1H), и трет-бутил-3-гидрокси-3-(трифторметил)-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,62 г, 30%) в виде белого твердого вещества (пятно менее полярного соединения)  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,42 (s, 9H) 2,38 (m, 1H) 2,62 (m, 1H) 2,70-2,78 (m, 1H) 3,00-3,12 (m, 1H) 3,37 (m, 1H) 4,10-4,22 (m, 2H) 8,43 (s, 1H).

Стадия 3: Синтез трет-бутил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата

К раствору трет-бутил-7а-гидрокси-3-(трифторметил)-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (1,10 г, 3,55 ммоль) в ДХМ (22 мл) при 0°С добавляли пиридин (0,61 г, 7,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 20 мин. Добавляли

SOCl<sub>2</sub> (0,92 г, 7,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали охлажденной льдом H<sub>2</sub>O (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×100 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (0,82 г, 79%) в виде желтой жидкости. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50 (s, 9H) 2,92-2,96 (m, 2H) 3,78-3,86 (m, 2H) 4,46 (s, 2H).

Стадия 4: Синтез 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридинтрифторацетата

К раствору трет-бутил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (0,80 г, 2,74 ммоль) в ДХМ (16 мл) при -5°C по каплям добавляли ТФК (1,51 г, 13,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали путем растирания с Et<sub>2</sub>O (2×20 мл) и сушили в вакууме и получали 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридинтрифторацетат (0,65 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 193,00/1,62/96,2%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,13 (t, J=6,11 Гц, 2H) 3,47 (t, J=6,11 Гц, 2H) 4,44 (s, 2H), 9,58 (brs, 2H).

Стадия 5: Синтез N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид

К раствору 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,30 г, 0,73 ммоль) и 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридинтрифторацетата (0,26 г, 0,89 ммоль) в

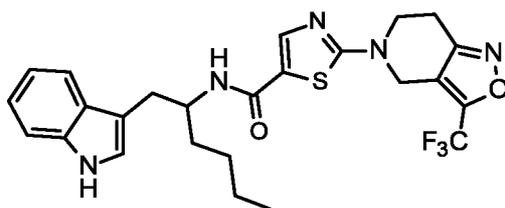
диоксане (15 мл) добавляли NaOtBu (0,21 г, 2,21 ммоль) и RuPhos (0,07 г, 0,14 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 30 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,07 г, 0,07 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0 до 1% MeOH в ДХМ) и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид (0,098 г, 26%) в виде светло-желтого твердого вещества.

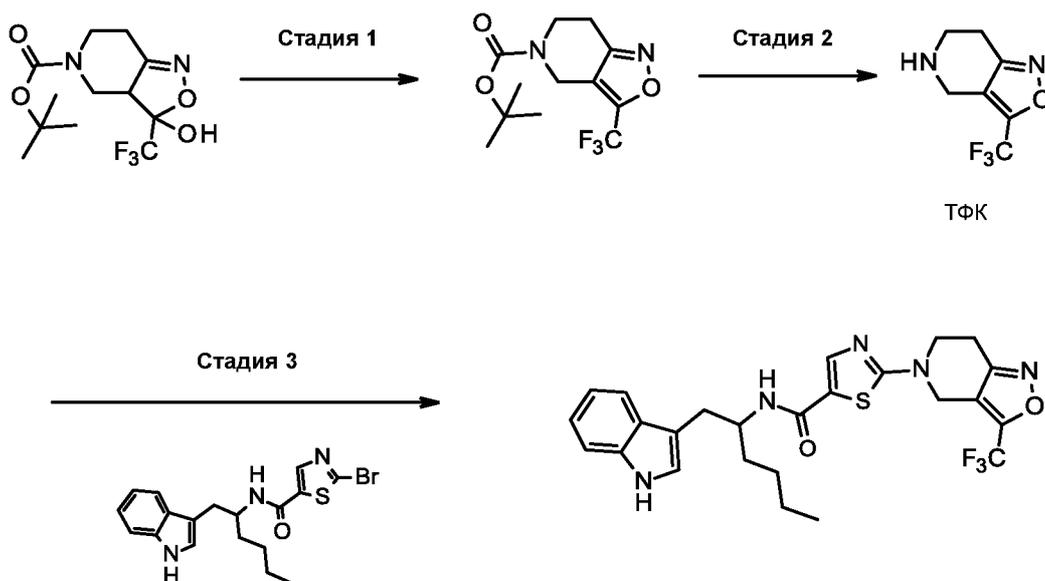
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,7%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 518,00/3,50/97,8%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (t, J=6,85 Гц, 3H) 1,14-1,34 (m, 4H) 1,40-1,66 (m, 2H) 2,82-2,92 (m, 2H) 3,06-3,18 (m, 2H) 3,90 (t, J=5,62 Гц, 2H) 4,04-4,19 (m, 1H) 4,62 (s, 2H) 6,92-6,99 (m, 1H) 7,04 (t, J=7,58 Гц, 1H) 7,09 (d, J=1,47 Гц, 1H) 7,31 (d, J=8,31 Гц, 1H) 7,57 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,85 (s, 1H) 8,03 (d, J=8,80 Гц, 1H) 10,75 (brs, 1H).

Пример 12: N-[1-(1H-Индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид





Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

К раствору трет-бутил-3-гидрокси-3-(трифторметил)-3а,4,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (получали так, как описано в примере 11, стадия 2) (0,60 г, 1,93 ммоль) в ДХМ (12 мл) при 0°C добавляли пиридин (0,33 г, 4,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 20 мин. Добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,50 г, 4,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали охлажденной льдом  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×75 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,40 г, 71%) в виде желтой жидкости. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

МС (ИЭР)  $m/e$  [ $\text{M}+\text{H}-\text{Вос}$ ]<sup>+</sup>/ВУ/%: 193,00/2,03/99,2%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50 (s, 9H) 2,91 (t,  $J=5,62$  Гц, 2H) 3,73 (t,  $J=5,38$  Гц, 2H) 4,61 (s, 2H).

Стадия 2: Синтез 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридинтрифторацетата

К раствору трет-бутил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,39 г, 1,33 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -5°C по каплям добавляли ТФК (0,73 г, 6,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали путем растирания с Et<sub>2</sub>O (2×10 мл) и сушили в вакууме и получали 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридинтрифторацетат (0,31 г, 81%) в виде почти белого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 193,00/1,49/97,7%

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,13 (t, J=6,11 Гц, 2H) 3,47 (t, J=6,11 Гц, 2H) 4,44 (s, 2H), 9,42 (brs, 2H).

