

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293226 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.29(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.05.07

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

(31) 20173587.5; 20187551.5

(72) Изобретатель:
Молетт Жером (FR)

(32) 2020.05.07; 2020.07.23

(33) EP

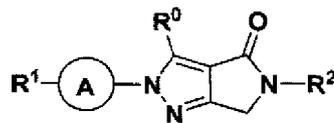
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/EP2021/062215

(87) WO 2021/224489 2021.11.11

(71) Заявитель:
АЦ ИММУНЕ СА (CH)

(57) Изобретение относится к новым соединениям формулы (I) или их детектируемо меченым соединениям, стереоизомерам, рацемическим смесям, фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, которые можно использовать для визуализации агрегатов альфа-синуклеина и определения их количества. Кроме того, соединения можно использовать для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включая, но не ограничиваясь ими, тельца Леви и/или нейриты Леви (такого как болезнь Паркинсона), определения предрасположенности к такому заболеванию, расстройству или аномалии, прогнозирования такого заболевания, расстройства или аномалии, мониторинга прогрессирования такого заболевания, расстройства или аномалии и прогнозирования реакции пациента, страдающего от такого заболевания, расстройства или аномалии, на соответствующее лечение.



A1

202293226

202293226

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576232EA/23

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I) или их детектируемо меченым соединениям, стереоизомерам, рацемическим смесям, фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, которые можно использовать для визуализации агрегатов альфа-синуклеина и определения их количества. Кроме того, соединения могут быть использованы для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина (α -синуклеин, A-синуклеин, асинуклеин, A-syn, α -syn, aSyn, a-syn), включая, но не ограничиваясь этим, тельца Леви и/или нейриты Леви (такие как болезнь Паркинсона), определения предрасположенности к такому заболеванию, расстройству или аномалии, прогнозирования такого заболевания, расстройства или аномалии, мониторинга развития заболевания у пациента, страдающего от такого заболевания, расстройства или аномалии, мониторинга прогрессирования такого заболевания, расстройства или аномалии и прогнозирования реакции пациента, страдающего от такого заболевания, расстройства или аномалии, на соответствующее лечение. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений и их предшественников, диагностическим композициям, включающим соединения, способам применения соединений, наборам, включающим соединения, и их применению.

Уровень техники изобретения

Многие возрастные заболевания основаны на внеклеточных или внутриклеточных отложениях амилоида или амилоидоподобных белков или связаны с ними, которые способствуют как патогенезу, так и прогрессированию заболевания. Наиболее хорошо охарактеризованным амилоидным белком, образующим внеклеточные агрегаты, является бета-амилоид (Абета или A β).

Амилоидоподобные белки, которые образуют главным образом внутриклеточные агрегаты, включают, но не ограничиваются ими, тау-белок, альфа-синуклеин и хантингтин (НТТ). Заболевания, связанные с агрегатами альфа-синуклеина, обычно относятся к синуклеинопатиям (или α -синуклеинопатиям) и включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона (PD). Синуклеинопатии с преимущественно нейрональными агрегатами включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона (спорадическую, семейную с мутациями SNCA (ген, кодирующий белок альфа-синуклеин) или дупликацией или трипликацией гена SNCA, семейную с мутациями в других генах, кроме SNCA, чистую вегетативную недостаточность и дисфагию с тельцами Леви), носитель дупликации SNCA, болезнь телец Леви (LBD), деменцию с тельцами Леви (DLB) (“чистую” деменцию с тельцами Леви), деменцию при болезни Паркинсона (PDD), болезнь диффузных телец Леви (DLBD), болезнь Альцгеймера, спорадическую болезнь Альцгеймера, семейную болезнь Альцгеймера с мутациями APP, семейную болезнь

Альцгеймера с мутациями PS-1, PS-2 или другими мутациями, семейную британскую деменцию, вариант болезни Альцгеймера с тельцами Леви и естественное старение при синдроме Дауна. Синуклеинопатии с нейрональными и глиальными агрегатами альфа-синуклеина включают, но не ограничиваются ими, множественную системную атрофию (МСА) (синдром Шая-Дрейджера, стриатонигральную дегенерацию и оливопонтocerebellарную атрофию). Другие заболевания, которые могут иметь альфа-синуклеин-иммунореактивные поражения, представляют собой, но не ограничиваются ими, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, деменцию боксеров, таупатии (болезнь Пика, лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию и болезнь Ниманна-Пика тип С1, лобно-височная деменция с паркинсонизмом, связанные с хромосомой 17), болезнь двигательных нейронов, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (спорадический, семейный и ALS-деменция комплекс Гуама), нейроаксональную дистрофия, нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге типа 1 (синдром Галлервордена-Спатца), прионные болезни, болезнь Крейтцфельда-Якоба, атаксию-телеангиэктазию, синдром Мейжа, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозит с включениями, болезнь Гоше, болезнь Краббе, а также другие лизосомные болезни накопления (включая синдром Куфора-Ракеба и синдром Санфилиппо) и расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (REM) (Jellinger, *Mov Disord* 2003, 18 Suppl. 6, S2-12; Galvin et al. *JAMA Neurology* 2001, 58 (2), 186-190; Kovari et al., *Acta Neuropathol.* 2007, 114(3), 295-8; Saito et al., *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004, 63(4), 323-328; McKee et al., *Brain*, 2013, 136(Pt 1), 43-64; Puschmann et al., *Parkinsonism Relat Disord* 2012, 18S1, S24-S27; Usenovic et al., *J Neurosci.* 2012, 32(12), 4240-4246; Winder-Rhodes et al., *Mov Disord.* 2012, 27(2), 312-315; Ferman et al., *J Int Neuropsychol Soc.* 2002, 8(7), 907-914; Smith et al., *J Pathol.* 2014;232:509-521, Lippa et al., *Ann Neurol.* 1999 Mar;45(3):353-7; Schmitz et al., *Mol Neurobiol.* 2018 Aug 22; Charles et al., *Neurosci Lett.* 2000 Jul 28;289(1):29-32; Wilhelmsen et al., *Arch Neurol.* 2004 Mar;61(3):398-406; Yamaguchi et al., *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004, 80th annual meeting, vol.63; Askanas et al., *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000 Jul;59(7):592-8).

Альфа-синуклеин представляет собой нативно развернутый белок из 140 аминокислот (Iwai et al., *Biochemistry* 1995, 34(32), 10139-10145). Последовательность альфа-синуклеина может быть поделена на три основных домена: 1) N-концевая область, содержащая остатки 1-60, которая содержит 11-мерные амфипатические несовершенные повторяющиеся остатки с высококонсервативным гексамером (KTKEGV). Эта область вовлечена в регулирование связывания альфа-синуклеина с мембранами и его интернализацию; 2) домен со спиральными остатками 61-95 с гидрофобными не бета-амилоидными компонентами (NAC); который необходим для фибриллизации альфа-синуклеина; и 3) спиральные остатки 96-140 C-концевой области, которые являются высококислотными и насыщены пролином, и не имеют явной структурной предрасположенности. Было показано, что альфа-синуклеин проходит несколько пост-

трансляционных модификаций, включая укорочения, фосфорилирование, убиквитинирование, окисление и/или ковалентное поперечное сшивание трансглутаминазы (Fujiwara et al., *Nat Cell Biol* 2002, 4(2); 160-164; Hasegawa et al., *J Biol Chem* 2002, 277(50), 49071-49076; Li et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102(6), 2162-2167; Oueslati et al., *Prog Brain Res* 2010, 183, 115-145; Schmid et al., *J Biol Chem* 2009, 284(19), 13128-13142). Интересно, что большинство этих модификаций включают остатки в С-концевой области.

Несколько мест фосфорилирования было определено в карбоксил-концевой области Tyr-125, -133 и -136, и на Ser-129 (Negro et al., *FASEB J* 2002, 16(2), 210-212). Остатки Tyr-125 могут быть фосфорилированы двумя тирозинкиназами белка семейства Src, c-Src и Fyn (Ellis et al., *J Biol Chem* 2001, 276(6), 3879-3884; Nakamura et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 280(4), 1085-1092). Фосфорилирование киназами семейства Src не подавляет или не усиливает тенденцию к полимеризации альфа-синуклеина. Оказалось, что альфа-синуклеин является прекрасным субстратом для протеин-тирозин киназы p72^{Syk} (Syk) *in vitro*; как только он в больших количествах Tyr-фосфорилирован Syk или тирозинкиназами с похожей специфичностью, он теряет способность образовывать олигомеры, что позволяет предположить гипотетическую анти-нейродегенеративную роль этих тирозинкиназ (Negro et al., *FASEB J* 2002, 16(2), 210-212). Альфа-синуклеин может быть Ser-фосфорилирован протеинкиназами СКI и СКII (Okochi et al., *J Biol Chem* 2000, 275(1), 390-397). Остаток Ser-129 также фосфорилирован протеинкиназами G-белок сопряженного рецептора (Pronin et al., *J Biol Chem* 2000, 275(34), 26515-26522). Значительное и селективное фосфорилирование альфа-синуклеина на Ser-129 очевидно в очагах синуклеинопатии, включая тельца Леви (Fujiwara et al., *Nat Cell Biol* 2002, 4(2); 160-164). Другие пост-трансляционные модификации в карбоксильном окончании, включая гликозилирование на Ser-129 (McLean et al., *Neurosci Lett* 2002, 323(3), 219-223) и нитрование на Tyr-125, -133 и -136 (Takahashi et al., *Brain Res* 2002, 938(1-2), 73-80), могут влиять на агрегацию альфа-синуклеина. Было показано, что укорочение карбоксил-концевой области протеолизом играет роль в фибриллогенезе альфа-синуклеина при различных нейродегенеративных заболеваниях (Rochet et al., *Biochemistry* 2000, 39(35), 10619-10626). Полноразмерные, а также частично укороченные и нерастворимые агрегаты альфа-синуклеина определены в высокоочищенных тельцах Леви (Crowther et al., *FEBS Lett* 1998, 436(3), 309-312).

Аномальная агрегация белка является общей характеристикой при старении мозга и в нескольких нейродегенеративных заболеваниях (Trojanowski et al., 1998, *Cell Death Differ.* 1998, 5(10), 832-837, Koo et al., *Proc Natl Acad Sci.* 1999, 96(18), 9989-9990, Hu et al., *Chin.Sci.Bull.* 2001, 46, 1-3);, хотя четкая роль в болезненных процессах остается не определена. В моделях *in vitro*, альфа-синуклеин (или некоторые его укороченные формы) легко собираются в филаменты, подобные тем, которые выделяют из мозга пациентов с деменцией с тельцами Леви (LB) и семейной PD (Crowther et al., *FEBS Lett* 1998, 436(3), 309-312). Альфа-синуклеин и его мутированные формы (A53T и A30P) имеют

неупорядоченную конформацию и не образуют значительные вторичные структуры в водном растворе при низких концентрациях; однако, при высоких концентрациях они подвержены самоагрегации, образуя амилоидные фибриллы (Wood et al., *J Biol Chem* 1999, 274(28), 19509-19512). Некоторые различия в агрегационном поведении PD-связанных мутантов и дикого белка были задокументированы. Мономерные агрегаты альфа-синуклеина *in vitro* образуют стабильные фибриллы через метастабильное олигомерное (т.е. протофибрильное) состояние (Volles et al., *Biochemistry* 2002, 41(14), 4595-4602).

Болезнь Паркинсона (PD) является наиболее частным нейродегенеративным двигательным расстройством. PD является в основном идиопатическим заболеванием, хотя у, по меньшей мере, 5% пациентов с PD патология связана с мутациями в одном или нескольких специфических генах. В гене альфа-синуклеина описано несколько точечных мутаций (A30P, E46K, H50Q, G51D, A53T), которые вызывают семейную болезнь Паркинсона с аутосомно-доминантным наследованием. Кроме того, у пациентов, у которых развилась болезнь Паркинсона, были описаны дупликации и трипликации гена альфа-синуклеина, что подчеркивает роль альфа-синуклеина в патогенезе болезни Паркинсона (Lesage et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2009, 18, R48-59). Патогенез PD остается неясным. Однако растущее число фактов позволяет предположить роль патогенного сворачивания альфа-синуклеинового белка, которое приводит к образованию амилоидоподобных фибрилл. Более того, характерными признаками PD являются присутствие внутриклеточных агрегированных структур альфа-синуклеина, называемых тельцами Леви, и нейритов, главным образом, в нейронах черного вещества, а также гибель дофаминергических нейронов в черном веществе и в других местах. Альфа-синуклеин является природно развернутым пресинаптическим белком, который может неправильно сворачиваться и агрегироваться в большие олигомерные и фибриллярные формы, которые связаны с патогенезом PD. Недавние исследования имеют отношение к небольшим растворимым олигомерным и протофибриллярным формам альфа-синуклеина в большинстве нейротоксичных видах (Lashuel et al., *J. Mol. Biol.*, 2002, 322, 1089-102). Однако точная роль альфа-синуклеина в токсичности нейронной клетки остается неясной (обзор: Cookson, *Annu. Rev. Biochem.*, 2005, 74, 29-52).

Помимо болезни Паркинсона, накопление агрегированного альфа-синуклеина в тельцах Леви характерно для всех заболеваний с тельцами Леви, в том числе болезни Паркинсона с деменцией (PDD), и деменции с тельцами Леви (DLB) (Carouch et al., *Neurol Ther.* 2018, 7, 249-263). В DLB тельца Леви диффузно распределены по коре головного мозга, и в дополнение к тельцам Леви и нейритам было обнаружено, что больше нитей и точкообразных структур (точки Леви) иммунопозитивных к α -син, фосфорилированному по Ser-129 (Outeiro et al., *Mol Neurodegener.* 2019, 14, 5). Агрегаты альфа-синуклеина также обнаруживаются при множественной системной атрофии (MSA). MSA представляет собой редкое и спорадическое нейродегенеративное заболевание, которое проявляется быстро прогрессирующей вегетативной и двигательной дисфункцией, а также

вариабельным снижением когнитивных функций. Такие расстройства включают синдром Шая-Дрейджера, стриатонигральную дегенерацию и оливопонтocerebellарную атрофию. Заболевание может быть клинически подразделено на паркинсонический (MSA-P) или мозжечковый (MSA-C) вариант, в зависимости от преобладающего моторного фенотипа (Fanciulli et al., *N Engl J Med* 2015; 372, 249-63). Он характеризуется агрегацией альфа-синуклеина в цитоплазме олигодендроцитов с образованием глиальных цитоплазматических включений (GCI). GCI, состоящие в основном из фибриллярных форм α -синуклеина, являются нейропатологическим признаком MSA и обнаруживаются в неокортексе, гиппокампе, стволе головного мозга, спинном мозге и ганглиях задних корешков (Galvin et al., *Arch Neurol.* 2001, 58,186-90). GCI считаются центральным игроком в патогенезе MSA. Сообщалось о корреляции между нагрузкой GCI и степенью потери нейронов как в стриатонигральной, так и в оливопонтocerebellарной областях (Stefanova et al., *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016, 42, 20-32). Кроме того, причинно-следственная связь между GCI и индукцией потери нейронов была показана у трансгенных мышей со сверхэкспрессией альфа-синуклеина человека в олигодендроцитах под действием различных олигодендроглия-специфичных промоторов. Ключевым событием в патофизиологическом каскаде считается перmissive шаблонирование («прионоподобное» распространение) неправильно свернутого альфа-синуклеина.

Диагностика болезни Паркинсона в основном клиническая и зависит от присутствия определенного набора симптомов и признаков (начальным основным признаком является брадикинезия, ригидность, дрожание в состоянии покоя и постуральная неустойчивость), отсутствие атипичных признаков, медленно прогрессирующего курса и ответа на симптоматическую лекарственную терапию, в основном ограничивающуюся заместительной терапией дофамином. Точный диагноз требует клинических навыков, но допускает степень субъективности и ошибку, так как несколько других дегенеративных и не дегенеративных заболеваний могут имитировать симптомы PD (множественную системную атрофию (MSA), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), AD, эссенциальное дрожание, дистоническое дрожание), (Guideline No. 113: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease, January 2010. SIGN). Окончательное подтверждение патологии может быть сделано только при посмертном нейропатологическом анализе.

Компьютерная томография (КТ) и обычная магнитно-резонансная томография (МРТ) мозга людей с PD обычно выглядит нормальной. Эти методики, тем не менее, применяют для исключения других заболеваний, которые могут быть вторичными причинами паркинсонизма, таких как опухоли базального ядра, сосудистая патология и гидроцефалия. Определенная методика МРТ, диффузионная МРТ, была описана как полезная при распознавании типового и атипичного паркинсонизма, хотя ее точная диагностическая ценность все еще исследуется. Допаминаргическая функция базального ядра может быть измерена различными радиоактивными метками ПЭТ и ОФЭКТ. Примеры включают иофлупан (^{123}I) (торговое наименование DaTSCAN) и иометопан

(Dopascan) для ОФЭКТ или фтордезоксиглюкозу (^{18}F) (^{18}F -FDG) и дегидротетрабенезин (^{11}C) (^{11}C -DTBZ) для ПЭТ. Модель пониженной дофаминергической активности в базальных ганглиях может помочь в диагностике PD, особенно на симптоматической стадии (Brooks, J. Nucl. Med., 2010, 51, 596-609; Redmond, Neuroscientist, 2002, 8, 457-88; Wood, Nat. Rev. Neurol., 2014, 10, 305).

Разрабатываются стратегии для применения последних достижений причин болезни Паркинсона в понимании потенциальных причин болезни Паркинсона для разработки биохимических биомаркеров (Schipira Curr Opin Neurol 2013; 26(4):395-400). Такие биомаркеры, которые были исследованы в различных жидкостях организма (спинномозговая жидкость (СМЖ), плазма, слюна), включают уровни альфа-синуклеина, но также DJ-1, Tau и Абета, а также белки нейрофиламентов, интерлейкины, остеопонтин и гипокронтин (Schipira Curr Opin Neurol 2013; 26(4):395-400), но до сих пор ни один из этих биомаркеров, отдельно или в сочетании, не может применяться в качестве определяющего диагностического теста. По данным авторов изобретения, ни одного одобренного диагностического агента альфа-синуклеина в настоящее время не присутствует на рынке или не доступно для клинических исследований, несмотря на острую потребность в исследовании болезни Паркинсона и разработке лекарственных средств (Eberling et al., J Parkinsons Dis. 2013; 3(4):565-7).

Способность получать изображение отложений альфа-синуклеина в мозге будет огромным прорывом в исследовании альфа-синуклеопатий, включая исследования, диагностику болезни Паркинсона и разработку лекарственных средств. Накопление агрегированного альфа-синуклеина в головном мозге считается ключевым патологическим признаком PD и может начаться за много лет до появления симптомов. Таким образом, альфа-синуклеин является приоритетной мишенью для разработки лекарственного средства, учитывая не только его вероятный вклад в нейродегенерацию, но и возможность лечения заболевания на бессимптомной или продромальной стадиях. Получение изображения патологии альфа-синуклеина *in vivo* может быть полезным в качестве биомаркера для (i) выявления наличия заболевания потенциально на ранних стадиях, (ii) для оценки прогрессирования заболевания и (iii) для использования в качестве инструмента фармакодинамики для разработки лекарственного средства. Разработка агента для получения ПЭТ изображения альфа-синуклеина в настоящее время считается ключом к точной диагностике синуклеинопатий, а также к поддержке клинической разработки терапевтических средств, нацеленных на альфа-синуклеин, начиная с оптимального отбора исследуемой популяции (Eberling, Dave and Frasier, J. Parkinson's Disease, 3, 565-567 (2013)). Несмотря на огромные усилия по идентификации альфа-синуклеин ПЭТ лиганда, до сих пор были идентифицированы только соединения, которые связываются с достаточно высоким сродством к искусственными фибриллами альфа-синуклеина, но ни одно из них не было подтверждено в клинических испытаниях на людях. Они не являются оптимальными по ряду причин: наблюдалось низкое сродство или отсутствие связывания с патологическими агрегатами альфа-синуклеина,

присутствующими в больном мозге, низкая или отсутствующая селективность в отношении альфа-синуклеина по сравнению с другими агрегированными белками, а также неподходящие физико-химические свойства для использования в качестве агентов ПЭТ, проникающих в мозг (Eberling et al., J Parkinsons Dis. 2013; 3(4):565-7; Neal et al., Mol Imaging Biol. 2013; 15:585-595; Bagchi et al., PLoS One 2013;8(2):e55031; Yu et al., Bioorganic and Medicinal chemistry 2012;20:4625-4634; Zhang et al., Appl Sci (Basel) 2014;4(1):66-78; Chu et al., J Med Chem, 2015, 58 (15):6002-17).

Следовательно, существует очевидная необходимость в поиске молекулярных зондов с высокой селективностью в отношении альфа-синуклеина, которые распознают и связываются с патологическим альфа-синуклеином. Для снижения помех фонового сигнала, возникающих в результате неспецифического нецелевого связывания, и для снижения требований к дозировке, соединения для получения изображения альфа-синуклеина должны связываться с их мишенью с высокой аффинностью и селективностью. Для получения изображений агрегатов альфа-синуклеина, связанных с неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, соединения для получения изображений должны проникать через гематоэнцефалический барьер и проходить в соответствующие области мозга. Для направленного воздействия на внутриклеточные амилоидоподобные включения, такие как альфа-синуклеин, клеточная проницаемость является еще одним требованием к соединениям для получения изображений. Другим предварительным условием для избегания ненужного накопления соединения, которое может повысить риск нежелательных побочных эффектов, является быстрое выведение соединения из мозга (или другого целевого органа).