Стадия 3: Синтез N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид

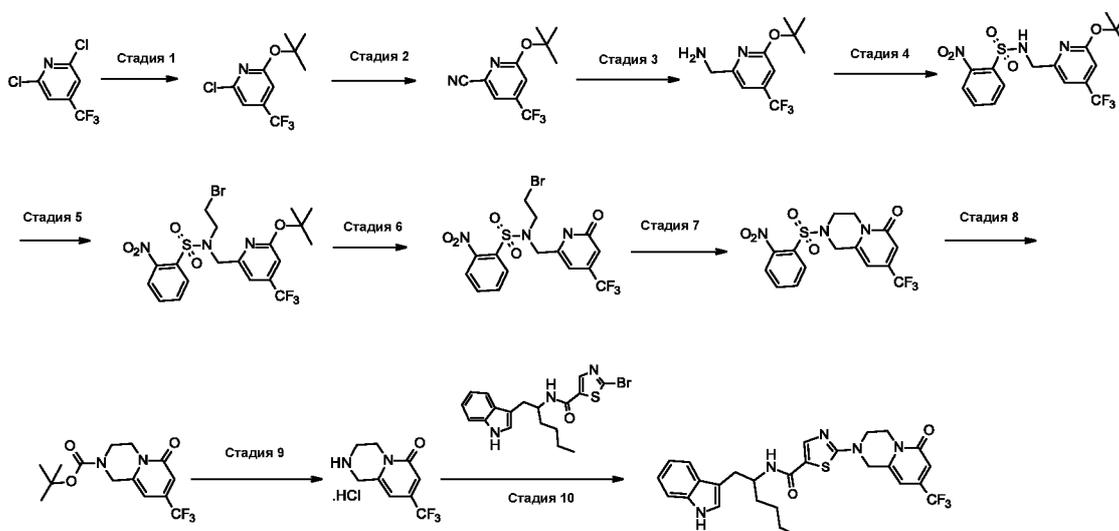
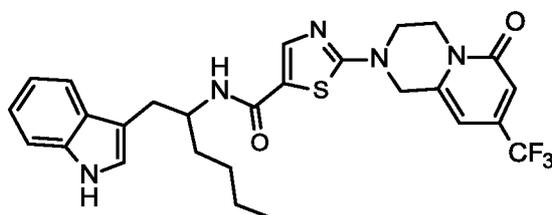
К раствору 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,30 г, 0,73 ммоль) и 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,3-с]пиридинтрифторацетата (0,26 г, 0,88 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли NaOtBu (0,21 г, 2,21 ммоль) и RuPhos (0,07 г, 0,14 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 30 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,07 г, 0,07 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0 до 0,8% MeOH в ДХМ) и получали N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид (0,09 г, 24%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,8%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 518,00/3,54/97,8%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,82 (t, J=6,85 Гц, 3H) 1,17-1,30 (m, 4H) 1,47-1,58 (m, 2H) 2,74-2,94 (m, 2H) 3,04 (t, J=5,87 Гц, 2H) 3,86 (t, J=5,87 Гц, 2H) 4,11 (d, J=4,40 Гц, 1H) 4,79 (d, J=0,98 Гц, 2H) 6,91-6,97 (m, 1H) 7,04 (t, J=7,34 Гц, 1H) 7,09 (d, J=1,96 Гц, 1H) 7,31 (d, J=8,31 Гц, 1H) 7,57 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,85 (s, 1H) 8,03 (d, J=8,80 Гц, 1H) 10,76 (brs, 1H).

Пример 13: N-[1-(1H-Индол-3-илметил)пентил]-2-[6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-a]пирозин-2-ил]тиазол-5-карбоксамид



Стадия 1: Синтез 2-трет-бутокси-6-хлор-4-(трифторметил)пиридина

При перемешивании к суспензии КОtBu (7,78 г, 68,3 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0°С по каплям добавляли раствор 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридина (10,0 г, 46,2 ммоль) в ДМФ (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и смесь экстрагировали гексанами (3×100 мл).

Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, гексаны) и получали 2-трет-бутокси-6-хлор-4-(трифторметил)пиридин (7,00 г, 60%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,57 (s, 9H) 7,08 (s, 1H) 7,45 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез 6-трет-бутокси-4-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила

К раствору 2-трет-бутокси-6-хлор-4-(трифторметил)пиридина (7,00 г, 27,6 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (6,49 г, 55,3 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,26 г, 1,38 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,51 г, 0,63 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью 10%  $\text{EtOAc}$  в гексанах (250 мл).

Органический слой промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), рассолом, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 0 до 10%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали 6-трет-бутокси-4-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (4,40 г, 65%) в виде светло-желтой жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,57 (s, 9H) 7,46 (s, 1H) 8,07 (s, 1H).

Стадия 3: Синтез [6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метанамина

К раствору 6-трет-бутокси-4-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (5,60 г, 22,9 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (250 мл) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (65 мл) добавляли Ni Ренея (28 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и при давлении водорода, равном 60 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>, в течение 6 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью  $\text{MeOH}$  (100 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме и получали [6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метанамин в виде коричневой жидкости. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,56 (s, 9H) 2,01 (brs, 2H) 3,78 (s, 2H) 6,80 (s, 1H) 7,28 (s, 1H).

Стадия 4: Синтез N-[[6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-2-нитробензолсульфонамида

К раствору [6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метанамина (5,00 г, 20,1 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ДИПЭА (5,20 г, 40,3 ммоль), затем добавляли раствор 2-нитробензолсульфонилхлорида (5,36 г, 24,1 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (300 мл) и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (300 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл), рассолом (300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 5 до 15%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали N-[[6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-2-нитробензолсульфонамид (4,00 г, 46%) в виде желтого полужидкого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,52 (s, 9H) 4,30 (s, 2H) 6,81 (s, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,71 - 7,77 (m, 1H) 7,81 (t,  $J=7,09$  Гц, 1H) 7,89 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H) 7,94 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H) 8,78 (brs, 1H).

Стадия 5: Синтез N-(2-бромэтил)-N-[[6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-2-нитробензолсульфонамида

К раствору N-[[6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-2-нитробензолсульфонамида (4,0 г, 9,23 ммоль) и  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  (17,3 г, 93,3 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25,4 г, 184 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью 30%  $\text{EtOAc}$  в гексанах (450 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (450 мл), рассолом (450 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 10 до 20%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) и получали N-(2-бромэтил)-N-[[6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-2-нитробензолсульфонамид (2,70 г, 54%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,53 (s, 9H) 3,51 (t, J=6,85 Гц, 2H) 3,79 (t, J=7,09 Гц, 2H) 4,72 (s, 2H) 6,90 (s, 1H) 7,16 (s, 1H) 7,76 - 7,82 (m, 1H) 7,88 (t, J=7,58 Гц, 1H) 7,98 (d, J=7,83 Гц, 1H) 8,03 (d, J=7,83 Гц, 1H).

5 Стадия 6: Синтез N-(2-бромэтил)-2-нитро-N-[[6-оксо-4-(трифторметил)-1H-пиридин-2-ил]метил]бензолсульфонамида

К раствору N-(2-бромэтил)-N-[[6-трет-бутокси-4-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-2-нитробензолсульфонамида (2,70 г, 5,00 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли ТФК (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали путем растирания с гексанами и получали N-(2-бромэтил)-2-нитро-N-[[6-оксо-4-(трифторметил)-1H-пиридин-2-ил]метил]бензолсульфонамид (3,00 г, неочищенный) в виде светло-коричневого твердого вещества.

15 МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 484,00/2,05/60,9%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,59 (t, J=6,85 Гц, 2H) 3,82 (t, J=6,85 Гц, 2H) 4,56 (s, 2H) 6,26 (brs, 1H) 6,62 (brs, 1H) 7,78 - 7,85 (m, 1H) 7,90 (t, J=7,58 Гц, 1H) 8,00 (d, J=7,82 Гц, 1H) 8,08 (d, J=7,83 Гц, 1H).

20 Стадия 7: Синтез 2-(2-нитрофенил)сульфонил-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-a]пирозин-6-она

К раствору N-(2-бромэтил)-2-нитро-N-[[6-оксо-4-(трифторметил)-1H-пиридин-2-ил]метил]бензолсульфонамида (3,00 г, 6,22 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,57 г, 18,6 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×30 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали 2-(2-нитрофенил)сульфонил-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-a]пирозин-6-он (1,50 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

МС (ИЭР)  $m/e$   $[M+H]^+$ /ВУ/%: 404,00/2,85/83,5%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  3,74 (t,  $J=5,87$  Гц, 2H) 4,09 (t,  $J=5,87$  Гц, 2H) 4,64 (s, 2H) 6,60 (s, 1H) 6,71 (s, 1H) 7,82 - 7,88 (m, 1H) 7,92 (t,  $J=7,34$  Гц, 1H) 8,01 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H) 8,10 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H).