WO 2011/128455 относится к определенным соединениям, которые подходят для лечения расстройств, связанных с амилоидными белками или амилоидоподобными белками. US 2012/0302755 относится к определенным визуализирующим агентам для определения неврологической дисфункции. Другие соединения для диагностики нейродегенеративных расстройств на обонятельном эпителии обсуждаются в WO 2012/037928.

WO 2010/063701 относится к определенным *in vivo* визуализирующим агентам для применения в способе определения присутствия, или подверженности, болезни Паркинсона, где *in vivo* визуализирующий агент содержит α -синуклеиновый связывающий агент, меченный *in vivo* визуализирующей группой, и где *in vivo* визуализирующий агент связывается с α -синуклеином с аффинностью связывания.

US 2014/0142089 относится к способу профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей конкретное соединение, его фармацевтически приемлемую соль, изомер, сольват, гидрат и их комбинацию.

В WO 2009/155017 описаны арил- или гетероарилзамещенные производные азабензоксазола, которые, как утверждается, могут быть полезными в качестве

индикаторов при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения отложений амилоида в головном мозге *in vivo* для диагностики болезни Альцгеймера.

WO 2016/033445 относится к конкретному соединению для визуализации белка хантингтина.

WO 2017/153601 и WO 2019/234243 относятся к бициклическим соединениям для диагностики агрегатов α -синуклеина.

Неожиданно было обнаружено, что новый класс соединений формулы (I) или их подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, способны связываться с альфа-синуклеином. Таким образом, соединения квалифицируются как радиоактивный индикатор для ПЭТ для визуализации патологических агрегатов α -syn при болезни Паркинсона и других альфа-синуклеинопатиях, когда соединения по настоящему изобретению радиоактивно мечены подходящими радиоизотопами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Объектом настоящего изобретения является получение соединений, которые можно применять для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включая, но не ограничиваясь ими, тельца Леви и/или нейриты Леви (такого как болезнь Паркинсона), прогнозирования такого заболевания, расстройства или аномалии, и мониторинга прогрессирования такого заболевания, расстройства или аномалии. В частности, соединения должны быть пригодны для определения предрасположенности к такому заболеванию, расстройству или аномалии, мониторингу развития заболевания, расстройства или аномалии или прогнозирования реакции пациента, который страдает таким заболеванием, расстройством или аномалией, на лечение определенным лекарственным средством.

Кроме того, существует клиническая потребность в соединениях, которые можно использовать в качестве визуализирующих агентов для агрегатов альфа-синуклеина, включая, но не ограничиваясь ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. В частности, объектом настоящего изобретения является предоставить соединений, которые подходят в качестве диагностической композиции для визуализации альфа-синуклеинопатий с помощью позитронно-эмиссионной томографии, например, где соединения детектируемо мечены ^{18}F или другими мечеными фрагментами.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что эти объекты могут быть достигнуты с помощью соединений формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или их детектируемо меченых соединений, стереоизомеров, рацемических смесей, фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов, как описано ниже.

Соединения формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты,

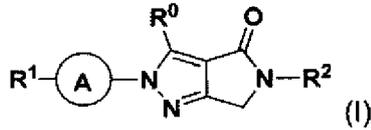
демонстрируют высокую аффинность связывания с агрегатами альфа-синуклеина в тканях млекопитающего (например, человека). Кроме того, соединения формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, демонстрируют высокую селективность в отношении α -syn по сравнению с другими белковыми агрегатами, связанными с нейродегенерацией, что позволяет дифференцировать PD от других протеинопатий, которые имеют общие клинические и патологические признаки. Благодаря своим уникальным конструктивным особенностям эти соединения демонстрируют свойства, такие как подходящая липофильность и молекулярная масса, усвоение в мозге и фармакокинетика, клеточная проницаемость, растворимость и аутофлуоресценция, чтобы быть успешными датчиками для визуализации для детекции и количественного определения агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*.

Настоящее изобретение раскрывает новые соединения формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, или ее подформулы, как раскрыто в настоящем документе, обладающие улучшенными свойствами связывания с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Соединения по настоящему изобретению могут быть мечены (например, мечены радиоактивным изотопом) так, что их можно применять для визуализации *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* для детекции агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Настоящее изобретение относится к способам детекции агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, *ex vivo* с применением соединения формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или его фармацевтической композиции. Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или ее подформулам (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или их детектируемо меченым соединениям, стереоизомерам, рацемическим смесям, фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, для применения в качестве диагностических визуализирующих агентов, в частности, для предсимптоматического или продромального обнаружения болезни Паркинсона и/или других α -синуклеинопатий, например, с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Соединения по изобретению могут служить в качестве биомаркера для мониторинга топографического и временного прогрессирования патологии, позволяя улучшать клиническую диагностику и планы клинических исследований. Настоящее изобретение также предоставляет диагностическую композицию, включающую соединение формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F),

(Ш-Н)), или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, разбавитель или адъювант.

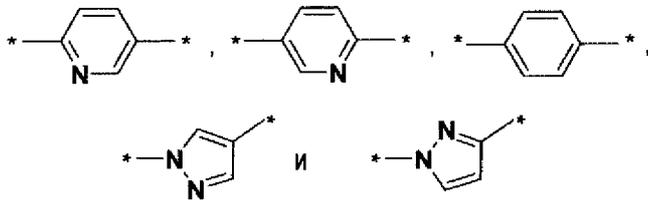
Настоящее изобретение обобщено в следующих пунктах:

Изобретение относится к соединению формулы (I):



или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где

(A) представляет собой арил или гетероарил, который целенаправленно выбран из нижеследующих:

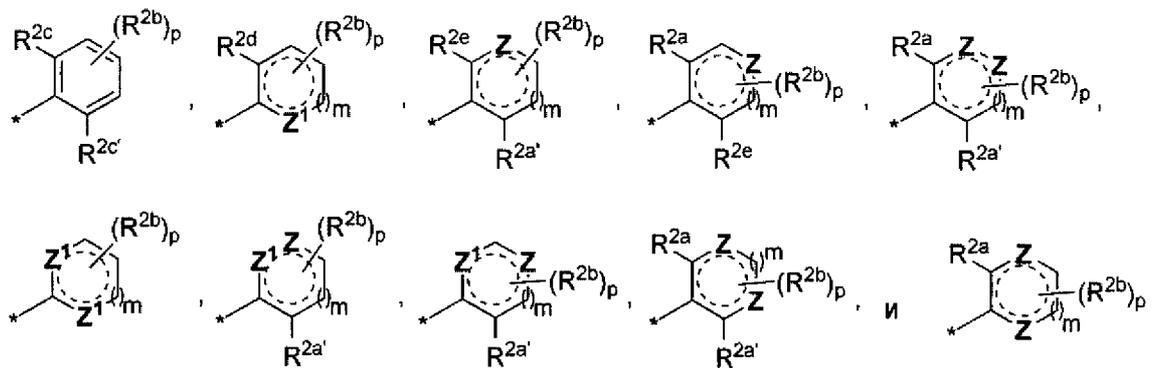


R^0 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^1 представляет собой -CN; или галоген; или C_1 - C_4 алкил; или C_1 - C_4 алкокси; или - $N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$; или - $NH(C_1$ - C_4 алкил); или H; или

R^1 представляет собой - $NH-C_3$ - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

R^2 представляет собой арил, или 5-членный, или 6-членный гетероарил, где R^2 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, - NH_2 , -CN или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1-C_4\text{алкил})$, $N(\text{галоген}C_1-C_4\text{алкил})$, O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

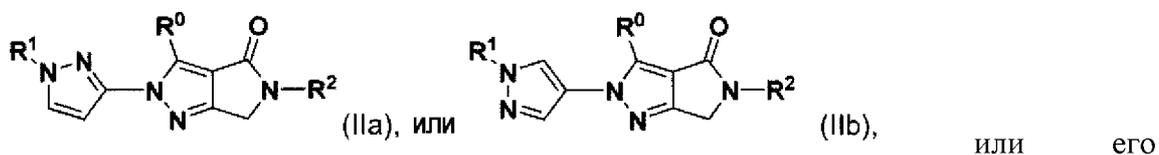
r имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\sim}$ представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей; и

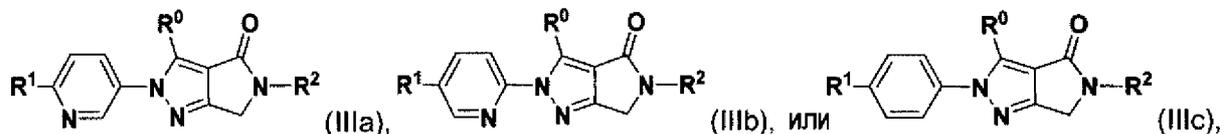
* представляет собой положение связывания.

В другом аспекте изобретение также относится к соединению, имеющему следующие формулы



детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату.

В другом аспекте изобретение также относится к соединению, имеющему следующие формулы



или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату.

В одном аспекте соединение формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, предназначено для применения в визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничивающихся ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, где соединение предпочтительно предназначено для применения в позитронно-эмиссионной томографии для визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничивающихся ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу визуализации заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающему стадии:

(a) введение соединения формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb),

(Ша), (Шб), (Шс), (Ш-F), (Ш-Н)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу визуализации заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающему стадии:

(a) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (Па), (Пб), (Ша), (Шб), (Шс), (Ш-F), (Ш-Н)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту; и

(b) визуализация головного мозга субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в ткани субъекта, включающему стадии:

(a) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (Па), (Пб), (Ша), (Шб), (Шс), (Ш-F), (Ш-Н)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту;

(b) обеспечение проникновения соединения в ткани субъекта; и

(c) получение изображения ткани субъекта с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ);

где ткань представляет собой ткань центральной нервной системы (ЦНС), ткань глаз или мозга, предпочтительно, где ткань представляет собой ткань мозга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу детекции неврологического заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающему стадии:

(a) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (Па), (Пб), (Ша), (Шб), (Шс), (Ш-F), (Ш-Н)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

и

(с) измерение радиоактивного сигнала соединения, которое связывается с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу детекции и/или количественного определения агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в ткани субъекта, включающему стадии:

(а) приведение в контакт ткани с соединением формулы (I) или ее подформулами (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)) или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, у субъекта;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

и

(с) детекция и/или количественное определение соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с использованием позитронно-эмиссионной томографии.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу диагностической визуализации головного мозга субъекта, включающему стадии:

(а) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту; и

(b) получение изображения головного мозга субъекта с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

Настоящее изобретение также относится к способу сбора данных для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, также раскрытыми в настоящем документе, где способ, включает стадии:

(а) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела.

Настоящее изобретение также относится к способу сбора данных для определения предрасположенности к заболеванию, расстройству или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающему стадии:

(a) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (II-F), (II-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу сбора данных для прогнозирования заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, где способ включает стадии:

(a) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (II-F), (II-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви

и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(е) необязательно повторение стадий (а)-(с) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу сбора данных для мониторинга прогрессирования заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у пациента, включающему стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(е) необязательно повторение стадий (а)-(с) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу сбора данных для прогнозирования реакции пациента, страдающего от заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, на лечение заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающему стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

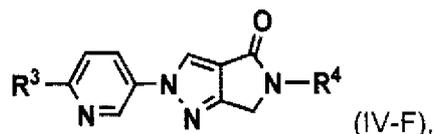
(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

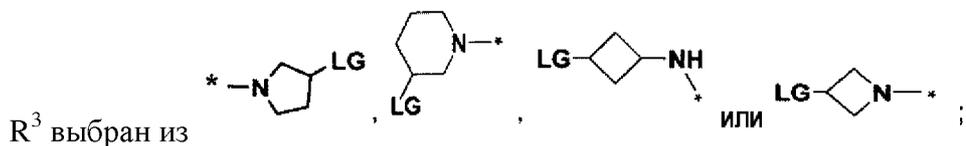
(е) необязательно повторение стадий (а)-(с) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

Изобретение также относится к диагностической или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, разбавитель или адъювант.

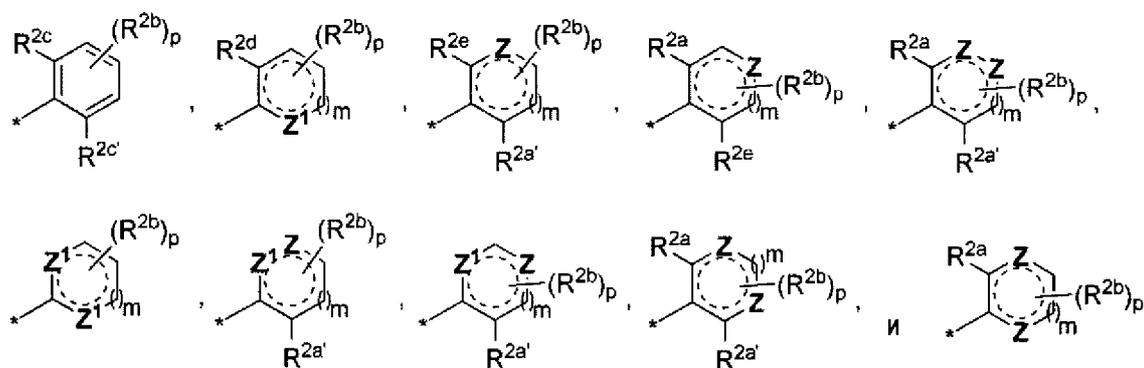
В другом аспекте изобретение кроме того относится к соединению формулы (IV-F)



или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где



R⁴ представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R⁴ выбран из



где

R^{2a}, R^{2a'} независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C₁-C₄алкила, галогенC₁-C₄алкила, -NH₂, -CN или C₁-C₄алкокси;

$R^{2c}, R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1-C_4\text{алкил})$, $N(\text{галоген}C_1-C_4\text{алкил})$, O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

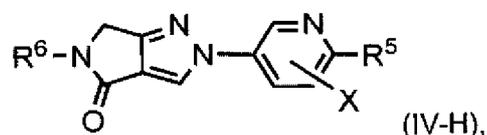
p имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, \ast представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей; и

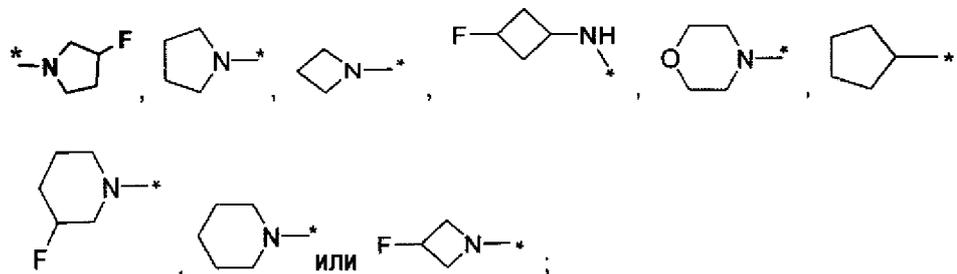
* представляет собой положение связывания.

В другом аспекте изобретение кроме того относится к соединению формулы (IV-H)

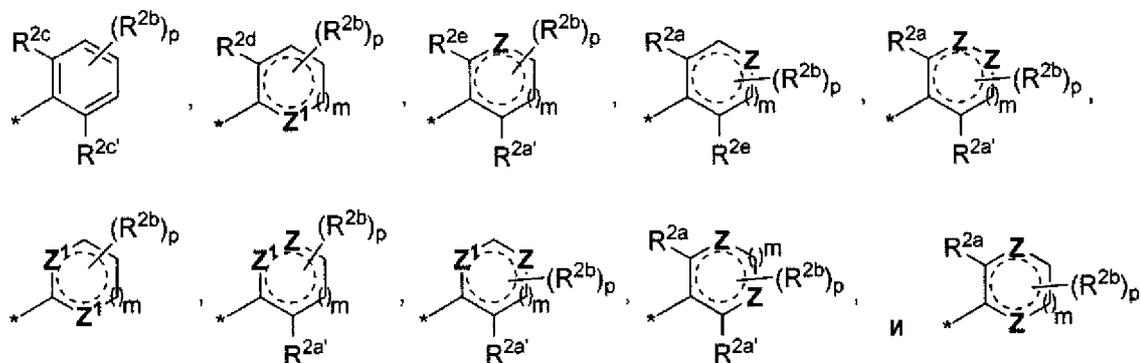


или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где

R^5 выбран из



R^6 представляет собой арил или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^6 выбран из нижеследующих:



где

$R^{2a}, R^{2a'}$ независимо выбраны из H, X или F;

R^{2b} независимо выбран из X, F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, -CN или C_1 - C_4 алкокси, где C_1 - C_4 алкил, галоген C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси необязательно включает один или несколько X;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из X, H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из X, H, F или -OH;

R^{2e} выбран из X, H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1$ - C_4 алкил), N (галоген C_1 - C_4 алкил), O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

r имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\sim}$ представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей;

* представляет собой положение связывания;

Фтор представляет собой ^{19}F ;

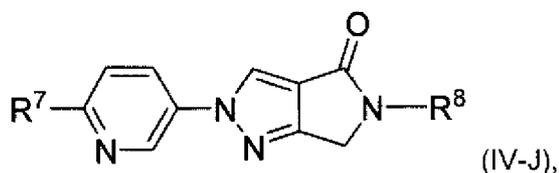
X представляет собой бром, хлор или йод; и

где R^6 включает по меньшей мере один X.

В другом аспекте изобретение кроме того относится к способу получения соединения формулы (III-F) или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, включающему взаимодействие соединения формулы (IV-F) с ^{18}F -фторирующим агентом, так что уходящая группа (LG) замещается ^{18}F .

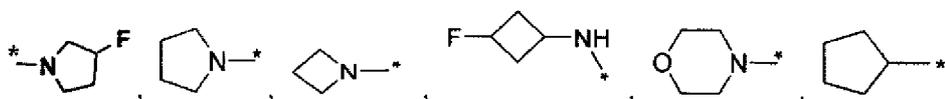
Изобретение также относится к способу получения соединения формулы (III-H) или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, включающему взаимодействие соединения формулы (IV-H) с тритирующим агентом так, что X замещается на 3H .

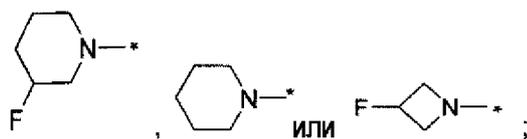
В другом аспекте изобретение кроме того относится к соединению формулы (IV-J),



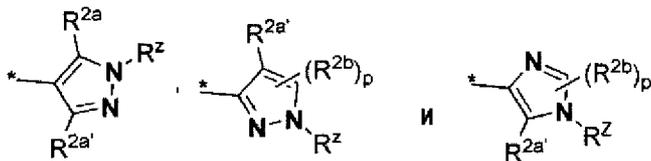
или его стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где

R^7 выбран из





R^8 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, $-CN$ или C_1 - C_4 алкокси;

p имеет значение 0, 1 или 2;

R^Z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

как допускает валентность,  представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей;

Фтор представляет собой ^{19}F ; и

* представляет собой положение связывания.

В другом аспекте изобретение кроме того относится к способу получения соединения формулы (III-H), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, включающему взаимодействие соединения формулы (IV-J) с агентом для радиоактивного мечения 3H .

Изобретение дополнительно относится к применению соединения согласно соединению формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в качестве *in vitro* аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга.

Изобретение также относится к аналитическому набору для детекции и/или диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, где аналитический набор включает по меньшей мере одно соединение формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)) или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, или его сольват.

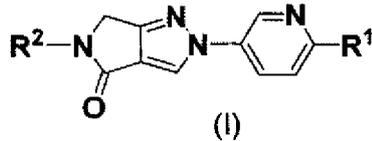
Изобретение также относится к набору для получения радиофармацевтического препарата, где набор включает герметичный флакон, содержащий по меньшей мере одно соединение формулы (IV-F), или (IV-H), или (IV-J), или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль,

гидрат или сольват.

Далее соединения формул (I) или ее подформул (например, (Ia), (Ib), (Ic), (Ib'), (Ic'), (I-F), (I-H)), или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, относятся к соединениям по настоящему изобретению. Соединения формул (IV-F), (IV-H) и (IV-J) будут называться предшественниками соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также определяется следующими пунктами

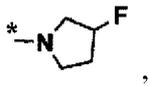
A1. Соединение формулы (I)



и все его детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты,

где

R^1 представляет собой пирролидин, замещенный фтором следующим образом

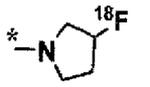


R^2 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом, и

* представляет собой положение связывания.

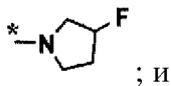
A2. Соединение формулы (I) по пункту A1, где

R^1 представляет собой пирролидин, замещенный ^{18}F следующим образом



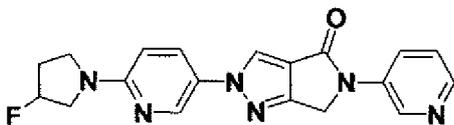
A3. Соединение формулы (I) по пункту A1, где

R^1 представляет собой пирролидин, замещенный ^{19}F следующим образом



соединение формулы (I) является детектируемо меченым по меньшей мере в одном доступном положении ^3H (третий).

A4. Соединение по любому из пунктов A1-A3, которое представляет собой



A5. Соединение по любому из пунктов A1-A4 для применения в визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничивающихся ими, тельца Леви

и/или нейриты Леви, где соединение предпочтительно предназначено для применения в позитронно-эмиссионной томографии для визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничивающихся ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

А6. Соединение по любому из пунктов А1-А4 для применения в диагностике заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, или предрасположенности к ним, где расстройство необязательно выбрано из болезни Паркинсона (включая спорадическую, семейную с мутациями альфа-синуклеина, семейную с мутациями, отличными от альфа-синуклеина, чистую вегетативную недостаточность или дисфагию с тельцами Леви), болезни телец Леви (LBD), деменции с тельцами Леви (DLB) (включая “чистую” деменцию с тельцами Леви), деменции при болезни Паркинсона (PDD), болезни диффузных телец Леви (DLBD), спорадической болезни Альцгеймера, семейной болезни Альцгеймера с мутациями APP, семейной болезни Альцгеймера с мутациями PS-1, PS-2 или другими мутациями, семейной британской деменции, варианта болезни Альцгеймера с тельцами Леви, синдрома Дауна, множественной системной атрофии (включая синдром Шая-Дрейджера, стриатонигральную дегенерацию или оливопонтocerebellарную атрофию), черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, деменции боксеров, таупатии (включая болезнь Пика, лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Ниманна-Пика тип С1, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17), болезни Крейтцфельда-Якоба, болезни Гентингтона, болезни двигательных нейронов, бокового амиотрофического склероза (включая спорадическую, семейную и комплекс Гуама ALS-деменцию), нейроаксональной дистрофии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге типа 1 (включая синдром Галлервордена-Шпатца), прионных болезней, атаксии-телеангиэктазии, синдрома Мейжа, подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включениями, болезни Гоше, болезни Краббе, а также других лизосомных болезней накопления (включая синдром Куфора-Ракеба и синдром Санфилиппо) и расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (REM), предпочтительно болезни Паркинсона.

А7. Способ сбора данных для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или у пациента, включающий:

(а) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по любому из пунктов А1-А4;

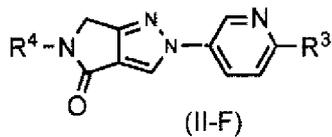
(б) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекцию соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела.

A8. Диагностическая композиция, включающая соединение по любому из пунктов A1-A4 и фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, разбавитель или адъювант.

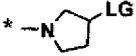
A9. Соединение формулы (II-F)



и все его детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты,

где

R^3 представляет собой пирролидин, замещенный уходящей группой (LG)

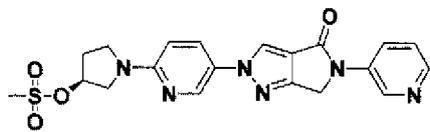
следующим образом ,

R^4 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом, и

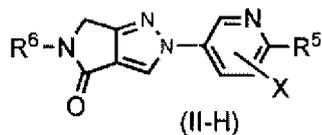
* представляет собой положение связывания.

A10. Соединение формулы (II-F) по пункту A9, где LG выбрана из галогена, C_{1-4} алкилсульфоната и C_{6-10} арилсульфоната.

A11. Соединение формулы (II-F) по пунктам A9 или A10, которое представляет собой



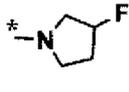
A12. Соединение формулы (II-H)



и все его детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты,

где

R^5 представляет собой пирролидин, замещенный фтором следующим образом

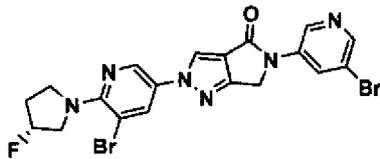


R^6 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два N, где гетероарил необязательно замещен метилом и/или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими X,

X представляет собой галоген или H, при условии, что по меньшей мере один X представляет собой галоген, и

* представляет собой положение связывания.

A13. Соединение формулы (II-H) по пункту A12, которое представляет собой



A14. Способ получения соединения по пункту A2, включающий взаимодействие соединения по любому из пунктов A9-A11 с ^{18}F -фторирующим агентом так, что LG замещается ^{18}F .

A15. Способ по пункту 14, где ^{18}F -фторирующий агент выбран из K^{18}F , H^{18}F , Cs^{18}F , Na^{18}F и $[\text{F}^{18}]$ фторида тетрабутиламмония.

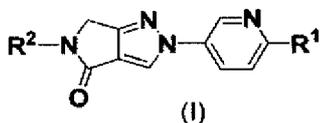
A16. Применение соединения по любому из пунктов A1-A4 в качестве *in vitro* аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга.

A17. Аналитический набор для детекции и/или диагностики расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, где аналитический набор включает по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов A1-A4.

A18. Набор для получения радиофармацевтического препарата, где набор включает герметичный флакон, содержащий по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов A9-A11.

Настоящее изобретение также определяется следующими пунктами

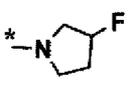
V1. Соединение формулы (I)



или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват,

где

R^1 представляет собой пирролидин, замещенный фтором следующим образом



R^2 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один

или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом, и

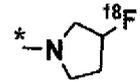
* представляет собой положение связывания.

В2. Соединение формулы (I) по пункту В1, где соединение представляет собой детектируемо меченое соединение.

В3. Соединение формулы (I) по пункту В2, где детектируемо меченое соединение включает детектируемую метку, выбранную из радиоизотопа, предпочтительно ^2H , ^3H или ^{18}F .

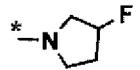
В4. Соединение формулы (I) по пункту В3, где

R^1 представляет собой пирролидин, замещенный ^{19}F следующим образом



В5. Соединение формулы (I) по пункту В3, где

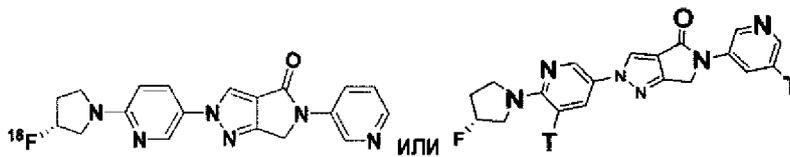
R^1 представляет собой пирролидин, замещенный ^{19}F следующим образом



; и

соединение формулы (I) является детектируемо меченым по меньшей мере в одном доступном положении ^3H (третий).

В6. Соединение по любому из пунктов В1-В5, которое представляет собой



где T означает ^3H (третий) и F означает ^{19}F .

В7. Соединение по любому из пунктов В1-В6 для применения в визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничивающихся ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, где соединение предпочтительно предназначено для применения в позитронно-эмиссионной томографии для визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничивающихся ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

В8. Соединение для применения по пункту В7, где применение предназначается для визуализации головного мозга.

В9. Соединение для применения по любому из пунктов В1-В6 для применения в диагностике.

В10. Соединение для применения по пункту В9 для применения в диагностике заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, или предрасположенности к ним, где заболевание, расстройство или аномалия необязательно выбраны из болезни Паркинсона (включая спорадическую, семейную с мутациями альфа-синуклеина, семейную с мутациями, отличными от альфа-синуклеина, чистую вегетативную недостаточность или дисфагию с тельцами Леви), болезни телец Леви

(LBD), деменции с тельцами Леви (DLB) (включая “чистую” деменцию с тельцами Леви), деменции при болезни Паркинсона (PDD), болезни диффузных телец Леви (DLBD), sporadicческой болезни Альцгеймера, семейной болезни Альцгеймера с мутациями APP, семейной болезни Альцгеймера с мутациями PS-1, PS-2 или другими мутациями, семейной британской деменции, варианта болезни Альцгеймера с тельцами Леви, синдрома Дауна, множественной системной атрофии (включая синдром Шая-Дрейджера, стриатонигральную дегенерацию или оливопонтocerebellярную атрофию), черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, деменции боксеров, таупатии (включая болезнь Пика, лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Ниманна-Пика тип С1, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17), болезни Крейтцфельда-Якоба, болезни Гентингтона, болезни двигательных нейронов, бокового амиотрофического склероза (включая sporadicческий, семейный или комплекс Гуама ALS-деменцию), нейроаксональной дистрофии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге типа 1 (включая синдром Галлервордена-Шпатца), прионных болезней, атаксии-телеангиэктазии, синдрома Мейжа, подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включениями, болезни Гоше, болезни Краббе, а также других лизосомных болезней накопления (включая синдром Куфора-Ракеба и синдром Санфилиппо) и расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (REM).

V11. Соединение для применения по пункту V10, где заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

V12. Соединение для применения по любому из пунктов V7-V11, где применение осуществляется у человека.

V13. Способ диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, или предрасположенности к ним у пациента, где способ включает:

а) введение пациенту диагностически эффективного количества соединения по любому из пунктов V1 - V6;

б) обеспечение распределения соединения в представляющей интерес ткани; и

с) визуализацию представляющей интерес ткани, где увеличение связывания соединения с представляющей интерес тканью по сравнению с нормальным контрольным уровнем связывания указывает на то, что пациент страдает или подвержен риску развития заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

V14. Способ сбора данных для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у пациента, включающий:

(а) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не

ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по любому из пунктов В1 - В6;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекции соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела.

В15. Способ сбора данных для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, у пациента, включающий:

(a) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, в контакт с соединением по пунктам В1 - В6;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина;

(c) детекцию соединения, связанного с агрегатом альфа-синуклеина; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатом альфа-синуклеина, с присутствием или отсутствием агрегата альфа-синуклеина в образце или определенной части тела или области тела.

В16. Способ определения количества агрегата альфа-синуклеина в ткани и/или жидкости организма, включающий:

(a) получение образца, репрезентативного для исследуемой ткани и/или жидкости организма;

(b) тестирование образца на наличие агрегатов альфа-синуклеина с соединением round по пунктам В1 - В6;

(c) определение количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина; и

(d) расчет количества агрегатов альфа-синуклеина в ткани и/или жидкости организма.

В17. Способ сбора данных для определения предрасположенности к заболеванию, расстройству или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, у пациента, включающий определение специфического связывания соединения по пунктам В1-В6 с агрегатами альфа-синуклеина в образце или определенной части тела или области тела, который включает стадии:

(a) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, в контакт с соединением по пунктам В1 - В6;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатом альфа-синуклеина, с образованием комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина;

(c) детекция образования комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина с присутствием или отсутствием агрегата альфа-синуклеина в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно сравнение количества соединения/агрегата альфа-синуклеина с нормальным контрольным значением.

V18. Способ сбора данных для мониторинга остаточного заболевания, расстройства или аномалии у пациента, страдающего заболеванием, расстройством или аномалией, связанными с агрегатами альфа-синуклеина, который получал лечение лекарственным средством, где способ включает:

(a) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, в контакт с соединением по пунктам V1 - V6;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатом альфа-синуклеина с образованием комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина;

(c) детекцию образования комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно сравнение количества соединения/агрегата альфа-синуклеина с нормальным контрольным значением.

V19. Способ сбора данных для прогнозирования реакции пациента, страдающего от заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, и получающего лечение лекарственным средством, включающий:

(a) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, в контакт с соединением по пунктам V1 - V6;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатом альфа-синуклеина с образованием комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина;

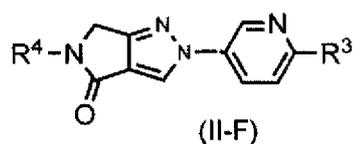
(c) детекцию образования комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/агрегат альфа-синуклеина с присутствием или отсутствием агрегата альфа-синуклеина в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно сравнение количества соединения/агрегата альфа-синуклеина с нормальным контрольным значением.

V20. Диагностическая композиция, включающая соединение по любому из пунктов V1-V6 и фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, разбавитель или адъювант.

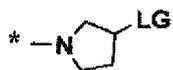
V21. Соединение формулы (II-F)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват,

где

R^3 представляет собой пирролидин, замещенный уходящей группой (LG)



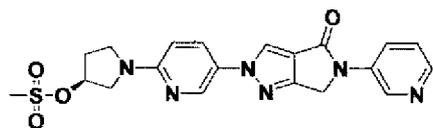
следующим образом

R^4 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом, и

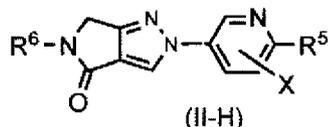
* представляет собой положение связывания.

V22. Соединение формулы (II-F) по пункту V21, где LG выбрана из галогена, C_{1-4} алкилсульфоната и C_{6-10} арилсульфоната.

V23. Соединение формулы (II-F) по пункту V21 или V22, которое представляет собой

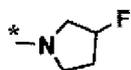


V24. Соединение формулы (II-H)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где

R^5 представляет собой пирролидин, замещенный фтором следующим образом

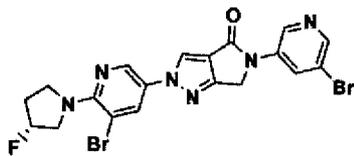


R^6 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два N, где гетероарил необязательно замещен метилом и/или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими X,

X представляет собой галоген или H, при условии, что по меньшей мере один X представляет собой галоген, и

* представляет собой положение связывания.

V25. Соединение формулы (II-H) по пункту V24, которое представляет собой



V26. Способ получения соединения по пунктам V2, V3 или V4, включающий взаимодействие соединения по любому из пунктов V21-V23 с ^{18}F -фторирующим агентом так, что LG замещается ^{18}F .

V27. Способ по пункту V26, где ^{18}F -фторирующий агент выбран из K^{18}F , H^{18}F , Cs^{18}F , Na^{18}F и $[\text{F}^{18}\text{F}]$ фторида тетрабутиламмония.

V28. Способ получения соединения по пунктам V2, V3 или V5, включающий взаимодействие соединения по любому из пунктов V24 или V25 с агентом для радиоактивного мечения ^3H .

V29. Применение соединения по любому из пунктов V1 - V6 в качестве *in vitro* аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга.

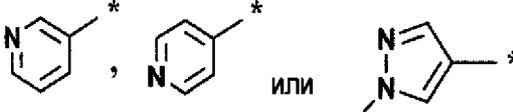
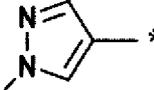
V30. Аналитический набор для детекции и/или диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, где аналитический набор включает по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов V1 - V6.

V31. Набор для получения радиофармацевтического препарата, где набор включает герметичный флакон, содержащий по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов V21 - V25.

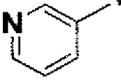
В пунктах А и В «гетероцикл» может относиться к карбоциклической группе, как определено выше, в которой по меньшей мере один из атомов углерода замещен гетероатомом, который, например, выбран из N, O или S, или содержащей гетероатом (например, N, O и/или S) группой. Гетероциклическая группа может быть ненасыщенной или насыщенной. Она включает и гетероалкильные группы и гетероарильные группы. Гетероцикл также может быть аннелирован, связан мостиком или связан спиро связью, и включает, например, 6-членные бициклические кольца, 7-членные бициклические кольца, 8-членные бициклические кольца, 6-членные спироциклические кольца, 7-членные спироциклические кольца или 8-членные спироциклические кольца. Примеры включают азетидин, пирролидин, пиррол, тетрагидрофуран, фуран, тиолан, тиофен, имидазолидин, пиразолидин, имидазол, пиразол, оксазолидин, изоксазолидин, оксазол, изоксазол, тиазолидин, изотиазолидин, тиазол, изотиазол, диоксолан, дитиолан, триазол, фуразан, оксадиазолы, тиадиазол, дитиазол, тетразол, пиперидин, оксан, тиан, пиридин, пиран, тиопиран, пиперазин, diaзин (включая пиразин и пиримидин), морфолин, оксазин, тиоморфолин, тиазин, диоксан, диоксин, дитиан, дитиин, триазин, триоксан, тетразин, азепан, азепин, оксепан, оксепин, тиепан, тиепин, 3-азабицикло[3.1.0]гексан, аза Spiro[3.3]гептан, диазаспиро[3.3]гептан, азабицикло[3.2.1]октан и диазобицикло[3.2.1]октан. Примеры предпочтительных гетероциклических групп включают азетидин, морфолин, пиперазин, пирролидин, тетрагидрофуран, пиперидин, аза Spiro[3.3]гептан и тому подобное. Примеры возможных гетероарильных групп

включают пиридин, пиразол и тому подобное.

Применительно к пунктам А и В могут применяться следующие предпочтительные определения.

Предпочтительно, R^2 представляет собой  или .

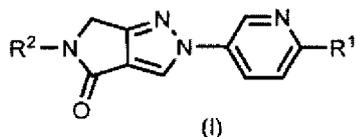
Более предпочтительно, R^2 представляет собой .

Еще более предпочтительно, R^2 представляет собой .

В каждом из приведенных выше вариантов осуществления R^2 может быть необязательно замещен метилом.

F предпочтительно представляет собой ^{19}F или ^{18}F , более предпочтительно ^{18}F .

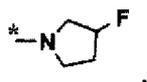
В одном варианте осуществления пунктов А и В соединение формулы (I) представляет собой детектируемо меченое соединение



где

детектируемая метка представляет собой радиоизотоп,

R^1 представляет собой пирролидин, замещенный фтором следующим образом

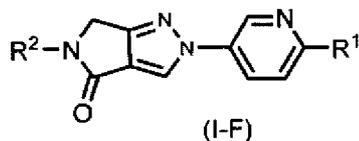


R^2 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом, и

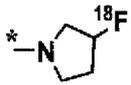
* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, детектируемая метка представляет собой радиоизотоп, выбранный из ^{18}F , 2H и 3H , наиболее предпочтительно ^{18}F , и 3H .

В одном варианте осуществления пунктов А и В соединение формулы (I) представляет собой детектируемо меченое соединение формулы (I-F)



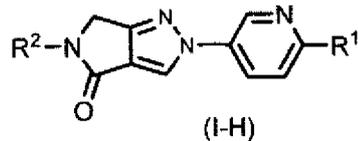
R^1 представляет собой пирролидин, замещенный ^{19}F следующим образом



R^2 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом, и

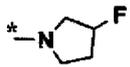
* представляет собой положение связывания.

В одном варианте осуществления пунктов А и В соединение формулы (I) представляет собой детектируемо меченое соединение формулы (I-H)



которое детектируемо мечено по меньшей мере в одном доступном положении 2H или 3H (тритий), предпочтительно 3H ,

R^1 представляет собой пирролидин, замещенный фтором следующим образом

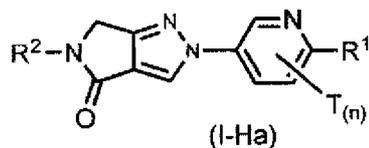


R^2 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом,

Фтор представляет собой ^{19}F , и

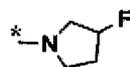
* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (I-H) представляет собой соединение формулы (I-Ha)



где

R^1 представляет собой пирролидин, замещенный фтором следующим образом



R^2 представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом и/или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним T , T представляет собой 3H (тритий),

n имеет значение 0-3,

при условии, что соединение формулы (I-Ha) включает по меньшей мере один T , где T представляет собой 3H (тритий),

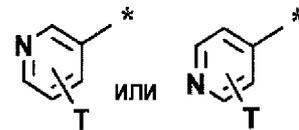
Фтор представляет собой ^{19}F , и * представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (I-Ha) включает

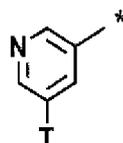
один или два **T**.

Предпочтительно, **n** имеет значение 1.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I-H) R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом N, где гетероарил замещен одним

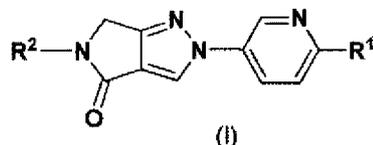


или несколькими **T**. Предпочтительно, R^2 представляет собой



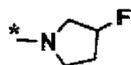
Более предпочтительно, R^6 представляет собой

В предпочтительном варианте осуществления пунктов А и В соединение формулы (I) представляет собой



или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где

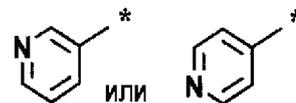
R^1 представляет собой пирролидин, замещенный фтором следующим образом



R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома N, где гетероарил необязательно замещен метилом, и

* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один



атом N. Более предпочтительно, R^2 представляет собой

В каждом из приведенных выше вариантов осуществления R^2 , 6-членный гетероарил может быть необязательно замещен метилом.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В целях интерпретации данного описания будут применяться следующие определения, если не указано иное, и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут включать множественное число и наоборот.

«Алкил» относится к насыщенной прямой или разветвленной органической группе, состоящей из атомов углерода и водорода. Алкильная группа обычно не содержит

насыщения и обычно присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. Примеры подходящих алкильных групп содержат от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Термин «С₁-С₄алкил» следует толковать соответственно. Примеры «С₁-С₄алкила» включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, 1-метилэтил, н-бутил, трет-бутил и изобутил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и изобутил.

«С₁-С₄алкокси» относится к радикалу формулы -ORa, где Ra представляет собой С₁-С₄алкильный радикал, как определено выше. Примеры С₁-С₄алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и изобутокси.

«ГалогенС₁-С₄алкил» или «галоС₁-С₄алкил» относятся к С₁-С₄алкильному радикалу, как определено выше, замещенному одним или несколькими галогенорадикалами, как определено ниже. Примеры «галогенС₁-С₄алкила» включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил.

«С₃-С₆циклоалкил» относится к стабильному моноциклическому насыщенному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, имеющему от трех до шести атомов углерода. Примеры С₃-С₆циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

«Гетероциклил» относится к стабильному 4-6-членному неароматическому моноциклическому кольцевому радикалу, который содержит 1 или 2 гетероатома, например, выбранных из N, O или S. Гетероциклильная группа может быть ненасыщенной или насыщенной. Гетероциклильный радикал может быть связан через атом углерода или гетероатом. Примеры включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил, пирролинил, пирролидил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, пиперидил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил или пергидроазепинил. Примеры предпочтительных гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил или пиперидинил.