5 Стадия 8: Синтез трет-бутил-6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-карбоксилата

К раствору 2-(2-нитрофенил)сульфонил-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-6-она (0,75 г, 1,86 ммоль) в ДМФ (16 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,77 г, 5,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. По каплям добавляли PhSH (0,25 г, 2,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем добавляли  $(\text{Voc})_2\text{O}$  (1,22 г, 5,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали 10% раствором лимонной кислоты (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (2×100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 0 до 40% EtOAc в гексанах) и получали трет-бутил-6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-карбоксилат (0,35 г, 60%) в виде желтого твердого вещества.

20 МС (ИЭР)  $m/e$   $[M+H]^+$ /ВУ/%: 319,00/2,91/88,6%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51 (s, 9H) 3,71 (t,  $J=5,62$  Гц, 2H) 4,25 (t,  $J=5,62$  Гц, 2H) 4,56 (s, 2H) 6,25 (s, 1H) 6,79 (s, 1H).

25 Стадия 9: Синтез 8-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]пиазин-6-онгидрохлорида

30 При перемешивании раствор трет-бутил-6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-карбоксилата (0,35 г, 1,10 ммоль) в 4 М растворе HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток

растирали с Et<sub>2</sub>O (15 мл) и сушили в вакууме и получали 8-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]пиазин-6-онгидрохлорид (0,24 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

5 МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 219,00/1,86/93,1%

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,49 (t, J=5,38 Гц, 2H) 4,10 (t, J=5,62 Гц, 2H) 4,37 (s, 2H) 6,65 (s, 1H) 6,82 (s, 1H) 9,94 (s, 1H).

10 Стадия 10: Синтез N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-[6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил]тиазол-5-карбоксамида

К раствору 8-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]пиазин-6-онгидрохлорида (0,14 г, 0,55 ммоль) и 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамида (0,15 г, 0,37 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляли ДИПЭА (0,24 г, 1,85 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 120°C в течение 20 ч. Дополнительно добавляли ДИПЭА (0,24 г, 1,85 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке в течение 96 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (70 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0 до 2% MeOH в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-[6-оксо-8-(трифторметил)-3,4- 25 дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил]тиазол-5-карбоксамид (0,014 г, 5%) в виде почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,1%

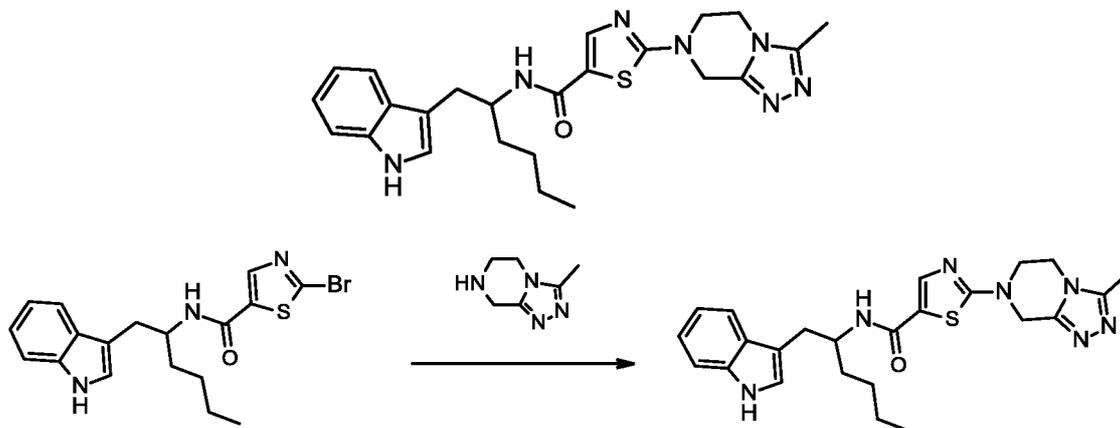
МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 544,00/2,97/95,5%

30 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (t, J=5,87 Гц, 3H) 1,18-1,38 (m, 4H) 1,51 (d, J=8,80 Гц, 2H) 2,79 - 2,96 (m, 2H) 3,73 (t, J=5,38 Гц, 2H) 4,04-4,10 (m, 1H) 4,34 (t, J=5,38 Гц, 2H) 4,82 (s, 2H) 6,74 (s, 1H) 6,76 (s, 1H) 6,92 - 6,99 (m, 1H) 7,04 (t,

$J=7,34$  Гц, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,31 (d,  $J=8,31$  Гц, 1H) 7,57 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H) 7,89 (s, 1H) 8,01 (d,  $J=8,31$  Гц, 1H) 10,76 (brs, 1H).

Пример 14: N-[1-(1H-Индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)тиазол-5-карбоксамид

5



10

К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамида (0,40 г, 0,98 ммоль) в диоксане (16 мл) добавляли NaOtBu (0,28 г, 2,96 ммоль), 3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (0,16 г, 1,18 ммоль) и RuPhos (0,09 г, 0,19 ммоль). Реакционную смесь продували

15

аргоном в течение 30 мин, затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,09 г, 0,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc (3×100 мл).

20

Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0 до 10% MeOH в ДХМ). Соединение растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли пентан (10 мл). Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)тиазол-5-карбоксамид (0,035 г, 8%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 96,5%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/VУ/%: 464,00/2,43/94,7%

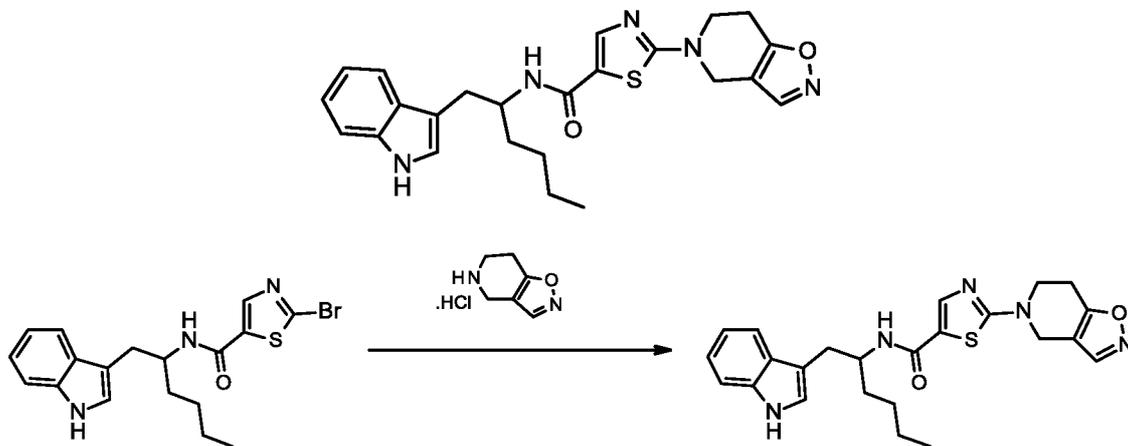
25

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (t,  $J=6,85$  Гц, 3H) 1,17 - 1,31 (m, 4H) 1,44-1,58 (m, 2H) 2,31 (s, 3H) 2,81 - 2,93 (m, 2H) 3,98 (t,  $J=5,38$  Гц, 2H) 4,04 (t,  $J=5,38$  Гц, 2H) 4,08-4,12 (m, 1H) 4,81 (s, 2H) 6,91 - 6,99 (m, 1H) 7,04 (t,  $J=7,34$  Гц, 1H)

7,10 (d, J=1,47 Гц, 1H) 7,31 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,57 (d, J=7,83 Гц, 1H) 7,87 (s, 1H)  
8,04 (d, J=8,80 Гц, 1H) 10,75 (brs, 1H).