«Арил» относится к гомоциклическим ароматическим органическим группам (например, содержащим 1 или 2 кольца), состоящим из атомов углерода и водорода, которые предпочтительно содержат от 5 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода, еще более предпочтительно от 5 до 10 атомов углерода, еще более предпочтительно от 5 до 6 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил и нафтил.

«Гетероарил» относится к арильной группе, как определено выше, в которой по меньшей мере один из атомов углерода замещен гетероатомом, например, выбранным из N, O или S, или содержащей гетероатом (например, N, O и/или S) группы. Обычно гетероарил представляет собой 5-8-членную кольцевую систему, предпочтительно 5-6-членную кольцевую систему, в которой по меньшей мере один из атомов углерода замещен гетероатомом, который, например, выбран из N, O или S. Примеры возможных гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, фурил, пирролил, тиенил,

пиразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил или пиридил. Их предпочтительные примеры включают пиридин, пиразол и т.д., более предпочтительно пиридин.

«Гал», или «галоген», или «гало» относится к F, Cl, Br и I. Что касается диагностических и фармацевтических применений, особенно предпочтительным является F (например, ^{19}F и ^{18}F).

Термин «уходящая группа» (LG), используемый в настоящем документе, представляет собой любую уходящую группу и означает атом или группу атомов, которые могут быть замещены другим атомом или группой атомов. Примеры даны, например, в Synthesis (1982), p. 85-125, таблица 2, Carey and Sundberg, Organische Synthese, (1995), page 279-281, таблица 5.8; или Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem., 2003, 7, 71-83, схемы 1, 2, 10 и 15 и другие). (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, pp.15-50, explicitly: схема 4 pp. 25, схема 5 pp 28, таблица 4 pp 30, Figure 7 pp 33). Предпочтительно «уходящая группа» (LG) выбрана из галогена, C_{1-4} алкилсульфоната и C_{6-10} арилсульфоната, где C_{6-10} арил может быть необязательно замещен $-\text{CH}_3$ или $-\text{NO}_2$.

Если не указано иное, термин «соединение по изобретению» относится к соединению формулы (I), или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (II-F), (II-H)), или к его детектируемо меченым соединениям, стереоизомерам (включая диастереомерные смеси и индивидуальные диастереомеры, энантиомерные смеси и одиночные энантиомеры, смеси конформеров и одиночные конформеры), рацемическим смесям, фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам. Следует понимать, что каждая ссылка на соединение формулы (I), как определено в настоящем документе, также охватывает ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (II-F), (II-H)).

Соединения по настоящему изобретению и их предшественники, имеющие один или несколько оптически активных атомов углерода, могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, стереоизомеров (включая диастереомерные смеси и индивидуальные диастереомеры, энантиомерные смеси и одиночные энантиомеры, смеси конформеров и одиночные конформеры), таутомеров, атропоизомеров и ротамеров. Все изомерные формы включены в настоящее изобретение. Соединения, описанные в данном описании, содержащие олефиновые двойные связи, включают E и Z геометрические изомеры.

Также в настоящее изобретение включены все солевые формы, полиморфы, гидраты и сольваты (такие как этаноляты).

«Фармацевтически приемлемые соли» определены как производные соединений по изобретению, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков,

таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного полученного соединения, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как, но не ограничиваясь ими, хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобное; и соли, полученные из органических кислот, таких как, но не ограничиваясь ими, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению и их предшественники могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Обычно, такие соли могут быть получены взаимодействием форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси обоих. Органические растворители включают, но не ограничиваются ими, неводные среды, такие как эфиры, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, описание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.

«Фармацевтически приемлемые» определены как такие соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в пределах здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть представлены в форме пролекарства, а именно соединения, которое метаболизируется *in vivo* в активный метаболит.

Пациентами или субъектами по настоящему изобретению обычно являются животные, в частности, млекопитающие, в частности, человек.

Агрегатами альфа-синуклеина являются мультимерные бета-складчатые обогащенные сборки альфа-синуклеиновых мономеров, которые могут образовывать либо растворимые олигомеры, либо растворимые/нерастворимые протофибриллы или зрелые фибриллы, которые коалесцируют во внутриклеточных отложениях, определенных как множество патологий Леви при болезни Паркинсона и других синуклеинопатиях. Агрегаты альфа-синуклеина, которые составляют патологии Леви, могут быть определены как имеющие следующие морфологии: тельца Леви, нейриты Леви, незрелые тельца

Левы или бескровные тельца, околядерные отложения с диффузными, гранулярными, точечными или плеоморфными схемами. Более того, агрегаты альфа-синуклеина являются основным компонентом внутриклеточных фибриллярных включений, определенных в олигодендроцитах (также называемых глиальные цитоплазматические включения) и нейронных сомах, нейритах и ядрах (называемых нейронные цитоплазматические включения), которые являются гистологическими признаками множественной системной атрофии. Агрегаты альфа-синуклеина в патологиях Левы часто демонстрируют значительное повышение в пост-трансляционных модификациях, таких как фосфорилирование, убиквитинирование, нитрирование и укорочение.

Тельца Левы являются аномальными агрегатами белка, которые развиваются внутри нервных клеток при болезни Паркинсона (PD), деменции с тельцами Левы и других синуклеинопатиях. Тельца Левы проявляются как сферические массы, которые замещают другие компоненты клетки. Морфологически, тельца Левы могут быть классифицированы на стволомозговой или кортикальный тип. Классические стволомозговые тельца Левы являются эозинофильными цитоплазматическими включениями, состоящими из плотной сердцевины, окруженной оболочкой из расходящихся фибрилл шириной 5-10 нм, первичным структурным компонентом которого является альфа-синуклеин; кортикальные тельца Левы отличаются отсутствием оболочки. Присутствие телец Левы является признаком болезни Паркинсона.

Нейриты Левы являются аномальными нейронными процессами в больных нейронах, содержащими гранулированный материал, аномальные альфа-синуклеиновые (a-syn) филаменты, такие как найдены в тельцах Левы, точкообразные варикозные структуры и аксональные сфероиды. Так же как и тельца Левы, нейриты Левы являются признаком α -синуклеинопатий, таких как деменция с тельцами Левы, болезнь Паркинсона и множественная системная атрофия.

Термины «заболевание», «расстройство» или «аномалия» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Соединения формулы (I) или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, их фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват могут связываться с агрегатами альфа-синуклеина. Тип связи между соединениями формулы (I) или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом не выяснен, и любой тип связи охватывается настоящим изобретением. Формулировка «соединение, связанное с агрегатами альфа-синуклеина», «комплекс соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Левы и/или нейриты Левы)», «комплекс соединение/агрегат альфа-синуклеина», «комплекс соединение/белковый агрегат» и тому подобное, используются в настоящем документе взаимозаменяемо и не считаются ограниченными каким-либо конкретным типом связи.

Предпочтительные определения, данные в разделе "Определения", применяются ко всем вариантам осуществления, описанным ниже, если не указано иное. В настоящем

документе описаны различные варианты осуществления изобретения, при этом следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими указанными признаками для обеспечения дальнейших вариантов осуществления настоящего изобретения.

Различные варианты осуществления изобретения описаны в настоящем документе, следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими указанными признаками для обеспечения дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг. 1: Целевое воздействие [3H]-Примера-1/ Примера-1 [³H-1] на ткани при различных α -синуклеинопатиях. Накопление зерен серебра на тельцах Леви и нейритах Леви, как показано на нижних панелях. Иммунофлуоресцентное окрашивание a-syn-pS129 антителом проводили на тех же срезах, показанных на верхних панелях, для совместного мечения агрегатов a-syn. PD, болезнь Паркинсона; PDD, болезнь Паркинсона с деменцией; MSA, множественная системная атрофия; DLB, деменция с тельцами Леви; LBV, вариант болезни Альцгеймера с тельцами Леви. Масштабная линейка, 20 мкм.

Фиг. 2: Оценка аффинности связывания примера-1 [³H-1] с тканью головного мозга человека с PDD с помощью ауторадиографии. А) Ауторадиографическое изображение, В) Иммунофлуоресцентное окрашивание a-syn-pS129 антителом, С) Специфическое связывание Примера-1 [³H-1], (R.U.: относительные единицы). Масштабная линейка, 2 мм. '-', общее связывание; '+', самоблокировка, неспецифическое связывание.

Фиг. 3: Оценка аффинности связывания примера-1 [³H-1] с тканью головного мозга человека в случае семейной болезни Паркинсона (G51D миссенс-мутация) с помощью ауторадиографии. А) Ауторадиографическое изображение, В) Иммунофлуоресцентное окрашивание a-syn-pS129 антителом, С) Специфическое связывание Примера-1 [³H-1], (R.U.: относительные единицы). Масштабная линейка, 5 мм. '-', общее связывание; '+', самоблокировка, неспецифическое связывание.

Фиг. 4: Оценка специфичности связывания Примера-1 [³H-1] и прямое сравнение с эталонным a-syn связующим ([3H]-a-syn-Ref) с помощью ауторадиографии. А) Ауторадиографическое изображение, В) Иммунофлуоресцентное окрашивание a-syn-pS129 антителом. Масштабная линейка, 2 мм. PDD, болезнь Паркинсона с деменцией; PD_SNCA, миссенс-мутация G51D гена α -синуклеина [SNCA]; NDC, контроль без деменции. '-', общее связывание; '+', самоблокировка, неспецифическое (NS) связывание.

Фиг. 5: Насыщение связывания с [3H]-примером 1 на агрегатах a-syn, полученных из головного мозга при PD, и прямое сравнение с [3H]-a-syn-Ref с помощью микрорадиосвязывания. График отображает специфическое связывание, (R.U.: относительные единицы).

Фиг. 6: Конкурентное связывание пример-1 [³H-1] с a-syn-Ref на агрегатах a-syn, происходящих из головного мозга при идиопатической PD. Процентные значения конкуренции примера-1 [³H-1] нанесены в зависимости от увеличивающихся

концентраций радиоактивно немеченого a-syn-Ref (слева) или соединения примера 1 (справа). Показаны средние значения двух технических повторов.

Фиг. 7: Оценка значения K_i соединения примера 1 для замены эталонного соединения Abeta ([^3H]-Abeta-Ref) радиоактивно немеченым соединением примера 1 на гомогенатах, полученных из мозга при AD. Процентные значения конкурентного связывания [^3H]-Abeta-Ref нанесены на график в зависимости от увеличивающихся концентраций радиоактивно немеченого соединения примера 1. Показаны средние значения двух технических повторов.

Фиг. 8: Оценка целевого воздействия примера-1 [^3H -1] на ткань AD, содержащую патологические агрегаты Tau-белка. А) Иммунофлуоресцентное окрашивание антителом MC1 на той же ткани, помечающей агрегаты Tau, В) Нет накопления зерен серебра на сплетениях Tau с примером-1 [^3H -1], по сравнению с эталонным лигандом Tau ([^3H]-Tau-Ref).

Фиг. 9: Оценка целевого воздействия примера-1 [^3H -1] на ткани TDP типа С лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD), содержащие патологические агрегаты TDP-43. Иммунофлуоресцентное окрашивание фосфо-TDP-43 антителом на той же ткани, помечающей агрегаты TDP-43 (верхние панели). Отсутствие накопления зерен серебра на агрегатах TDP-43 с примером-1 [^3H -1] (нижние панели). Масштабная линейка, 20 мкм.

Фиг. 10: iv NHP PK в целом мозге обезьяны с использованием примера 1- [^{18}F -1].

Фиг. 11: Оценка специфичности связывания примера-1 [^3H -1] с различными α -синуклеинопатиями и контрольными случаями без деменции (NDC) с помощью ауторадиографии. А) Ауторадиографическое изображение; В) Иммунофлуоресцентное окрашивание a-syn-pS129 антителом для больных доноров. Масштабная линейка, 5 мм. PDD, болезнь Паркинсона с деменцией; MSA, множественная системная атрофия; LBV, вариант болезни Альцгеймера с тельцами Леви, NDC, контроль без деменции. ‘Общее’, общее связывание; ‘NSB’, неспецифическое связывание.

Фиг. 12: Целевое воздействие [^3H]-пример-4/ пример-4 [^3H -4] на ткани при PD. Накопление зерен серебра на тельцах Леви и нейритах Леви, как показано на нижних панелях. Иммунофлуоресцентное окрашивание a-syn-pS129 антителом проводили на тех же срезах, показанных на верхних панелях, для совместного мечения агрегатов a-syn. Масштабная линейка, 20 мкм.

Фиг. 13: Оценка специфичности связывания примера-4 [^3H -4] с различными α -синуклеинопатиями и контрольными случаями без деменции с помощью ауторадиографии. А) Ауторадиографическое изображение; В) Иммунофлуоресцентное окрашивание a-syn-pS129 антителом для больных доноров. Масштабная линейка, 2 мм. SNCA, Миссенс-мутация G51D гена α -синуклеина [SNCA]; PD, болезнь Паркинсона; MSA, множественная системная атрофия; NDC, контроль без деменции. ‘Общее’, общее связывание; ‘NSB’, неспецифическое связывание.

Фиг. 14: Насыщение связывания с [^3H]-примером 4 на агрегатах a-syn, полученных из головного мозга при PD, с помощью микрорадиосвязывания. График отображает

специфическое связывание, (импульсов в минуту на мм²). Показаны средние значения четырех независимых экспериментов (среднее \pm стандартное отклонение (SD)).

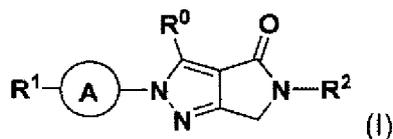
Фиг. 15: Оценка значения K_i соединения примера 4 для замены эталонного соединения Abeta ($[^3\text{H}]\text{-Abeta-Ref}$) радиоактивно немеченым соединением примера 4 на гомогенатах, полученных из мозга при AD. Процентные значения конкурентного связывания $[^3\text{H}]\text{-Abeta-Ref}$ нанесены на график в зависимости от увеличивающихся концентраций радиоактивно немеченого соединения примера 4. Показаны средние значения двух независимых экспериментов с двумя техническими повторами (среднее \pm SD).

Фиг. 16: Оценка целевого воздействия примера-4 $[^3\text{H-4}]$ на ткань AD, содержащую патологические агрегаты тау-белка с помощью микро-ауторадиографии. Не наблюдается накопления зерен серебра на клубках Тау с Примером-4 $[^3\text{H-1}]$ по сравнению с эталонным лигандом Тау ($[^3\text{H}]\text{-Tau-Ref}$).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

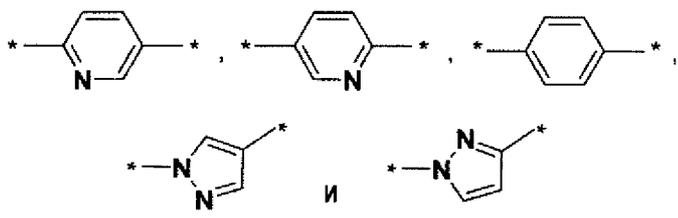
Соединения по настоящему изобретению и их предшественники описаны ниже. Следует понимать, что также предусмотрены все возможные комбинации следующих определений.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I),



или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где

(A) представляет собой арил или гетероарил, который целенаправленно выбран из нижеследующих:

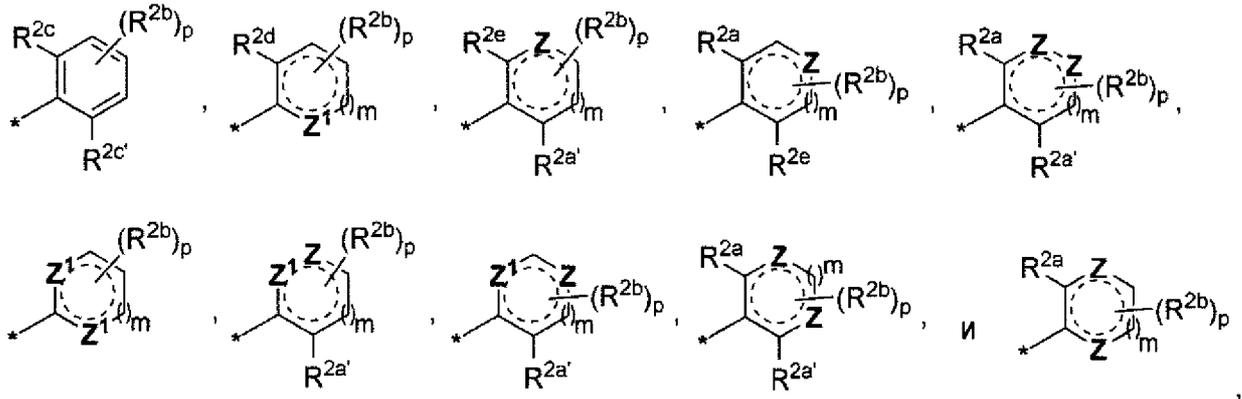


R^0 представляет собой H или $C_1\text{-}C_4$ алкил;

R^1 представляет собой -CN; или галоген; или $C_1\text{-}C_4$ алкил; или $C_1\text{-}C_4$ алкокси; или - $N(C_1\text{-}C_4$ алкил)₂; или -NH($C_1\text{-}C_4$ алкил); или H, или

R^1 представляет собой -NH- $C_3\text{-}C_6$ циклоалкил, $C_3\text{-}C_6$ циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

R^2 представляет собой арил, или 5-членный, или 6-членный гетероарил, где R^2 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, $-CN$ или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1$ - C_4 алкил), N (галоген C_1 - C_4 алкил), O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

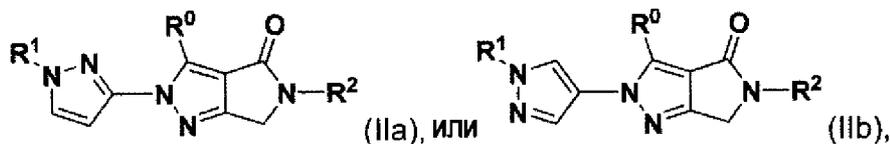
p имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\sim}$ представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей; и

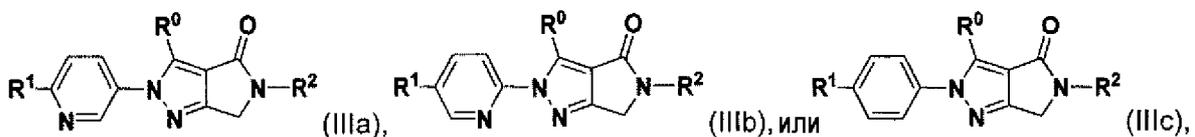
* представляет собой положение связывания.

В другом варианте осуществления изобретение предоставляет соединение формулы (I), имеющее формулу (IIa) или (IIb),



или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

В другом варианте осуществления изобретение предоставляет соединение формулы (I), имеющее формулу (IIIa), (IIIb) или (IIIc),



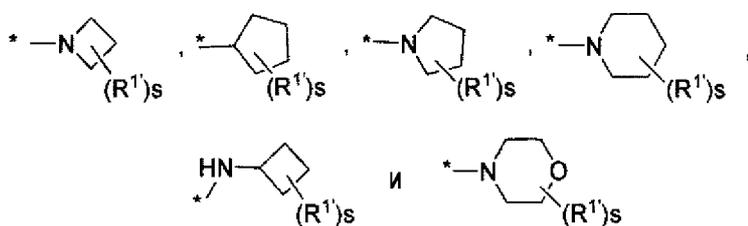
или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь,

фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

R^0 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил. Предпочтительно R^0 представляет собой H или CH_3 , более предпочтительно R^0 представляет собой H.

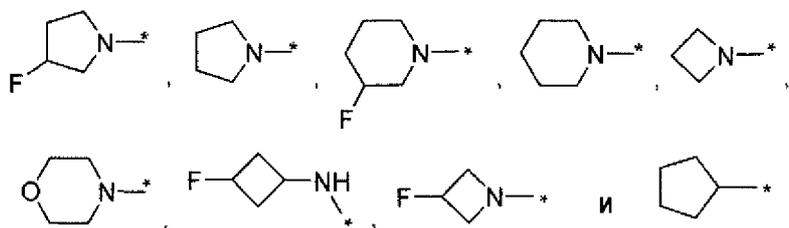
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой H, -CN, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, $-N(C_1-C_4\text{алкил})_2$ или $-NH(C_1-C_4\text{алкил})$. Предпочтительно, R^1 представляет собой -CN, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, $-N(C_1-C_4\text{алкил})_2$ или $-NH(C_1-C_4\text{алкил})$. Более предпочтительно, R^1 представляет собой -CN, F, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси или $-N(C_1-C_3\text{алкил})_2$. Еще более предпочтительно, R^1 представляет собой -CN, $-CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ или $-NH-CH(CH_3)_2$.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой $-NH-C_3-C_6$ циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном. Предпочтительно R^1 выбран из нижеследующих:

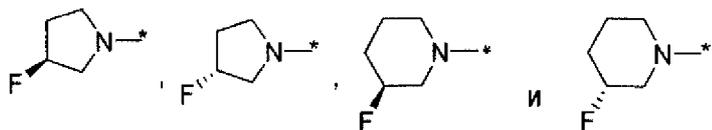


где R^1 независимо представляет собой галоген; и $s=0, 1, 2$ или 3 .