Пример 15: 2-(6,7-Дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид

5



10

15

20

К раствору 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,25 г, 0,61 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-с]пиридингидрохлорида (0,12 г, 0,73 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,60 г, 1,84 ммоль) и RuPhos (0,06 г, 0,12 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,06 г, 0,06 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью 5% MeOH в ДХМ (30 мл), фильтровали через целит, промывали с помощью 5% MeOH в ДХМ (30 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 1 до 4% MeOH в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали 2-(6,7-дигидро-4Н-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,04 г, 14%) в виде белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 97,6%

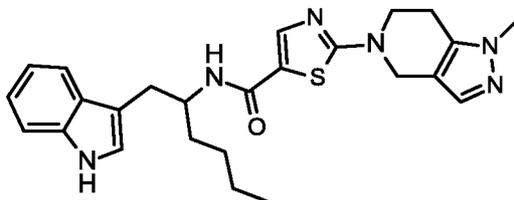
МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 450,00/2,85/96,6%

25

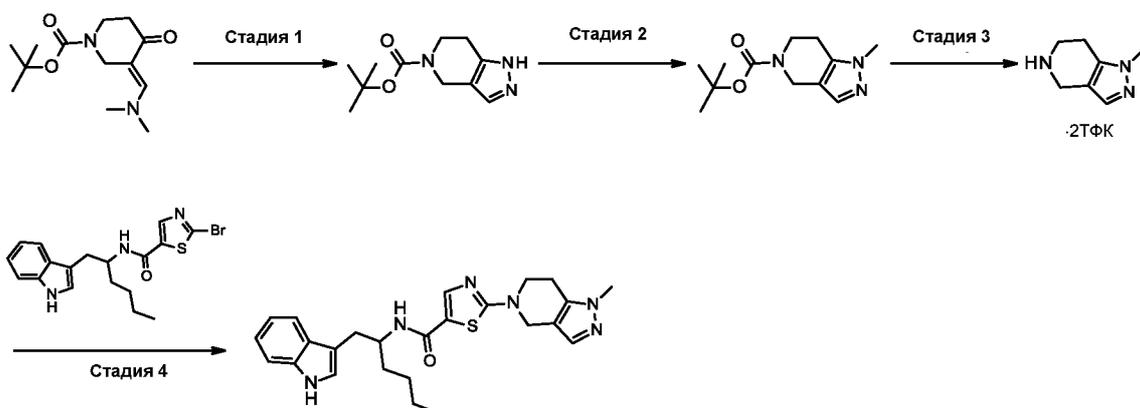
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 (t, J = 6,9 Гц, 3H) 1,18-1,38 (m, 4H) 1,43 – 1,56 (m, 2H) 2,77 – 2,97 (m, 4H) 3,85 (t, J = 6,0 Гц, 2H) 4,08-4,14 (m, 1H) 4,61 (s,

2H) 6,95 (t, J = 7,2 Гц, 1H) 6,99 – 7,12 (m, 2H) 7,30 (d, J = 8,0 Гц, 1H) 7,57 (d, J = 7,8 Гц, 1H) 7,84 (s, 1H) 7,98 (d, J = 8,5 Гц, 1H) 8,77 (s, 1H) 10,74 (s, 1H).

Пример 16: N-[1-(1H-Индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид



5



Стадия 1: Синтез трет-бутил-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

К раствору трет-бутил-(3E)-3-(диметиламинометил)-4-оксопирепидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,93 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (0,24 г, 4,90 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме. Полученный неочищенный остаток промывали с помощью пентан (80 мл) и получали трет-бутил-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (1,1 г, неочищенный) в виде коричневой жидкости.

15

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 224,00/2,35/74,7%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H) 2,76-2,84 (m, 2H) 3,68-3,78 (m, 2H) 4,50 (s, 2H) 6,50 (brs, 1H) 7,37 (s, 1H).

20

Стадия 2: Синтез трет-бутил-1-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

К раствору трет-бутил-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,00 г, неочищенный, полученный на предыдущей стадии, предположительно 3,93 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0°C добавляли NaN (0,21 г, 5,00 ммоль), затем добавляли CH<sub>3</sub>I (0,76 г, 5,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×60 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-1-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (1,00 г, неочищенный) в виде коричневой жидкости. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/VУ/%: 238,00/2,52/81,7%

Стадия 3: Синтез 1-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинбистрифторацетата

К раствору трет-бутил-1-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,00 г, неочищенный, полученный на предыдущей стадии, предположительно 3,93 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФК (4 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток выпаривали вместе с ДХМ (30 мл) и сушили в вакууме и получали 1-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинбистрифторацетат (предположительный стехиометрический состав) (0,85 г, неочищенный) в виде коричневого полужидкого вещества. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/VУ/%: 138,00/1,51/97,7%

Стадия 4: Синтез N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид

К раствору 1-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинбистрифторацетата (предположительный стехиометрический состав) (0,28 г, 0,77 ммоль) и 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-

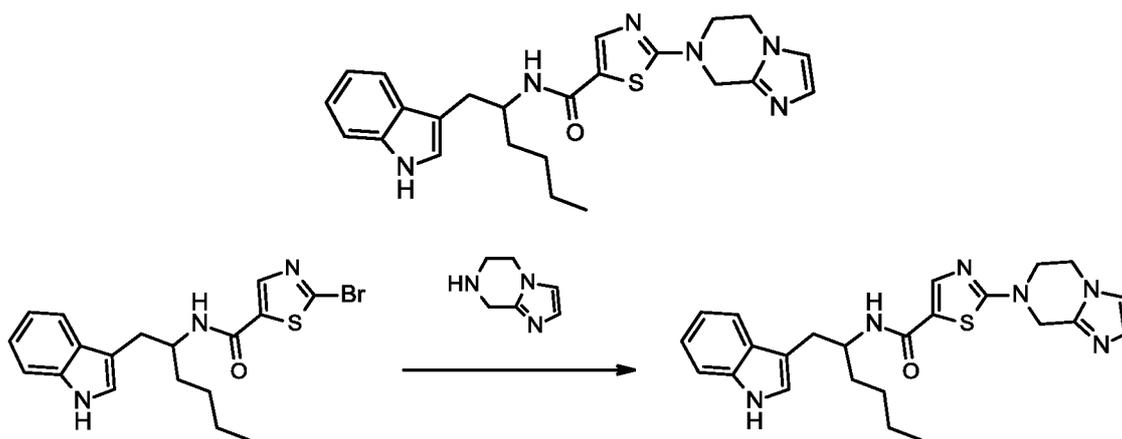
карбоксамид (0,40 г, 0,98 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,68 г, 4,92 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 60$  мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 2 до 4%  $\text{MeOH}$  в  $\text{ДХМ}$ ) и с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (0,025 г, 6%) в виде белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 97,5%

МС (ИЭР)  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{ВУ}/\%$ : 463,00/2,76/97,6%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  0,80 (t,  $J = 6,6$  Гц, 3H) 1,18 – 1,36 (m, 4H) 1,43 – 1,56 (m, 2H) 2,76 – 2,94 (m, 4H) 3,68 (s, 3H) 3,84 (t,  $J = 5,4$  Гц, 2H) 4,08 – 4,14 (m, 1H) 4,46 (s, 2H) 6,91 – 7,11 (m, 3H) 7,30 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H) 7,58 (t,  $J = 8,6$  Гц, 1H) 7,82 (s, 1H) 7,96 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H) 10,76 (s, 1H).

Пример 17: 2-(6,8-Дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид



К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,25 г, 0,61 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина (0,09 г, 0,74 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли  $\text{NaOtBu}$  (0,09 г, 0,92 ммоль) и  $\text{RuPhos}$  (0,06 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 20

мин, затем добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,06 г, 0,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл).