Более предпочтительно, R^1 выбран из нижеследующих:

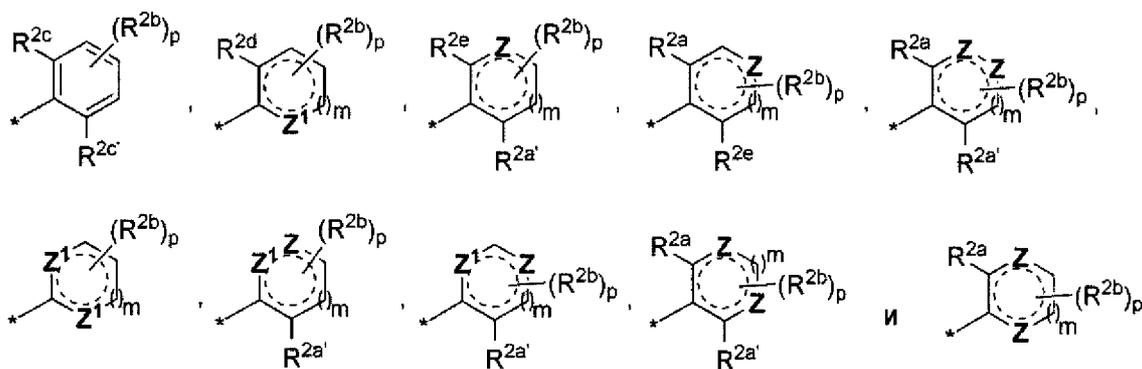


Еще более предпочтительно, R^1 выбран из



В предпочтительном варианте осуществления F предпочтительно представляет собой ^{19}F или ^{18}F , более предпочтительно ^{18}F .

В одном варианте осуществления R^2 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, -CN или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1$ - C_4 алкил), $N(галогенC_1$ - C_4 алкил), O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

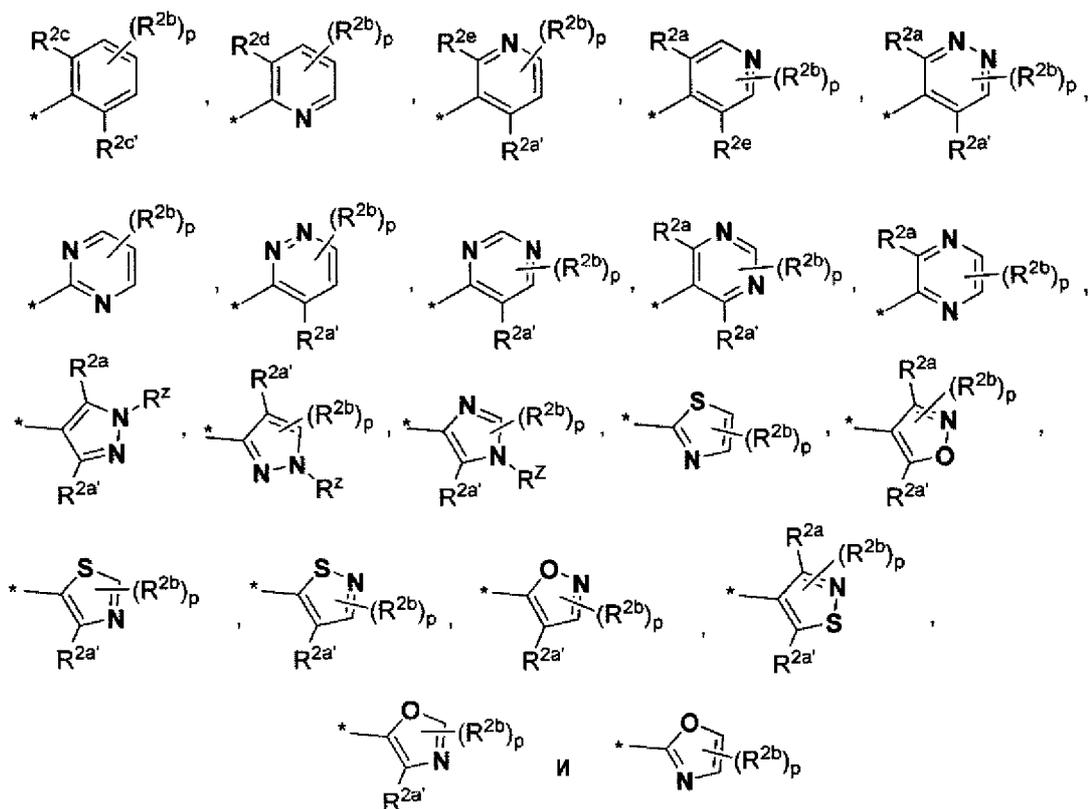
p имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\sim}$ представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей; и

* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, $-CN$ или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

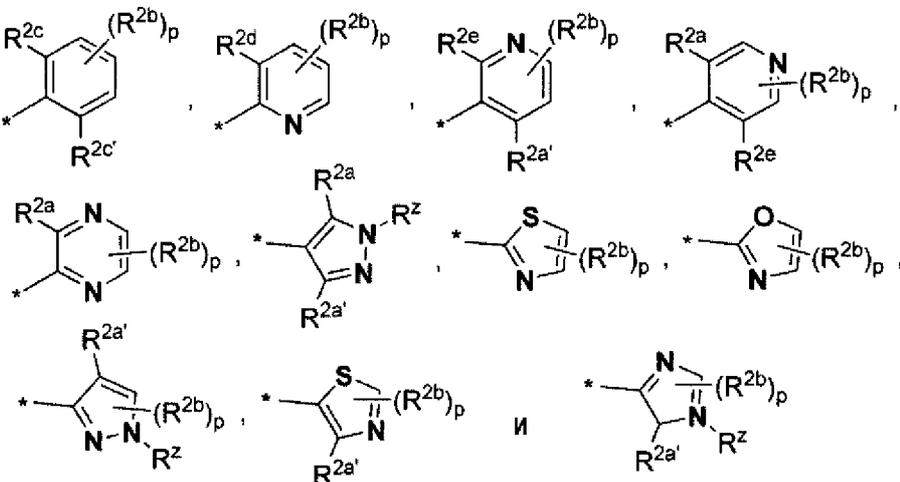
R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

R^z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -ОН, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, $-CN$ или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, ОН, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -ОН;

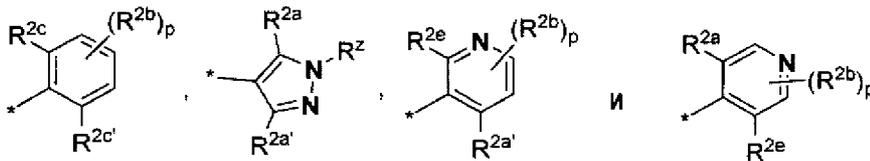
R^{2e} выбран из H, ОН, CH_3 или F;

R^z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

* представляет собой положение связывания.

Более предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



где R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -ОН, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, $-CN$ или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, ОН, OCH_3 или CH_3 ;

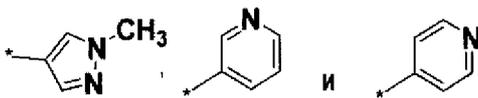
R^{2e} выбран из H, ОН, CH_3 или F;

R^z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

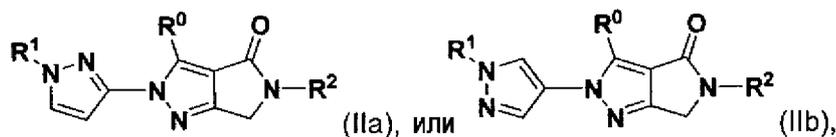
* представляет собой положение связывания.

Еще более предпочтительно, R^2 выбран из:

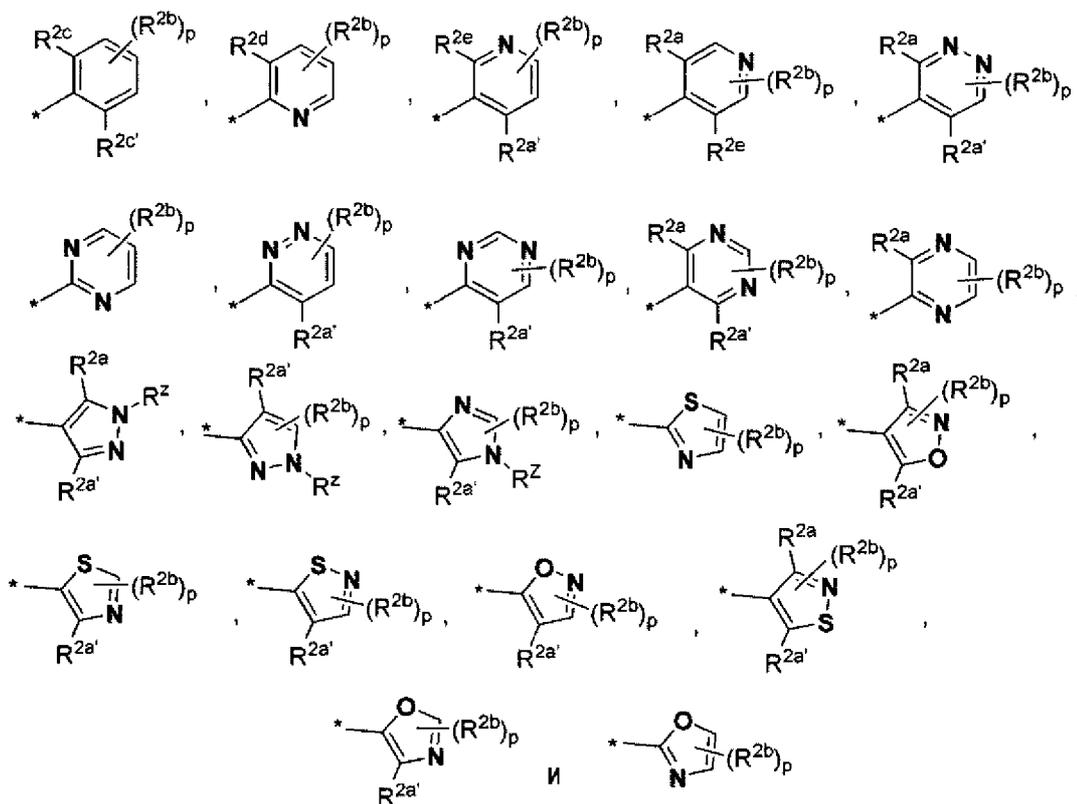


, где * представляет собой положение связывания.

В другом варианте осуществления изобретение предоставляет соединение любой из подформул (IIa) или (IIb),



или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где R^0 представляет собой метил или H; R^1 представляет собой CH_3 или H; предпочтительно, R^1 представляет собой CH_3 ; и R^2 включает по меньшей мере один фтор и предпочтительно выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, -CN или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

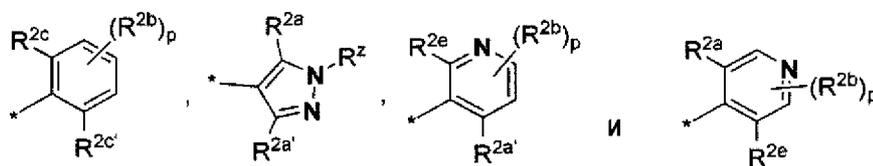
R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

R^z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

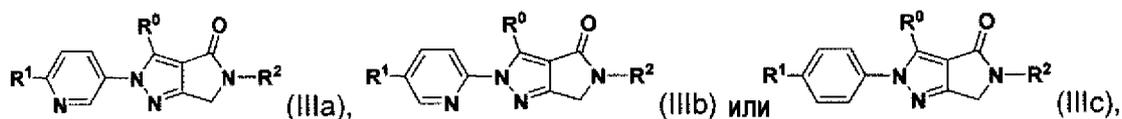
* представляет собой положение связывания.

Более предпочтительно, R^2 выбран из



где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2e} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^z и p имеют значение, как определено выше в настоящем описании; и где по меньшей мере один из R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$ и R^{2e} представляет собой F. F предпочтительно представляет собой ^{19}F или ^{18}F , более предпочтительно ^{18}F .

В другом варианте осуществления изобретение предоставляет соединение любой из подформул (IIIa) (IIIb) или (IIIc),



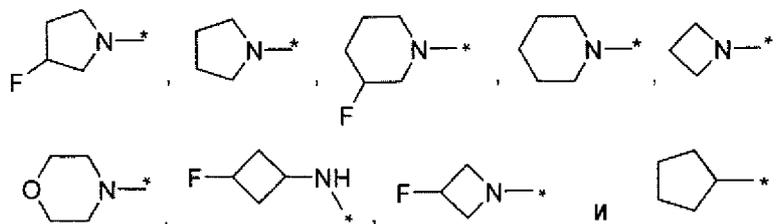
или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват,

где R^0 представляет собой метил или H, предпочтительно R^0 представляет собой H;

R^1 выбран из -CN, галогена, C_1 - C_4 алкила; или C_1 - C_4 алкокси, $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкил), H; или

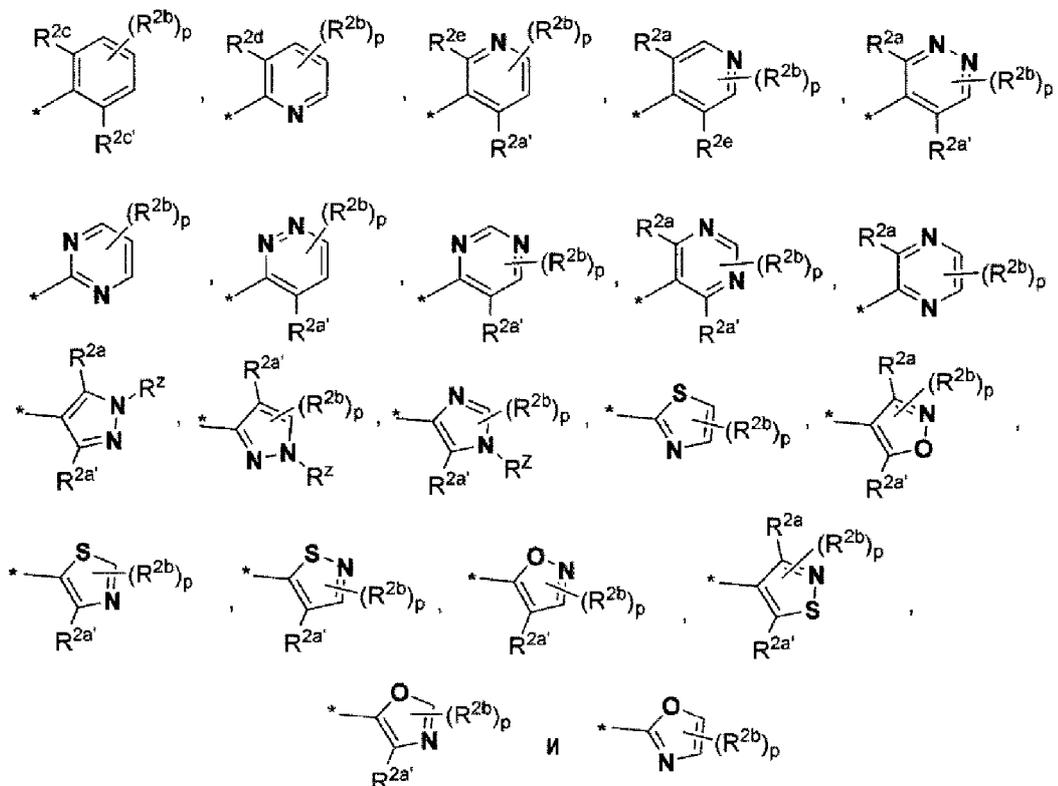
R^1 представляет собой $-NH-C_3$ - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

Предпочтительно, R^1 выбран из нижеследующих:



F предпочтительно представляет собой ^{19}F или ^{18}F , более предпочтительно ^{18}F ; и

R^2 предпочтительно выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, -CN или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c}, R^{2e} независимо выбраны из H, F, OH, OCH₃ или CH₃;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

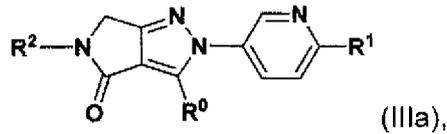
R^{2e} выбран из H, OH, CH₃ или F;

R^z выбран из H, C₁-C₄алкила или галогенC₁-C₄алкила;

r имеет значение 0, 1 или 2; и

* представляет собой положение связывания.

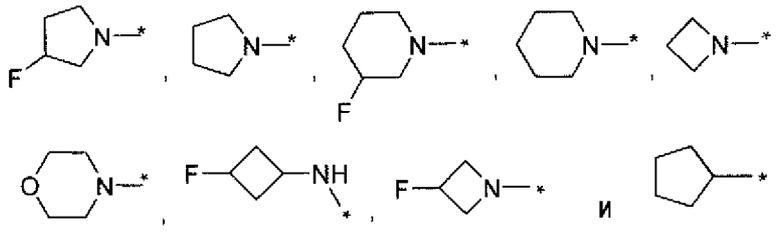
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIIa):



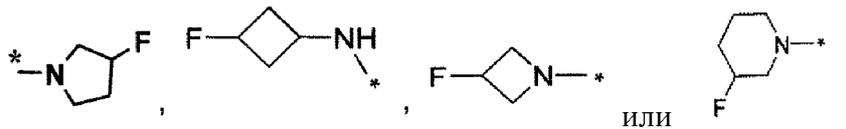
или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где

R^0 представляет собой метил или H, предпочтительно R^0 представляет собой H;

R^1 представляет собой -NH-C₃-C₆циклоалкил, C₃-C₆циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно R^1 выбран из нижеследующих:



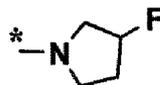
R^1 предпочтительно замещен фтором следующим образом



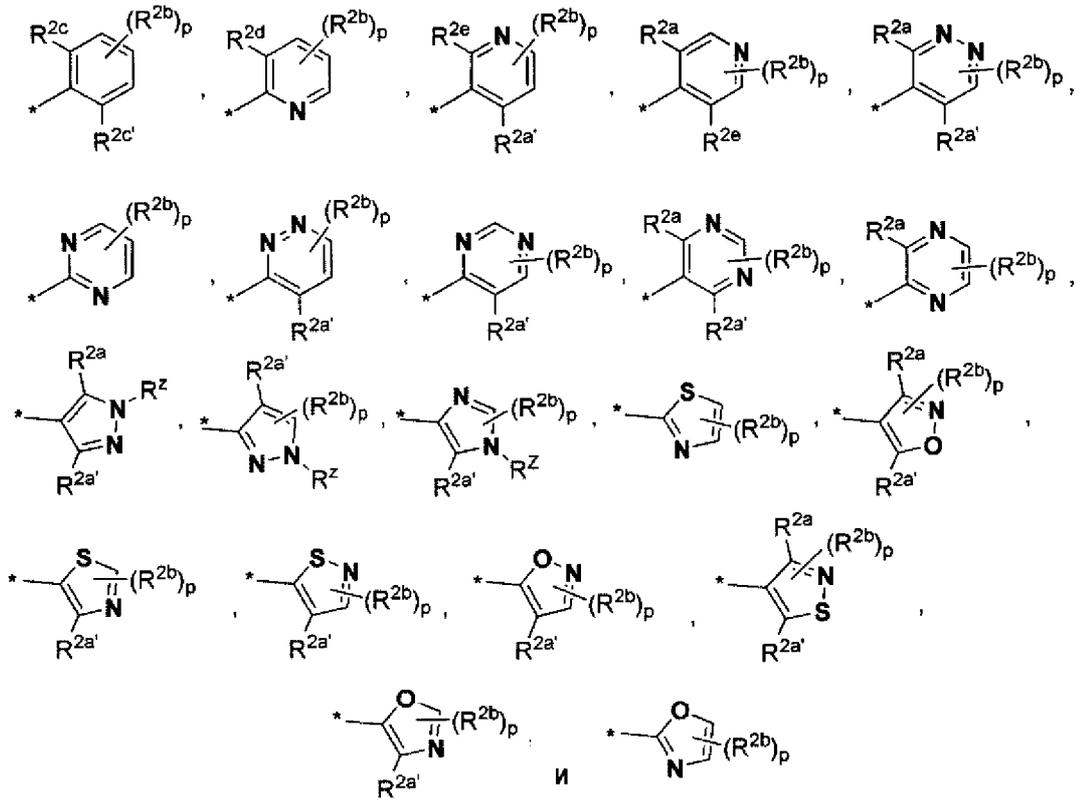
Более предпочтительно R^1 представляет собой



предпочтительно R^1 представляет собой



R^2 предпочтительно выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, $-CN$ или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

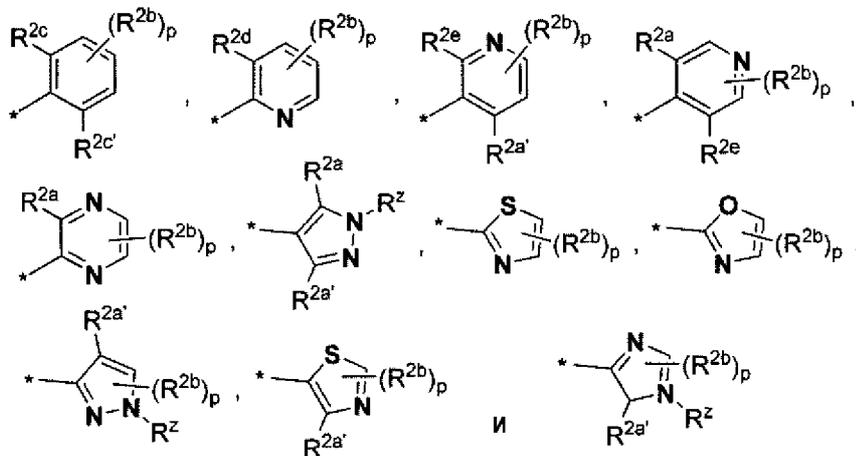
R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

R^z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

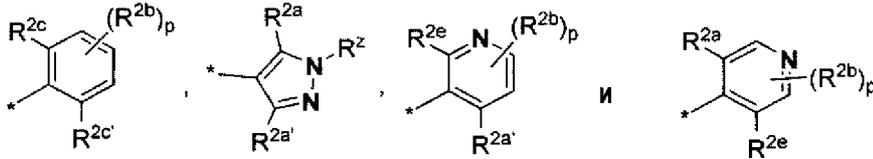
* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:

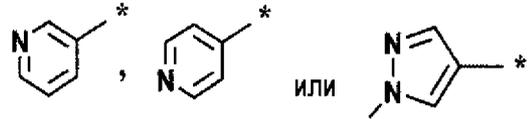


где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2d} , R^{2e} , R^z и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.