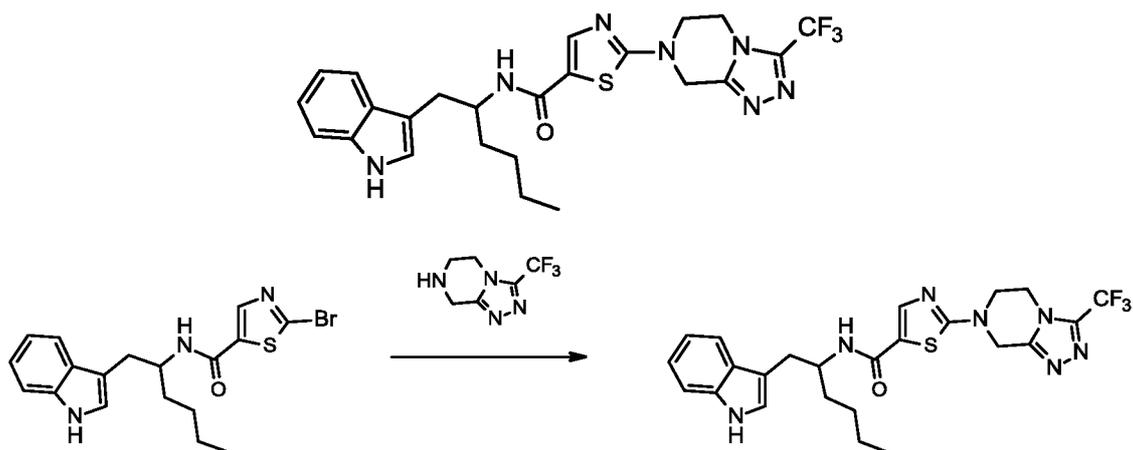
5 Органический слой отделяли, промывали рассолом (75 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 230-400 меш, от 0 до 6%  $\text{MeOH}$  в  $\text{ДХМ}$ ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали 2-(6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пиазин-7-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,06 г, 19%) в виде почти белого  
10 твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,7%

МС (ИЭР)  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{ВУ}/\%$ : 449,00/2,24/99,2%

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  0,81 (t,  $J=6,85$  Гц, 3H) 1,16 - 1,30 (m, 4H) 1,47 -  
15 1,62 (m, 2H) 2,78-2,94 (m, 2H) 3,92-3,98 (m, 2H) 4,04-4,14 (m, 3H) 4,66 (s, 2H) 6,91 (s, 1H) 6,95 (d,  $J=7,34$  Гц, 1H) 7,03 (t,  $J=7,58$  Гц, 1H) 7,09 (brs, 1H) 7,14 (s, 1H) 7,30 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H) 7,56 (d,  $J=7,83$  Гц, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,01 (d,  $J=8,31$  Гц, 1H) 10,74 (brs, 1H).

Пример 18: N-[1-(1Н-Индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,8-  
20 дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]тиазол-5-карбоксамид



К раствору 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-  
карбоксамид (0,30 г, 0,74 ммоль) и 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-  
25 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (0,17 г, 0,88 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,73 г, 2,22 ммоль) и  $\text{RuPhos}$  (0,07 г, 0,14 ммоль) и реакционную смесь

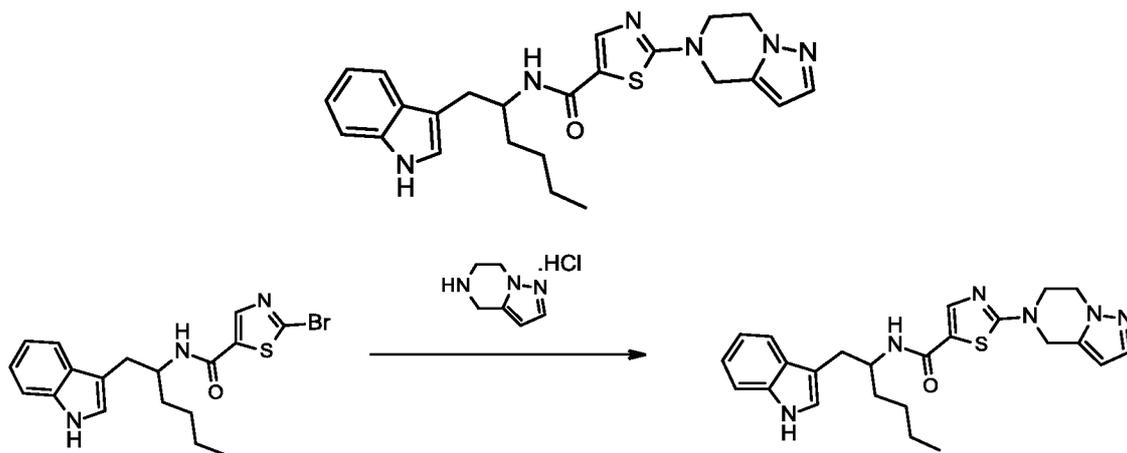
продували аргоном в течение 30 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,07 г, 0,07 ммоль) и  
реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 110°C в  
течение 6 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После  
завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и  
5 экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли,  
промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и  
концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с  
помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 0 до  
2% MeOH в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали N-[1-(1H-  
10 индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,8-дигидро-5H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]тиазол-5-карбоксамид (0,035 г, 9%) в виде  
почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,1%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 518,00/2,84/98,4%

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 (t, J = 6,6 Гц, 3H) 1,17 – 1,33 (m, 4H) 1,44 –  
1,56 (m, 2H) 2,78-2,96 (m, 2H) 4,03 (t, J = 5,2 Гц, 2H) 4,08 – 4,14 (m, 1H) 4,30 (t, J  
= 5,0 Гц, 2H) 4,95 (s, 2H) 6,94 (t, J = 7,4 Гц, 1H) 6,99 – 7,11 (m, 2H) 7,30 (d, J = 8,0  
Гц, 1H) 7,56 (d, J = 7,8 Гц, 1H) 7,88 (s, 1H) 8,07 (d, J = 8,5 Гц, 1H) 10,76 (s, 1H).

20 Пример 19: 2-(6,7-Дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-N-[1-(1H-  
индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид



К раствору 2-бром-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-  
карбоксамид (0,20 г, 0,49 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-  
25 а]пиразингидрохлорида (0,08 г, 0,54 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,46 г, 1,44 ммоль) и предшественник катализатора Brettphos (0,04 г,

0,05 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин.

Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. За протеканием реакции

следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную

смесь разбавляли с помощью 5% MeOH в ДХМ (35 мл), фильтровали через целит

5 и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200

меш, от 1 до 4% MeOH в ДХМ) и с помощью препаративной ВЭЖХ и получали

2-(6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-

илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,03 г, 14%) в виде коричневого

10 твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 96,1%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/ВУ/%: 449,00/2,73/96,6%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (t, J = 6,3 Гц, 3H) 1,18 – 1,34 (m, 4H) 1,44-

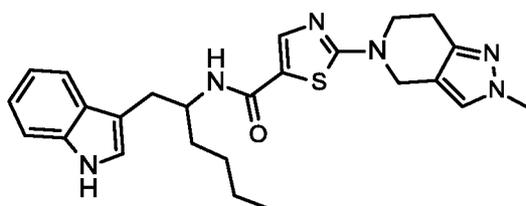
1,58 (m, 2H) 2,82-2,98 (m, 2H) 4,02 (t, J = 5,3 Гц, 2H) 4,08-4,12 (m, 1H) 4,24 (t, J =

15 5,3 Гц, 2H) 4,75 (s, 2H) 6,20 (s, 1H) 6,95 (t, J = 7,4 Гц, 1H) 7,00-7,12 (m, 2H) 7,31

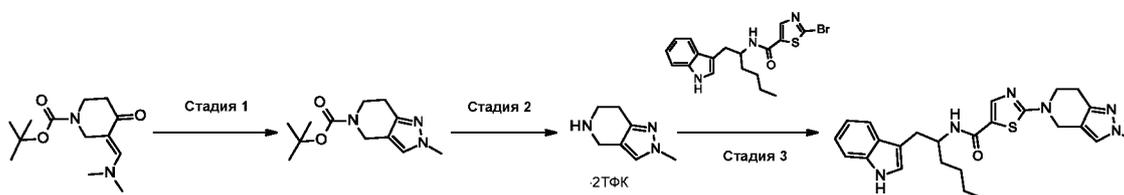
(d, J = 8,0 Гц, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,57 (d, J = 7,8 Гц, 1H) 7,88 (s, 1H) 8,04 (d, J = 8,4

Гц, 1H) 10,76 (s, 1H).

Пример 20: N-[1-(1Н-Индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4Н-  
пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид



20



Стадия 1: Синтез трет-бутил-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-  
с]пиридин-5-карбоксилата

К раствору трет-бутил-(3Е)-3-(диметиламинометил)-4-оксопиперидин-1-

25 карбоксилата (0,20 г, 0,78 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метилгидразин

(0,04 г, 0,98 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в

течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,20 г, неочищенный) в виде коричневой жидкости. Это соединение использовали в

5 следующей реакции без дополнительной очистки.

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/VУ/%: 238,00/2,52/88,2%

Стадия 2: Синтез 2-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинбистрифторацетата

К раствору трет-бутил-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,20 г, неочищенный, полученный на предыдущей стадии, предположительно 0,78 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0°С добавляли ТФК (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения

10 реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток сушили в вакууме и получали 2-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинбистрифторацетат (предположительный стехиометрический состав) (0,28 г, неочищенный) в виде коричневой жидкости. Это соединение использовали в следующей реакции без дополнительной

15 очистки.

20 МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/VУ/%: 138,00/1,48/87,5%

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,80-2,84 (m, 2H) 3,35 (d, J=6,40 Гц, 2H) 3,77 (s, 3H) 4,11 (d, J=4,40 Гц, 2H) 7,55 (s, 1H) 8,89 (brs, 1H).

Стадия 3: Синтез N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид

25 К раствору 2-бром-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид (0,20 г, 0,49 ммоль) в СН<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (0,20 г, 1,47 ммоль), затем добавляли 2-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинбистрифторацетат (предположительный стехиометрический состав) (0,10 г, неочищенный, полученный на предыдущей стадии, предположительно

30 0,25 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию останавливали с помощью Н<sub>2</sub>О (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×60 мл). Органический слой отделяли,

промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 100-200 меш, от 2 до 4% MeOH в ДХМ) и получали N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (0,08 г, 35%) в виде почти белого твердого вещества.

Чистота по данным ВЭЖХ: 97,3%

МС (ИЭР) m/e [M+H]<sup>+</sup>/VУ/%: 463,00/2,71/97,5%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (t, J=6,85 Гц, 3H) 1,19 - 1,28 (m, 4H) 1,44-1,62 (m, 2H) 2,73 (t, J=5,62 Гц, 2H) 2,80 - 2,91 (m, 2H) 3,77 (s, 3H) 3,80 - 3,86 (m, 2H) 4,10-4,20 (m, 1H) 4,49 (s, 2H) 6,92 - 6,99 (m, 1H) 7,04 (t, J=7,34 Гц, 1H) 7,09 (d, J=1,47 Гц, 1H) 7,30 (d, J=7,82 Гц, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,57 (d, J=7,82 Гц, 1H) 7,82 (s, 1H) 7,92 (d, J=8,31 Гц, 1H) 10,73 (brs, 1H).

Биологический пример 1: Исследование пептидного фрагмента альфа-синуклеина (4F) по методике анализа поляризации флуоресценции *in vitro*.

В методике анализа поляризации флуоресценции исследуют способность соединений подавлять аутоагрегацию пептидных фрагментов α-синуклеина. Пептиды инкубировали в присутствии или при отсутствии исследуемых соединений (концентрации соединений составляли от 33,3 до 0,015 мкМ) при комнатной температуре в течение 120 мин. Образцы считывали с помощью устройства для считывания планшетов Beckman Coulter DTX 880 в режиме поляризации флуоресценции при длине волны возбуждения, равной 485 нм, и длине волны испускания, равной 520 нм. Результаты анализировали с использованием четырехпараметрической логистической аппроксимации (программное обеспечение XLFit, IDBS). Пептиды 4F (CTGFVKKDQLGK (SEQ ID NO: 1)) получали от фирмы American Peptide. Свежеприготовленные образцы пептидов восстанавливали в очищенной воде до обеспечения концентрации, равной 5 мМ, и разводили с помощью 50 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота), pH 7,4, с добавлением 50 мМ NaCl до обеспечения конечной концентрации, равной 100 нМ. Твердые соединения растворяли в ДМСО (10 мМ) и затем серийно разводили в ДМСО (300×), затем разводили буфером (1×) и получали растворы при постоянной

конечной концентрации ДМСО, равной 0,33%. Результаты для исследованных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1

Пример	IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	2,4
2	2,3
3	2,2
4	1,4
5	2,1
6	2,6
7	2,2
8	1,6
9	1,5
10	0,84
11	0,80
12	0,90
13	1,4
14	1,7
15	1,3
16	1,0
17	1,6
18	1,2
19	1,3
20	1,2

5 Биологический пример 2: Исследование воздействия исследуемых соединений на взаимодействие альфа-синуклеина с липидными мембранами с помощью ЯМР

Для изучения взаимодействия исследуемых соединений с полноразмерным ASYN в присутствии липидных мембран проводили исследование с помощью ЯМР. Исследования с помощью ЯМР проводили в 20 мМ фосфатном буфере, рН=7,4, с добавлением 100 мМ NaCl с помощью спектрометров Varian Direct Drive, 600 МГц, и Varian Inova, 800 МГц, с использованием 10% D<sub>2</sub>O в качестве синхронизирующего растворителя. Спектры обрабатывали с использованием NMRPipe (см. публикацию F. Delaglio, S. Grzesiek, G. W. Vuister, G. Zhu, J. Pfeifer, A. Waх, *J Biomol NMR* 1995, 6, 277-293). α-Синуклеин использовали при концентрации, равной 0,12 мМ, тогда как липосомы с 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоглицерином (ПОФГ), если они содержались, добавляли при концентрации, равной 0,8 мг/мл. Все спектры корреляции <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N снимали с

использованием импульсного режима SOFAST (см. публикацию P. Schanda, E. Курсе, В. Brutscher, *J Biomol NMR* 2005, 33, 199-211). Отнесение резонансных сигналов при условиях, близких к физиологическим, описано в предшествующей публикации (BMRB ID 16300; см. публикацию J. N. Rao, Y. E. Kim, L. S. Park, T. S. Ulmer, *J Mol Biol* 2009, 390, 516-529). Для титрования лиганда исследуемые соединения порциями добавляли к смеси липосомы/ASYN. Спектры корреляции  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  снимали на каждой стадии и интенсивности сигналов сравнивали с интенсивностью сигнала свободной формы ASYN, учитывая эффект разведения. Для уменьшения шумовых эффектов в полученных результатах усредняли отношения интенсивностей для нескольких положений амидных групп ASYN, полученные для двух областей, выбранных, как соответствующие режимам связывания SL1 и SL2, описанным ранее (см. публикацию С. R. Bodner, A. S. Maltsev, С. M. Dobson, A. Вах, *Biochemistry* 2010, 49, 862-871).

Интенсивности сигналов, полученные с помощью гетероядерной одноквантовой корреляционной спектроскопии (ГОКС) для ASYN, уменьшаются, если ASYN включен в липидные мембраны. Обращение вызванного липидами уменьшения интенсивности сигнала ГОКС с помощью исследуемых соединений указывает на способность исследуемого соединения нарушать связывание ASYN с липидной мембраной. Исследуемые соединения могут обратить взаимодействие ASYN с липосомами с 1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфоглицерином (ПОФГ), (0,8 мг/мл), зависимым от концентрации образом. Также проанализированы результаты, полученные для остатков 66-76 ASYN.

Биологический пример 3: Воздействие исследуемых соединений на кольцевые олигомеры в липидных мембранах.