Более предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



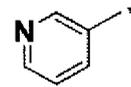
где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2d} , R^{2e} , R^z и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.



Предпочтительно, R^2 представляет собой



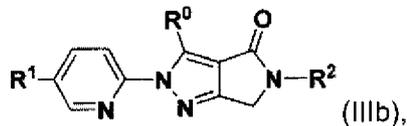
Более предпочтительно, R^2 представляет собой



Еще более предпочтительно, R^2 представляет собой

В каждом из приведенных выше вариантов осуществления, R^2 может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано выше. F предпочтительно представляет собой ^{19}F или ^{18}F , более предпочтительно ^{18}F .

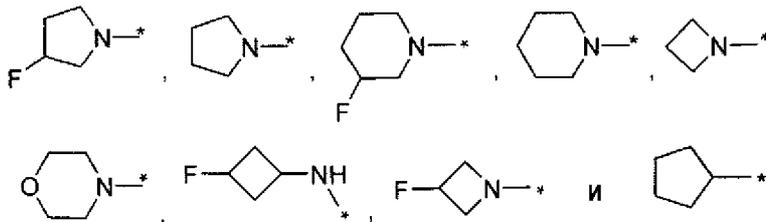
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIIb):



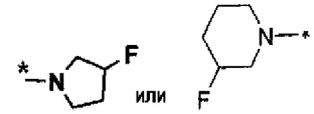
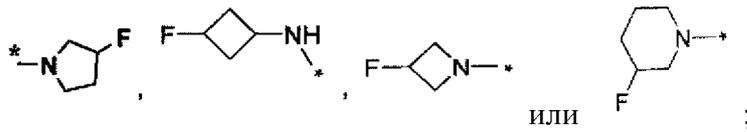
или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где

R^0 представляет собой метил или H, предпочтительно R^0 представляет собой H;

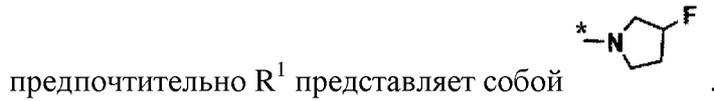
R^1 представляет собой $-NH-C_3-C_6$ циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно R^1 выбран из нижеследующих:



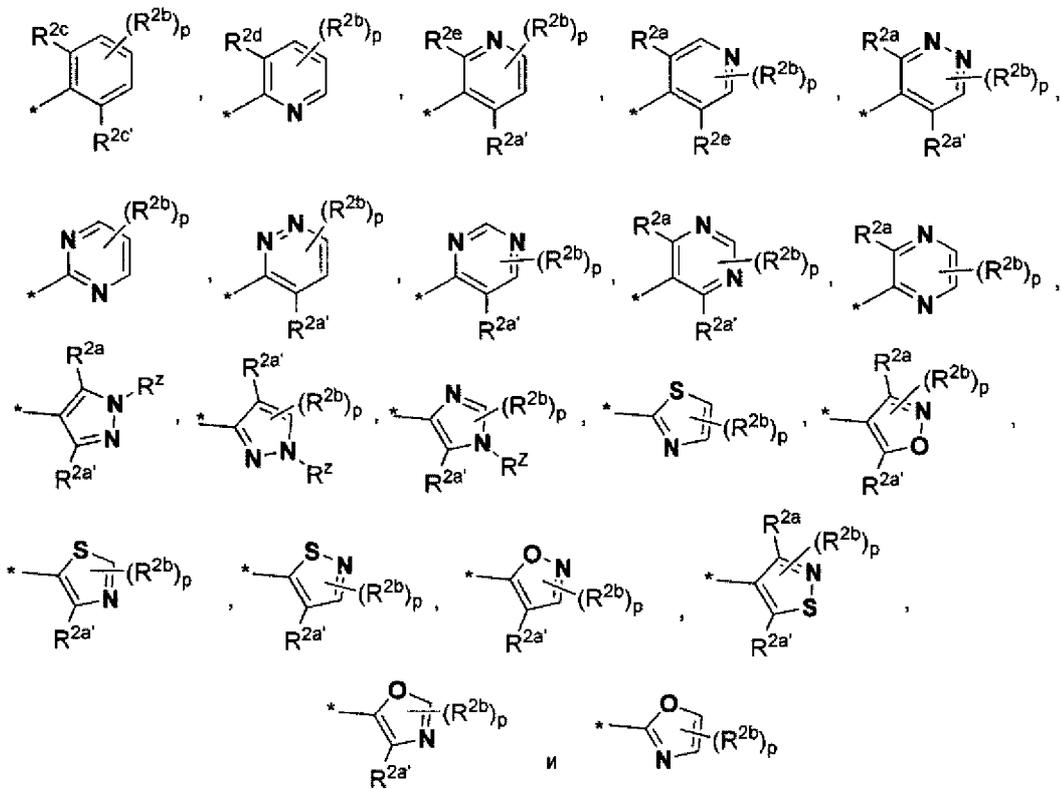
R^1 предпочтительно замещен фтором следующим образом



Более предпочтительно R^1 представляет собой



R^2 предпочтительно выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, -CN или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

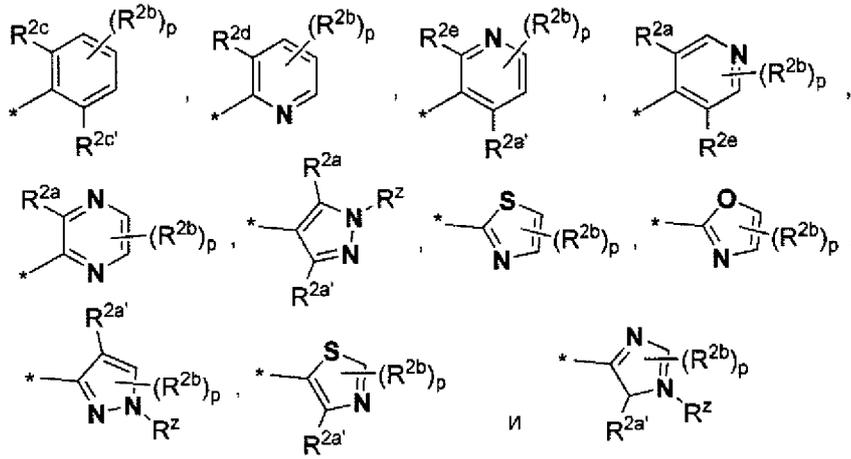
R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

R^Z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

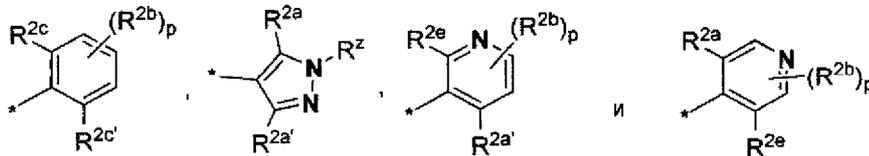
* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:

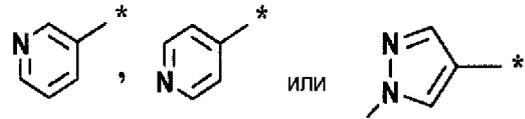


где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2d} , R^{2e} , R^Z и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.

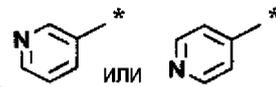
Более предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



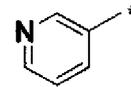
где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2d} , R^{2e} , R^Z и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.



Предпочтительно, R^2 представляет собой



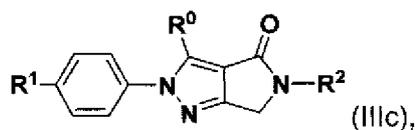
Более предпочтительно, R^2 представляет собой



Еще более предпочтительно, R^2 представляет собой

В каждом из приведенных выше вариантов осуществления, R^2 может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано выше. F предпочтительно представляет собой ^{19}F или ^{18}F , более предпочтительно ^{18}F .

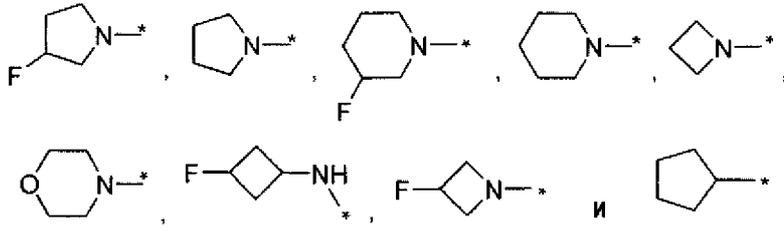
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIIc):



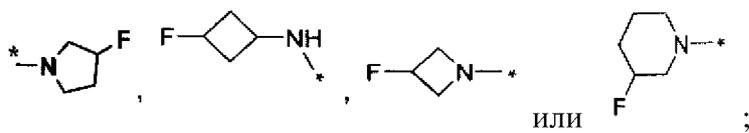
или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где

R^0 представляет собой метил или H, предпочтительно R^0 представляет собой H;

R^1 представляет собой -NH- C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно R^1 выбран из нижеследующих:



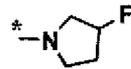
R^1 предпочтительно замещен фтором следующим образом



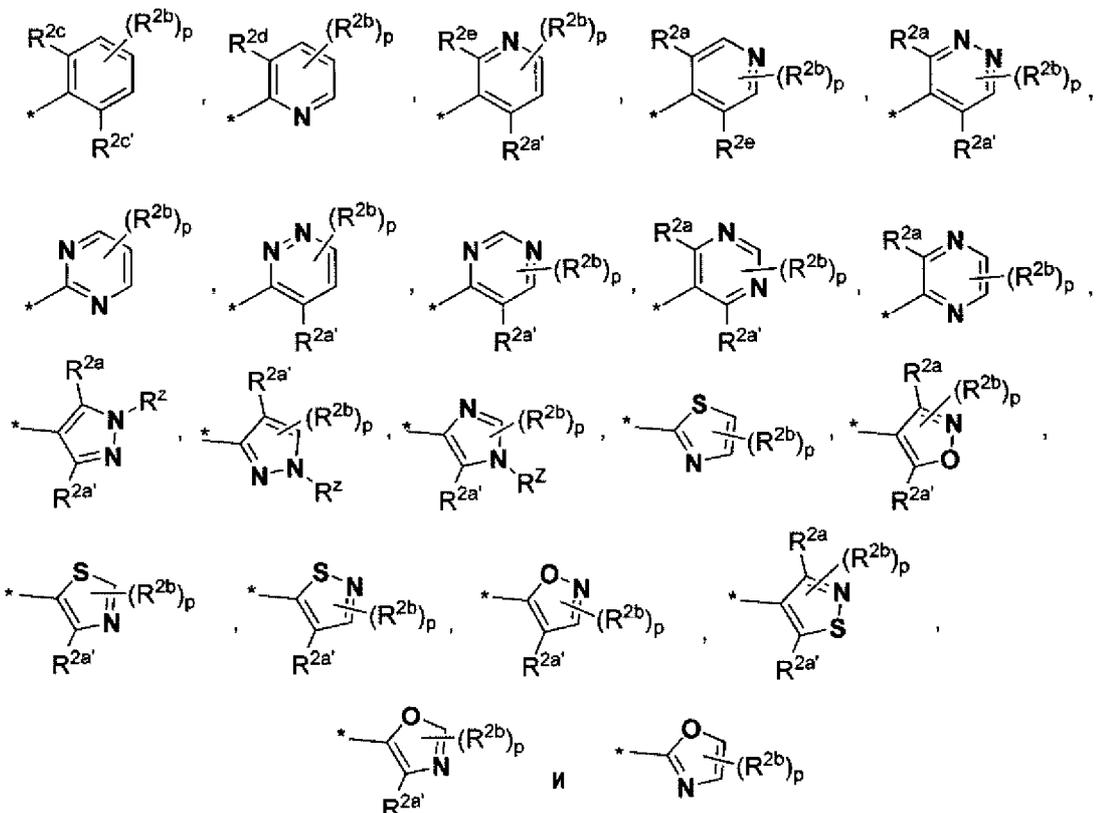
Более предпочтительно R^1 представляет собой



предпочтительно R^1 представляет собой



R^2 предпочтительно выбран из нижеследующих:



где

$R^{2a}, R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, $-CN$ или C_1 - C_4 алкокси;

$R^{2c}, R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

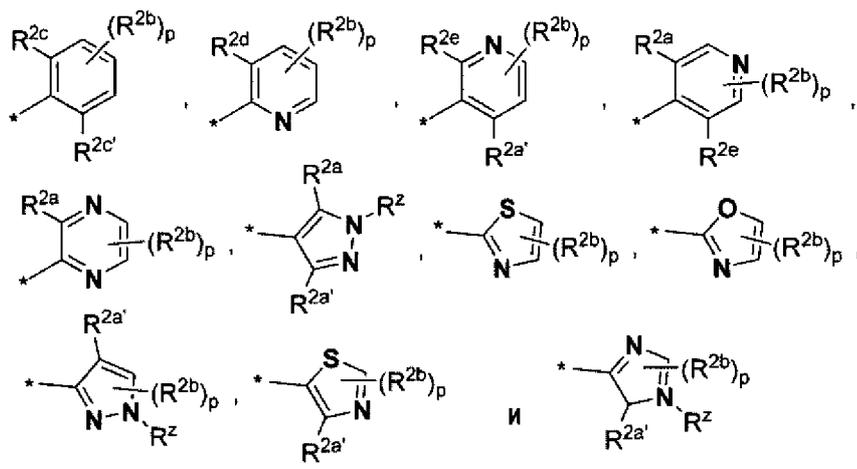
R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

R^z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

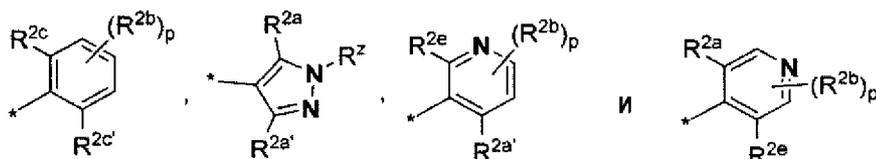
* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:

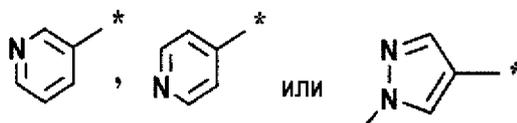


где $R^{2a}, R^{2a'}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2c'}, R^{2d}, R^{2e}, R^z$ и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.

Более предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



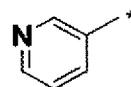
где $R^{2a}, R^{2a'}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2c'}, R^{2d}, R^{2e}, R^z$ и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.



Предпочтительно, R^2 представляет собой



Более предпочтительно, R^2 представляет собой

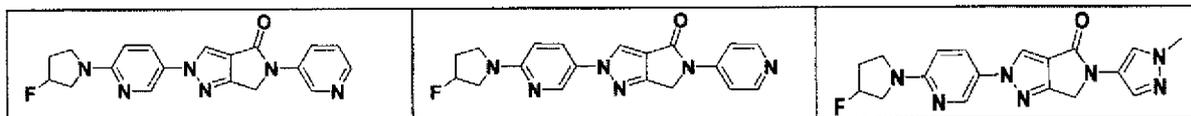


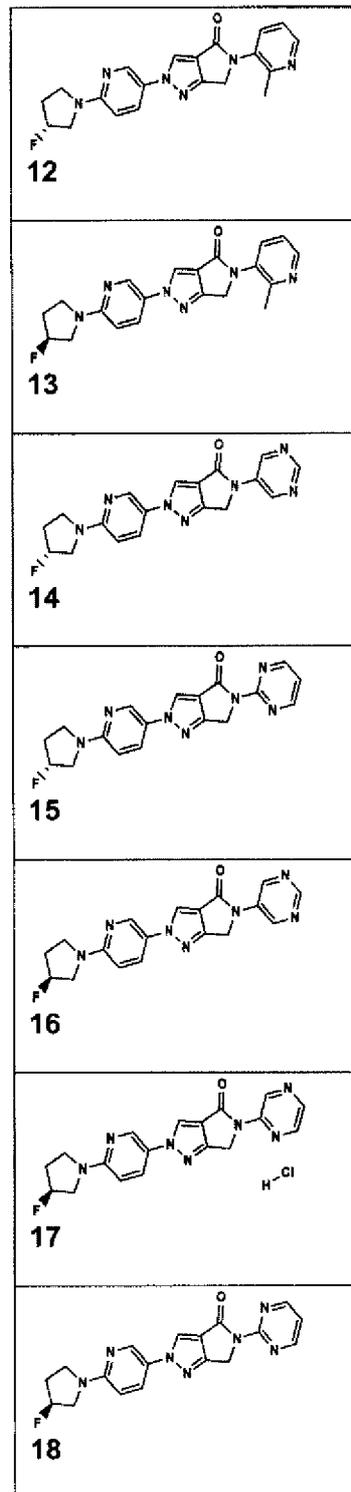
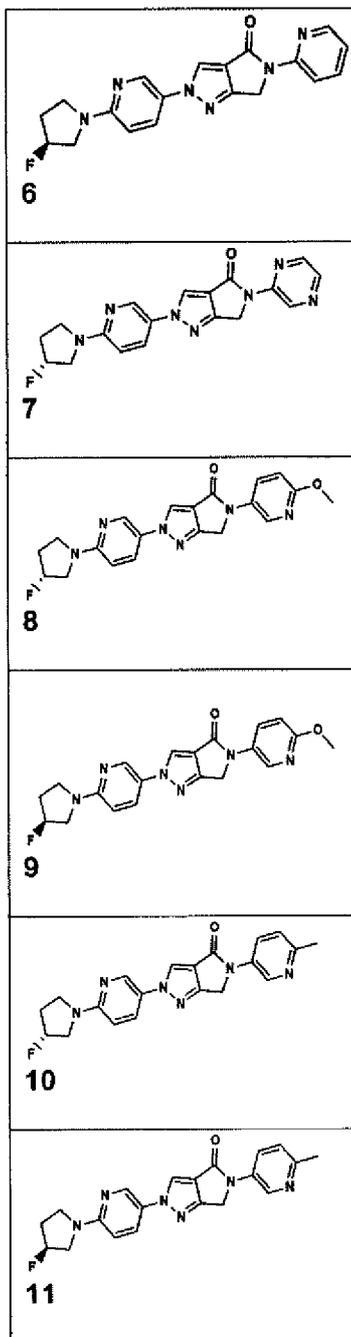
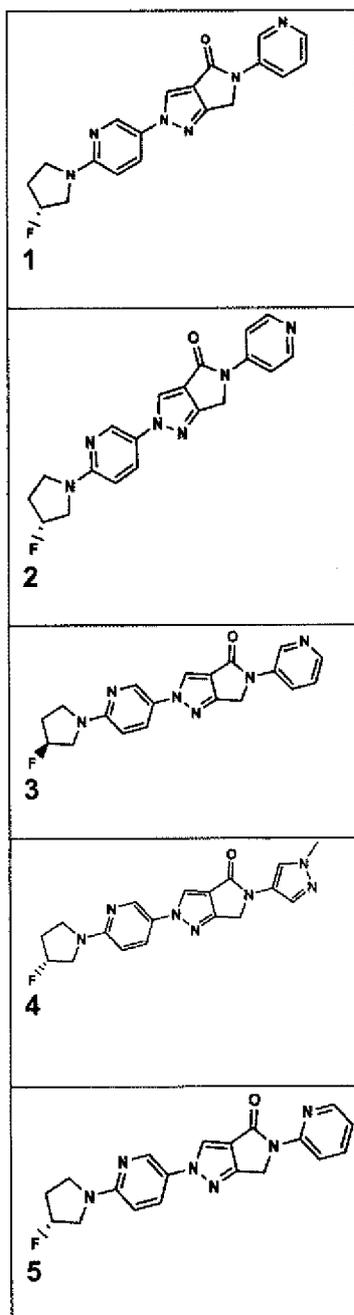
Еще более предпочтительно, R^2 представляет собой