Для непосредственной визуализации воздействия исследуемых соединений на образование олигомеров ASYN в липидных мембранах использовали электронную микроскопию. Сетки с покрытием из формвара с нанесенным липидным монослоем контрастно окрашивали насыщенным раствором уранилацетата в 50% EtOH в течение 25 мин. Затем сетки на 10 мин помещали на каплю 2% раствора основного азотнокислого висмута и повторно 3 раза осторожно промывали дважды дистиллированной водой и давали им полностью высохнуть. Изображения сеток получали с помощью трансмиссионного

электронного микроскопа Zeiss EM10. Для каждой сетки с образцом получали 5-10 электронных микрофотографий при увеличении, равном 10000×, и 5-10 изображений при увеличении, равном 40000×. Наилучшие фотонегативы сканировали и анализировали с помощью программного обеспечения ImageJ 1.43 для определения количества кольцевых олигомеров в поле зрения при большом увеличении (100×100 нм) (Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2014).

Исследуемые соединения, которые взаимодействуют с олигомерными и связанными с липидами формами ASYN, могут осуществлять это таким образом, что это уменьшает сходство олигомеров ASYN к липидной мембране.

Соединения могут препятствовать олигомеризации ASYN, связыванию ASYN с липидной мембраной и образованию круглых кольцеобразных олигомеров ("пор") в этих мембранах и это может изменить агрегацию ASYN и предотвратить образование особых олигомерных структур, которые предположительно способствуют нейротоксичности неправильно уложенных олигомеризованных ASYN при болезни Паркинсона.

Биологический пример 4: Воздействие исследуемых соединений на альфа-синуклеин в клетках

Изучали воздействие исследуемых соединений на накопление ASYN в клетках нейробластомы B103, сверхэкспрессирующих ASYN человека. Для экспрессирования в этих клетках меченого с помощью GFP (белок, обладающий зеленой флуоресценцией) ASYN использовали систему экспрессирования лентивируса. Через 48 ч после инициирования экспрессии в течение еще 24 ч добавляли разбавитель или исследуемое соединение. Затем визуализировали количество накопленного GFP-ASYN для определения уменьшения концентрации ASYN-GFP в клетках, сверхэкспрессирующих ASYN.

Биологический пример 5: Исследование эффективности *in vivo*

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется абберантным накоплением олигомерных форм альфа-синуклеина (ASYN). Предполагают, что эти токсичные формы ASYN содействуют нарушению функции нейронов и гибели клеток, наблюдающихся при БП и других синуклеинопатиях, отчасти вследствие образования порообразных структур в клеточных мембранах. Соединения, описанные в настоящем изобретении, разработаны для ослабления связанных с

БП симптомов и патологий путем селективного блокирования образования и накопления этих токсичных типов ASYN.

А) Модель болезни Паркинсона на трансгенных мышах. Исследуемые соединения изучали с использованием модели БП на трансгенных мышах, 5 сверхэкспрессирующих ASYN дикого типа человека при воздействии промотора Thy-1 (также называющихся трансгенными мышами линии 61, сверхэкспрессирующими ASYN), путем введения исследуемых соединений при концентрации, равной 0, 1 или 5 мг/кг (внутрибрюшинно), один раз в сутки (5 10 дней в неделю) в течение 3 месяцев и затем оценивали относящиеся к БП сенсомоторную работоспособность, биохимические изменения и невропатологические изменения ASYN и родственных белков.

Для изучения сенсомоторной недостаточности использовали задание с круглой штангой с использованием количества соскальзываний в качестве 15 первичного результата испытания. Исследовали трансгенных, сверхэкспрессирующих ASYN, и не являющихся трансгенными мышей и определяли статистически значимые значения увеличения количества соскальзываний, полученных для трансгенных субъектов, которым вводили разбавитель, по сравнению с контрольными, не являющимися трансгенными субъектами, которым вводили разбавитель.

20 Проводили анализ гомогенатов кортикальной и гиппокампальной части головного мозга по методике вестерн-блоттинга и определяли статистически значимые значения уменьшения концентраций трансгенного белка ASYN. Проводили биохимические исследования олигомерных белков в кортикальных гомогенатах с использованием антител A11 и методик дот-блоттинга (включая 25 ASYN).

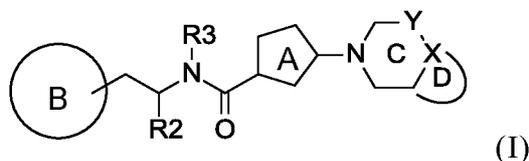
В) Модель на трансгенных мышах линии 61, сверхэкспрессирующих ASYN. В предшествующих исследованиях с использованием иммунного мечения, проведенных Masliah с сотрудниками, показано статистическое значимое увеличение иммунно меченого ASYN в нейрофилах коры головного мозга 30 трансгенных мышей линии 61, сверхэкспрессирующих ASYN (Masliah E. et al., *Science*, 2000, 287(5456):1265-9). Эти невропатологические результаты можно повторно подтвердить в настоящем исследовании с использованием методик, описанных Masliah и сотрудниками. Исследовали связанные с

нейродегенерацией маркеры, включая тирозингидроксилазу, NeuN и КФГП (кислый фибриллярный глиапротеин).

Исследовали воздействие исследуемых соединений при разных дозах на сенсомоторную недостаточность трансгенных мышей линии 61, 5 сверхэкспрессирующих ASYN, с помощью исследования двигательной активности с использованием круглой штанги, описанного выше, и определяли статистически значимые значения увеличения количества соскальзываний, полученных для сверхэкспрессирующих ASYN трансгенных контрольных мышей, которым вводили разбавитель, по сравнению с контрольными, не 10 являющимися трансгенными субъектами, которым вводили разбавитель. В этих исследованиях оценивали улучшение сенсомоторных, биохимических, поведенческих и невропатологические результатов в модели болезни Паркинсона/слабоумия с тельцами Леви (БП/СТЛ) на трансгенных мышях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



- 5 в которой
- В обозначает 9- или 10-членный гетероарил, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен с помощью  $-(R^1)_m$ ;
- где  $m$  равно 0, 1, или 2; и
- 10 каждый  $R^1$  независимо обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил (необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогенов или  $-O$ - $C_1$ - $C_4$ -алкильных групп), галоген,  $-OH$  или  $-O$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил;
- $R^2$  обозначает H,  $C_1$ - $C_5$ -алкил (незамещенный или замещенный одним или
- 15 алкил, или арильную, моноциклическую циклоалкильную или  $C_1$ - $C_4$ -алкил- (моноциклическую циклоалкильную) группу, где каждый арил или циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом или галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкилом;
- $R^3$  обозначает H или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;
- 20 А обозначает 5-членное гетероарильное кольцо;
- С обозначает 5- или 6-членное кольцо, в котором Y обозначает связь или  $CH_2$ ; X обозначает C или N;
- D обозначает 5- или 6-членное кольцо, сконденсированное с кольцом C с образованием бициклической кольцевой системы, которая необязательно
- 25 замещена с помощью  $-(R^4)_n$ ,  $n$  равно 0, 1, 2, или 3; каждый  $R^4$  независимо обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогенов или  $OC_1$ - $C_4$ -алкильных групп, галоген,  $-OH$  (включая его кето-форму  $=O$ ),  $-CN$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкил, разветвленный  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $-OC_1$ - $C_4$ -алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, в котором  $m$  равно 0.

5 3. Соединение по п.п. 1 или 2, в котором  $B$  обозначает необязательно замещенный индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, имидазопиридин или пирролопиридин.

10 4. Соединение по п. 3, в котором  $B$  обозначает необязательно замещенный индол или обозначает необязательно замещенный 3-индол.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^2$  обозначает метильную, этильную, пропильную, трет-бутильную или  $n$ -бутильную, пентильную или гексильную группу.

15

6. Соединение по п. 5, в котором  $R^2$  обозначает  $n$ -бутил.

20 7. Соединение по любому из п.п. 1-6, в котором  $A$  обозначает пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол или тетразол.