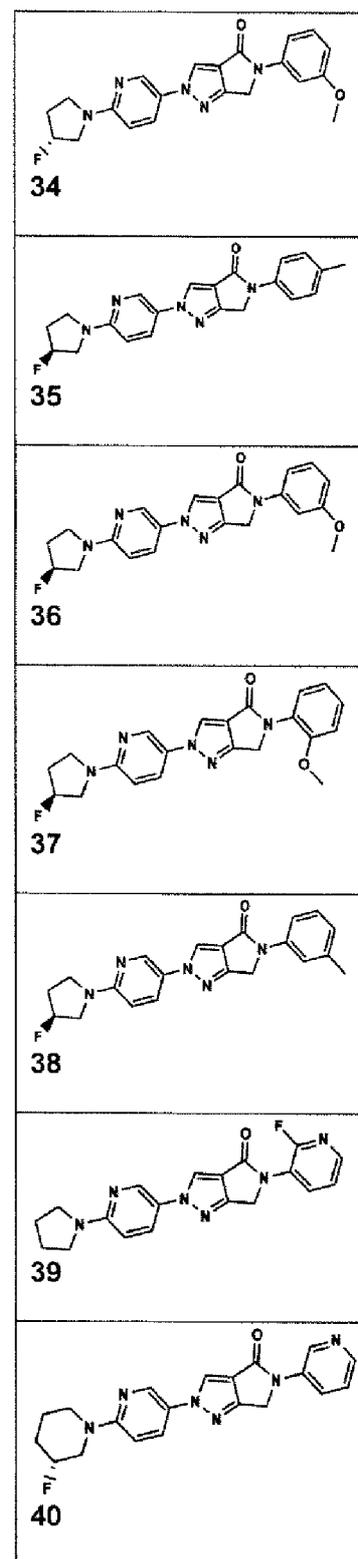
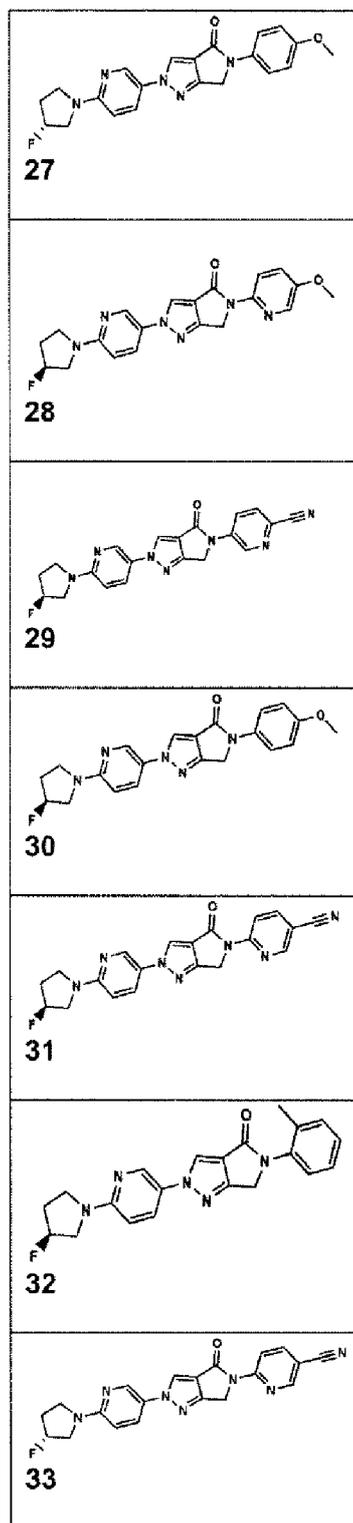
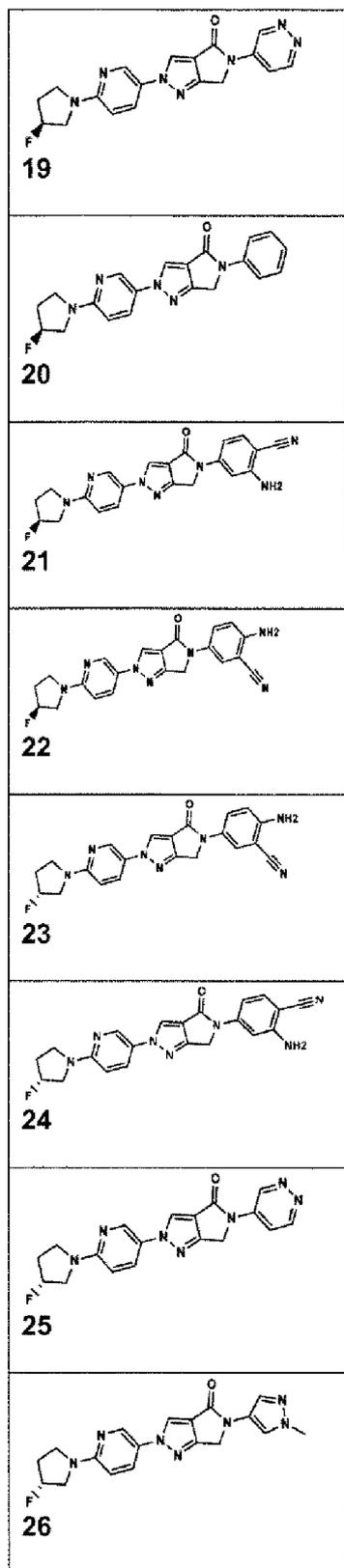
В каждом из приведенных выше вариантов осуществления, R^2 может быть

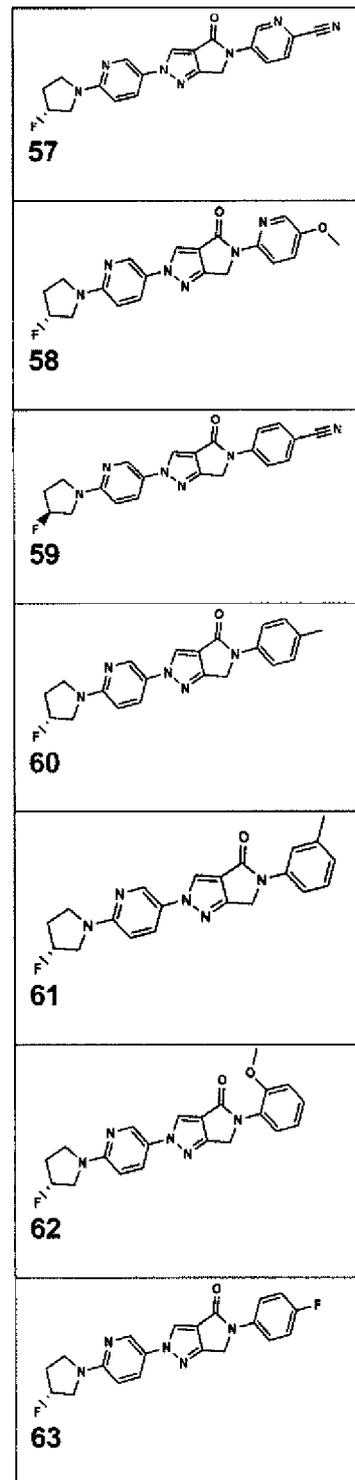
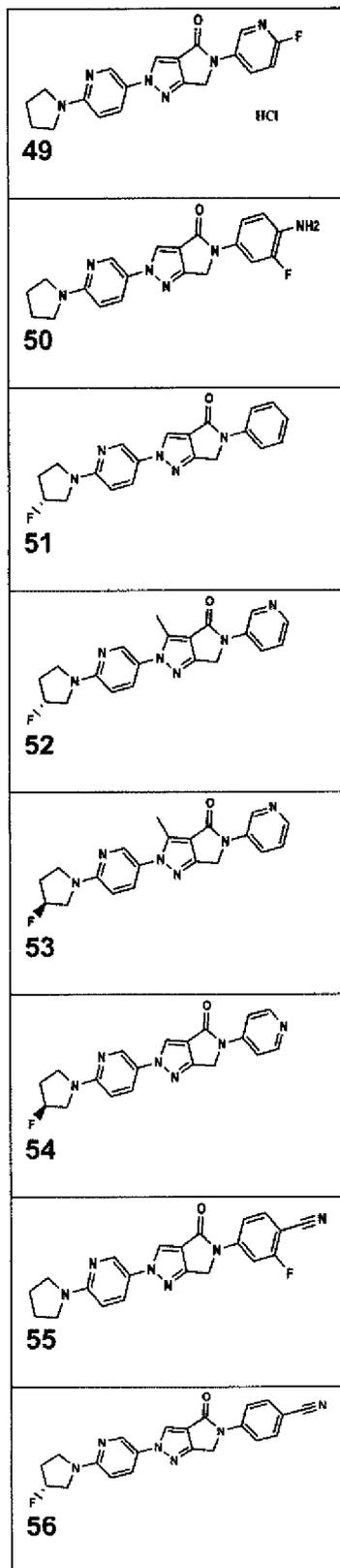
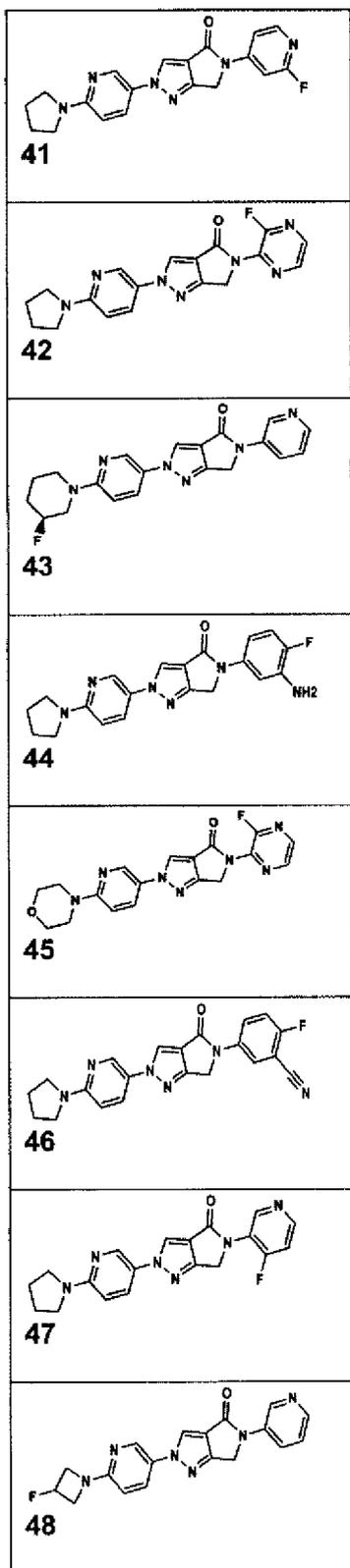
необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано выше. **F** предпочтительно представляет собой ^{19}F или ^{18}F , более предпочтительно ^{18}F .

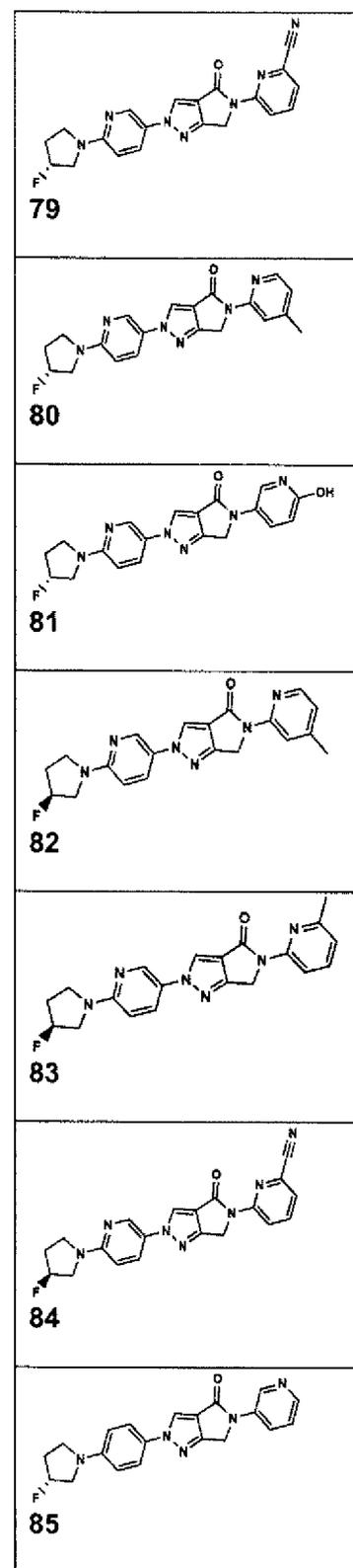
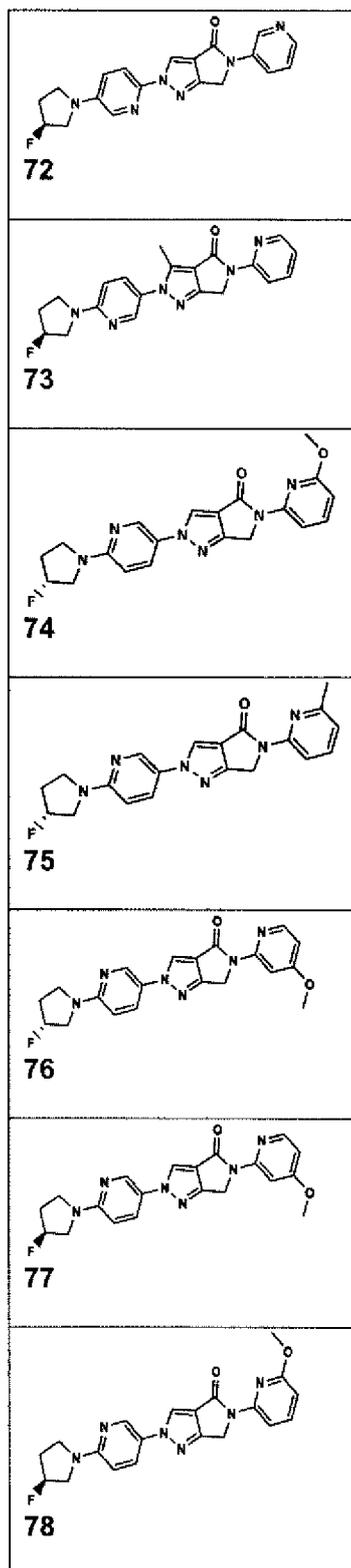
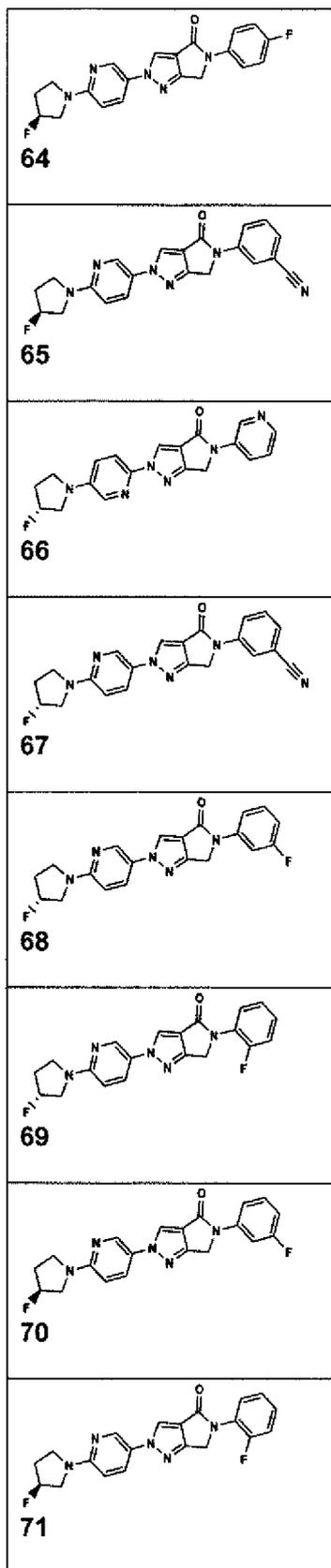
В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или ее подформулам (например, (IIIa), (IIIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченому соединению, стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где предпочтительные соединения представляют собой

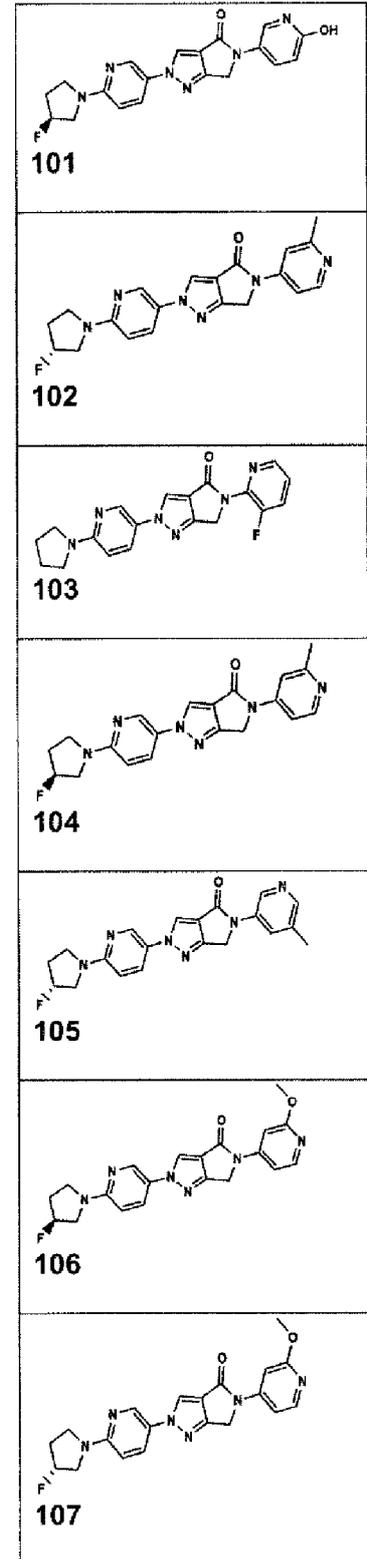
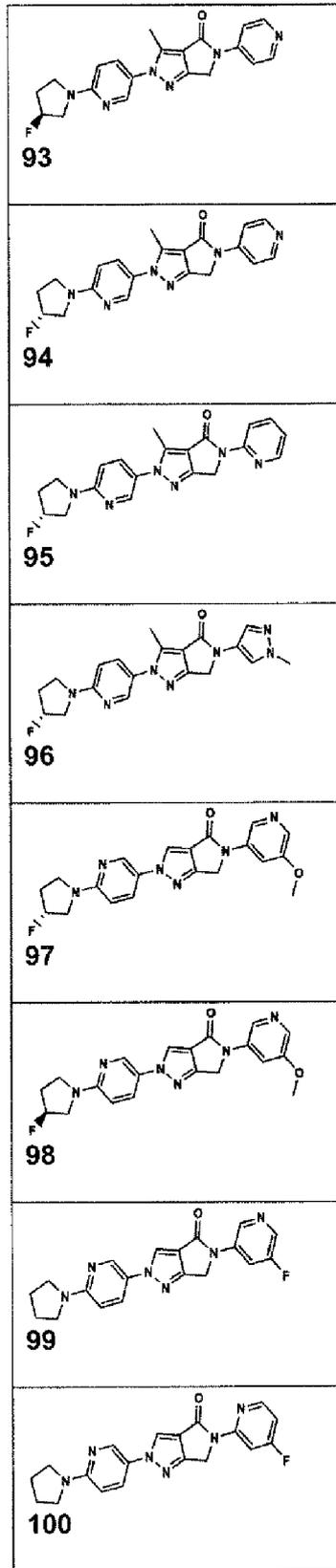
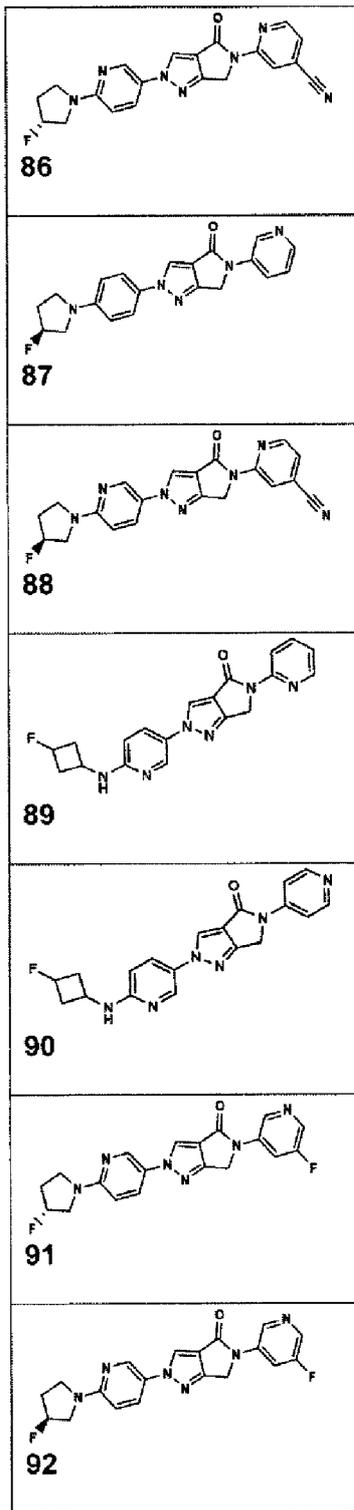