8. Соединение по п. 7, в котором  $A$  обозначает тиазол.

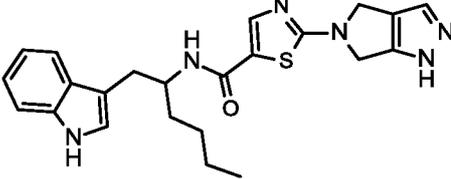
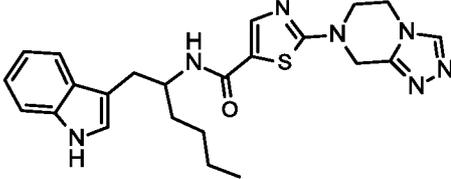
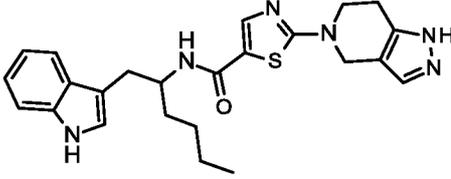
25 9. Соединение по любому из п.п. 1-8, в котором  $B$  обозначает замещенный или незамещенный индол или 3-индол.

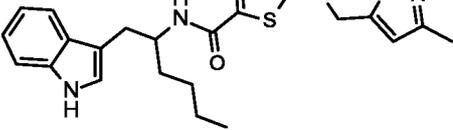
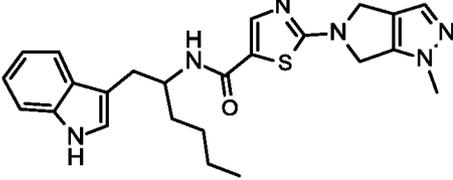
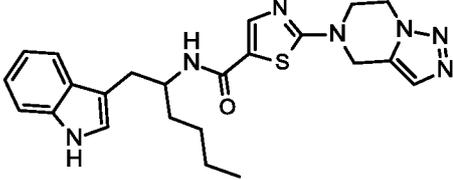
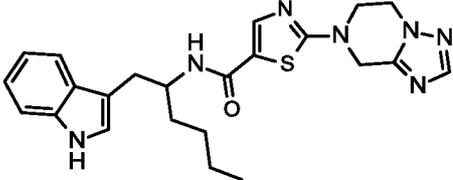
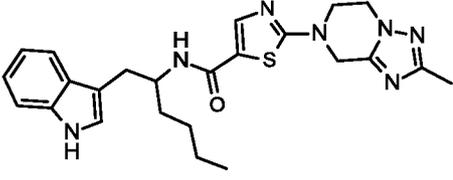
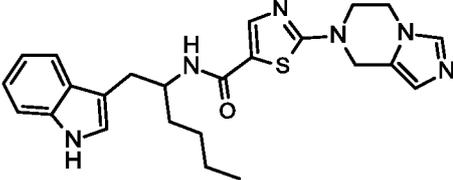
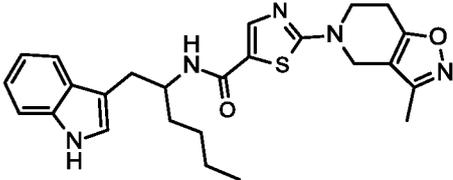
30 10. Соединение по любому из п.п. 1-8, в котором  $C$  обозначает пирролидин, пиперидин или пиперазин, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: галоген или  $OC_1-C_4$ -алкильные группы, галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $C_1-C_4$ -алкил, разветвленный  $C_1-C_4$ - алкил или  $-OC_1-C_4$ -алкил.

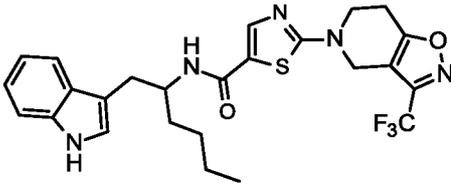
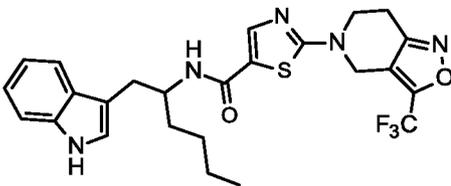
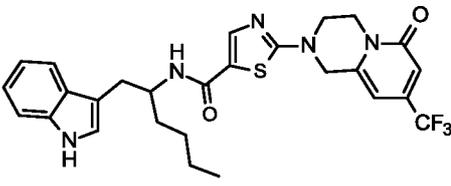
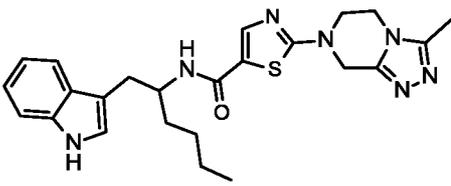
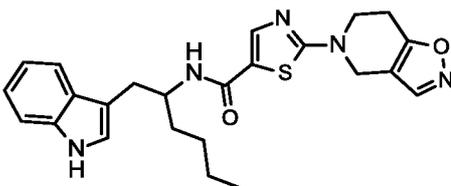
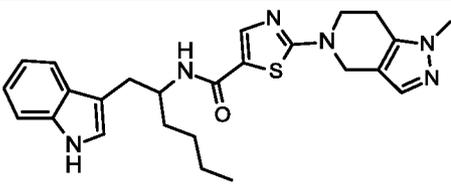
11. Соединение по любому из п.п. 1-9, в котором D обозначает пиразол, изоксазол, триазол, имидазол, пиридин, пиримидин, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: галоген или ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкильные группы, галоген, -ОН (включая его кето-форму =O), -CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, разветвленный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>- алкил или -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил.

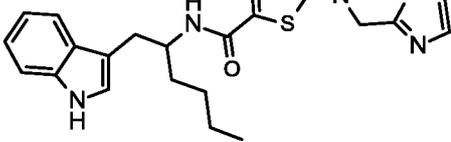
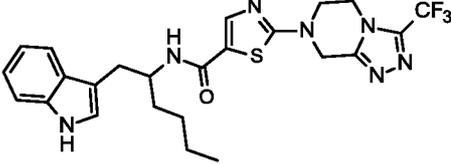
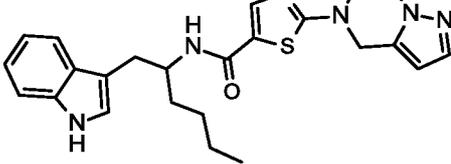
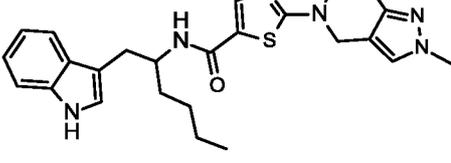
12. Соединение по любому из п.п. 1-9, в котором бициклический фрагмент CD представляет собой пиразолопирролидин, пиразолопиперидин, изоксазолопиперидин, триазолопиперазин, пиразолопиперазин, имидазопиперазин, пиридинопиперазин, пиримидинопиперазин, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: галоген или ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, -ОН (включая его кето-форму =O), -CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, разветвленный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил.

13. Соединение по любому из п.п. 1-12, выбранное из группы, состоящей из:

	<p>2-(4,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиразол-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>2-(6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиперазин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид</p>

	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5-ил)тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>2-(6,7-дигидро-4H-триазоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>2-(6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил)тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>2-(6,8-дигидро-5H-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид</p>

	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,3-с]пиридин-5-ил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-[6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(3-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>2-(6,7-дигидро-4H-изоксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)-N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1H-индол-3-илметил)пентил]-2-(1-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид</p>

	<p>2-(6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-[3-(трифторметил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>2-(6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]тиазол-5-карбоксамид</p>
	<p>N-[1-(1Н-индол-3-илметил)пентил]-2-(2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксамид</p>

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно  
5 соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

15. Способ лечения нейродегенеративного заболевания или  
патологического состояния, связанного с агрегацией белков или пептидов,  
10 включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту по меньшей мере одного соединения по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.