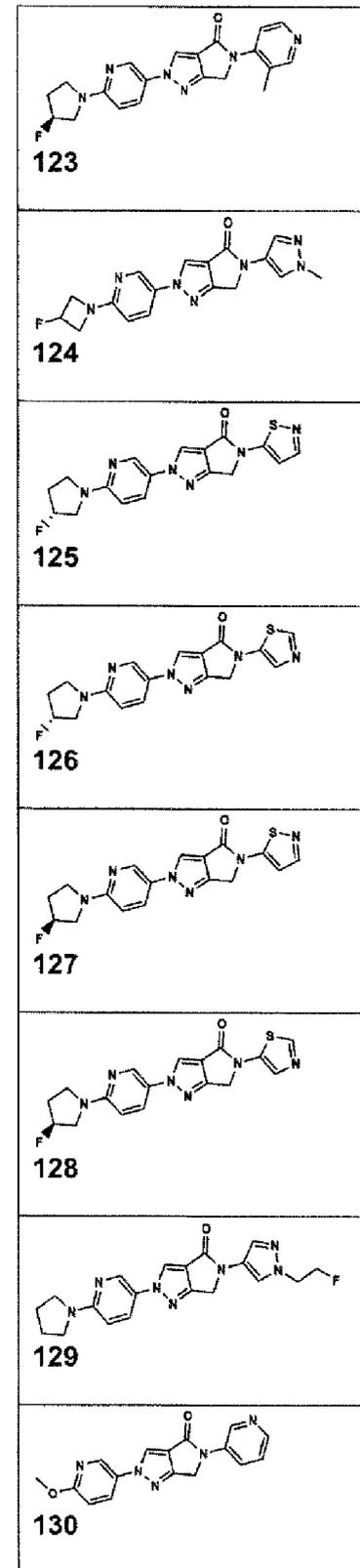
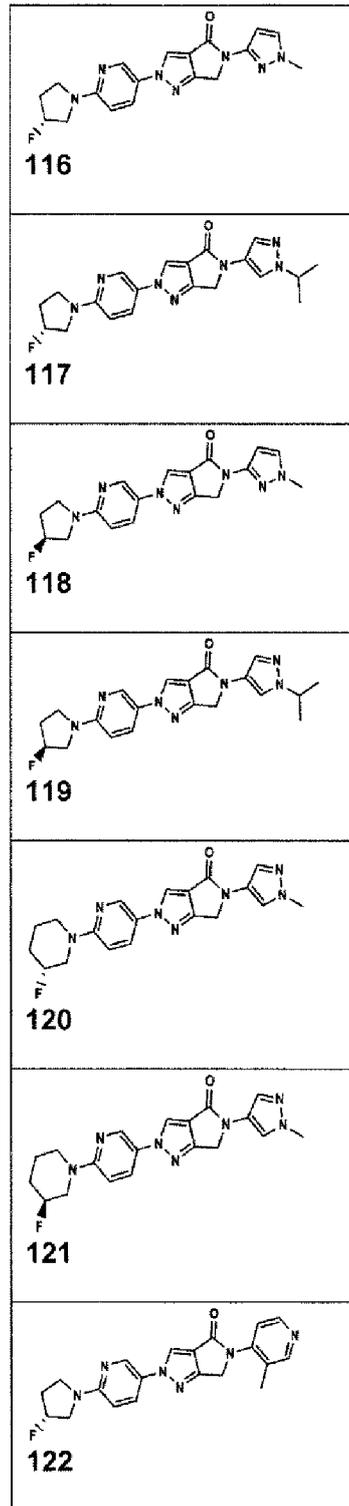
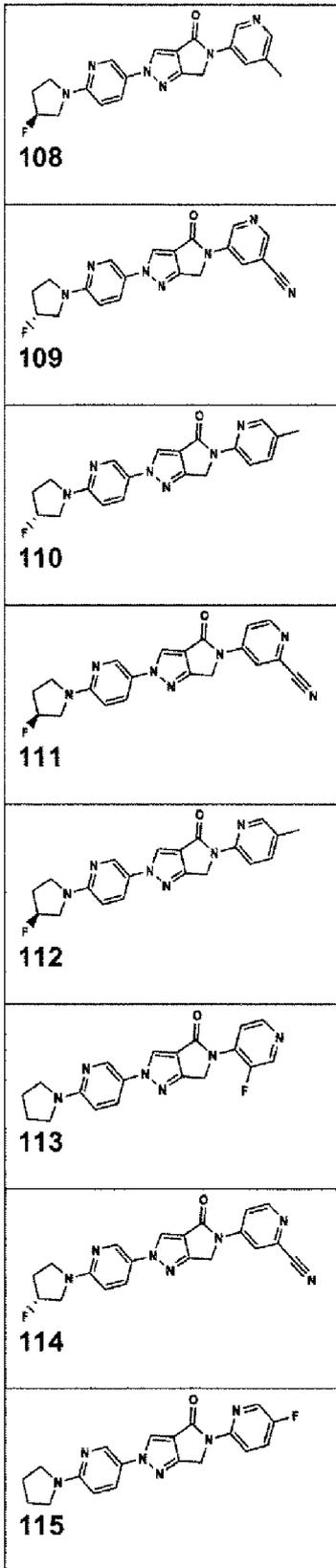


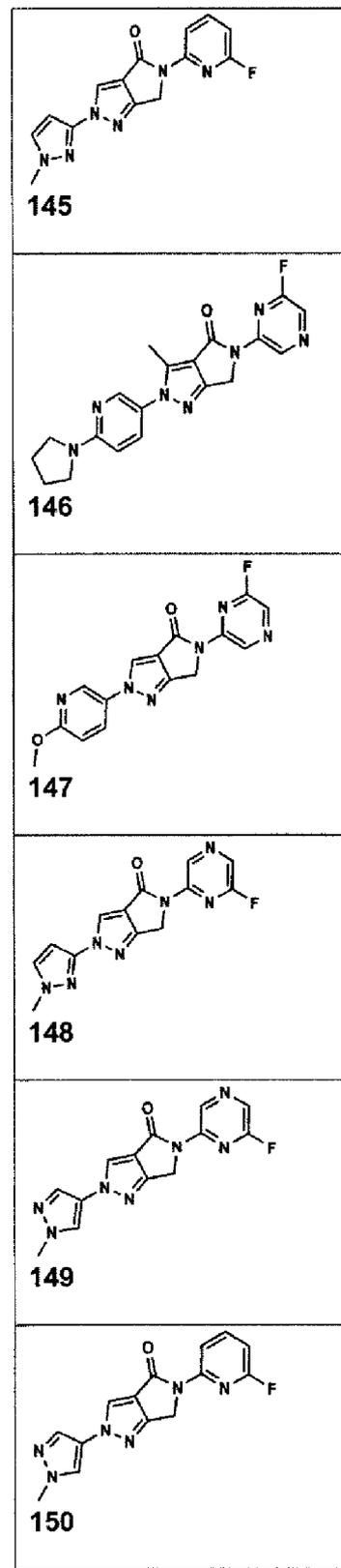
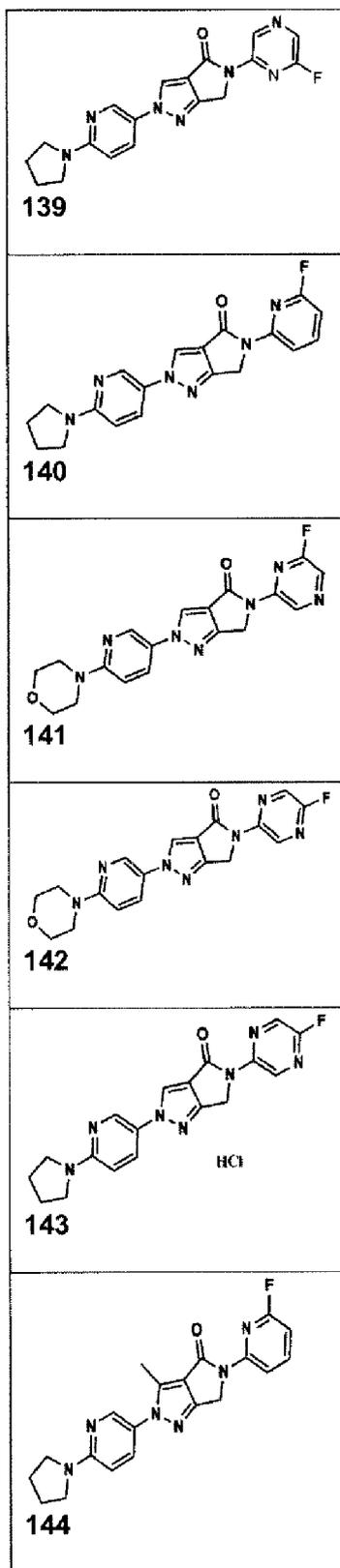
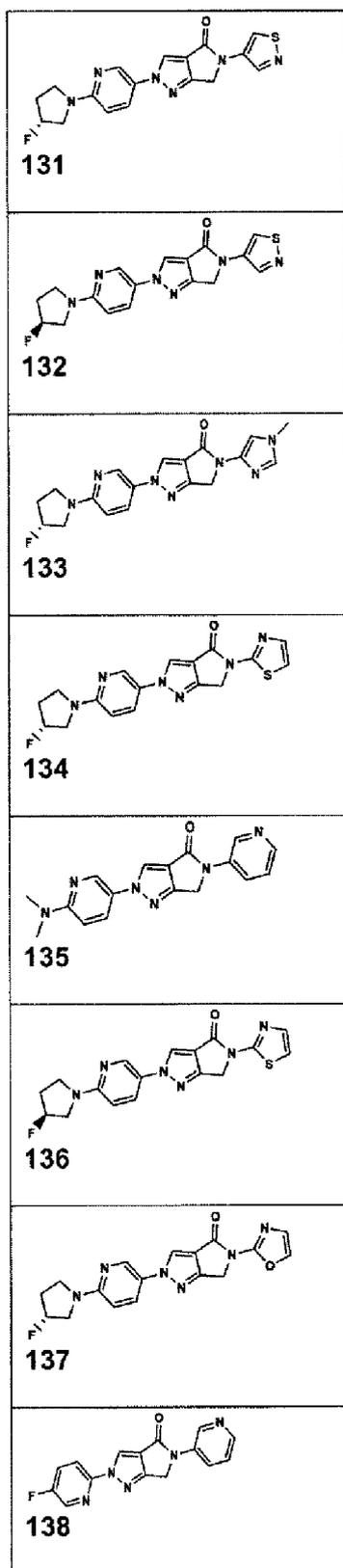


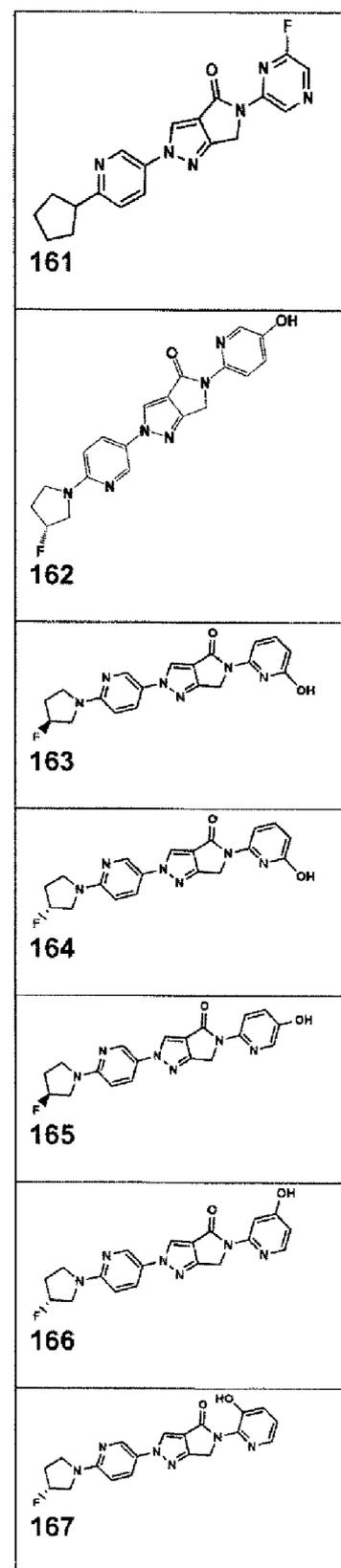
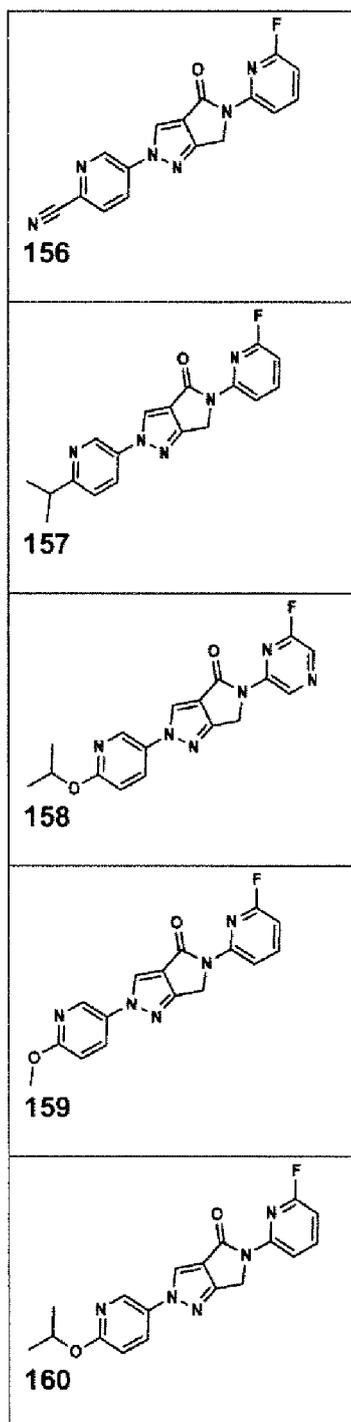
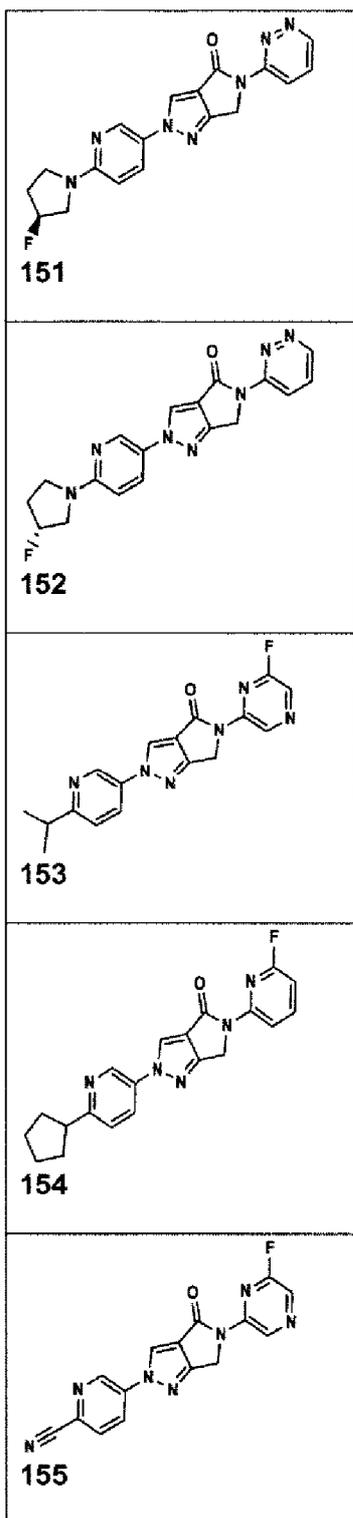


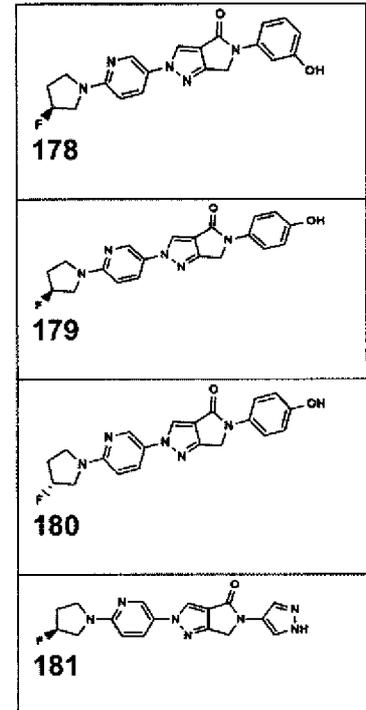
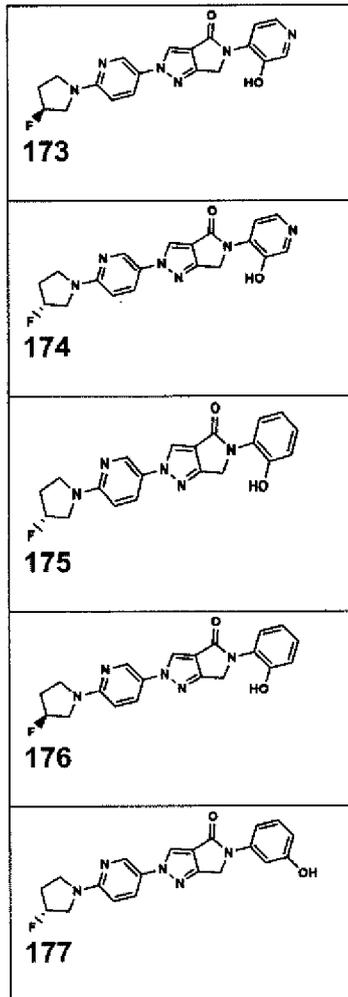
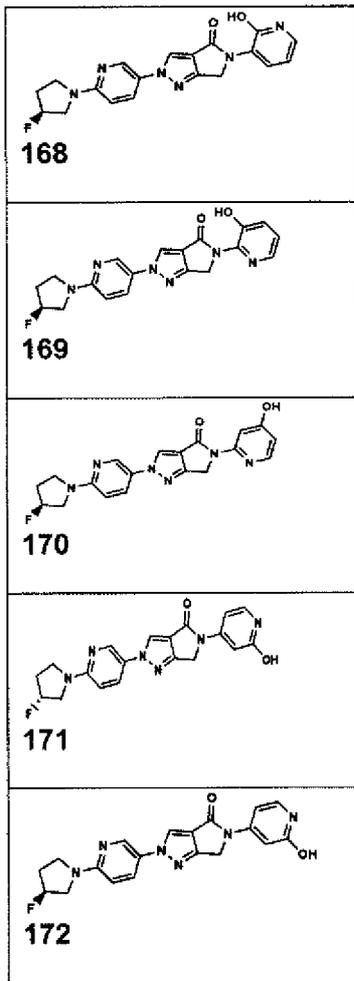




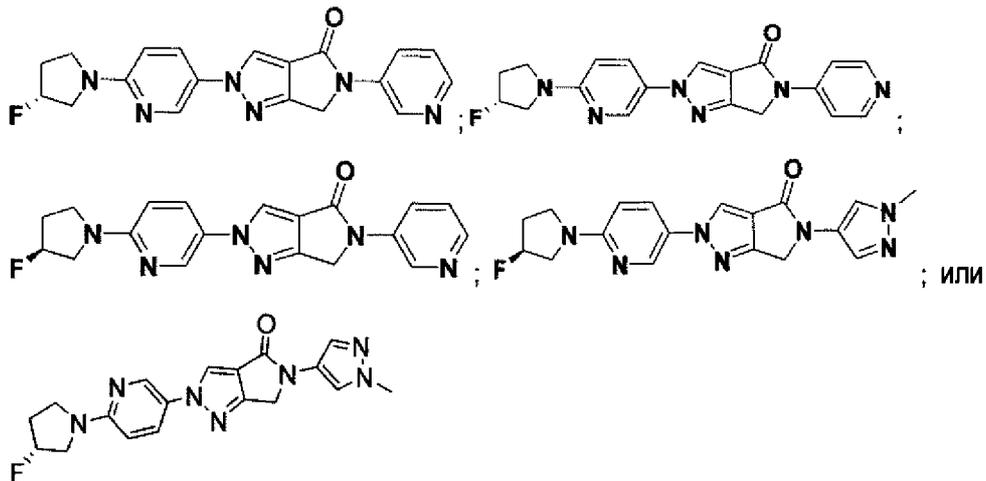








Более предпочтительно, стереоизомеры предпочтительных соединений представляют собой



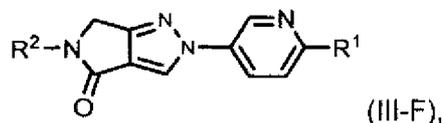
В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (II-F), (II-H)), или его стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где соединение формулы (I) представляет собой детектируемо меченое

соединение.

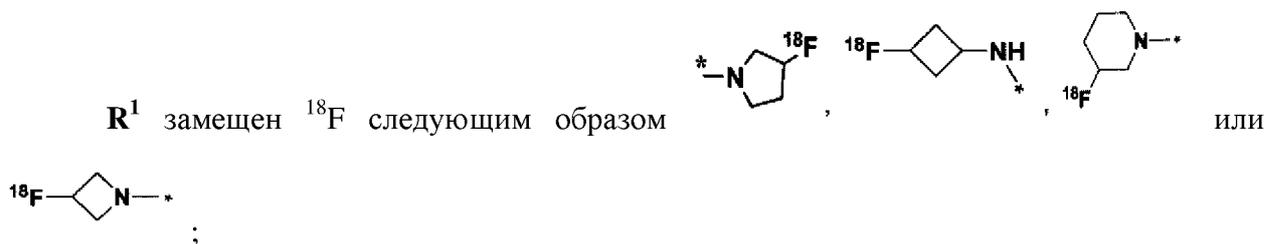
Один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает соединение формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIa'), (IIb'), (IIc), (II-F), (II-H)), или его стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где соединение представляет собой детектируемо меченое соединение, где детектируемая метка представляет собой радиоизотоп, и где соединение формулы (I) включает по меньшей мере один радиоизотоп.

Предпочтительно, детектируемая метка представляет собой радиоизотоп, выбранный из ^{18}F , ^2H и ^3H , наиболее предпочтительно ^{18}F или ^3H .

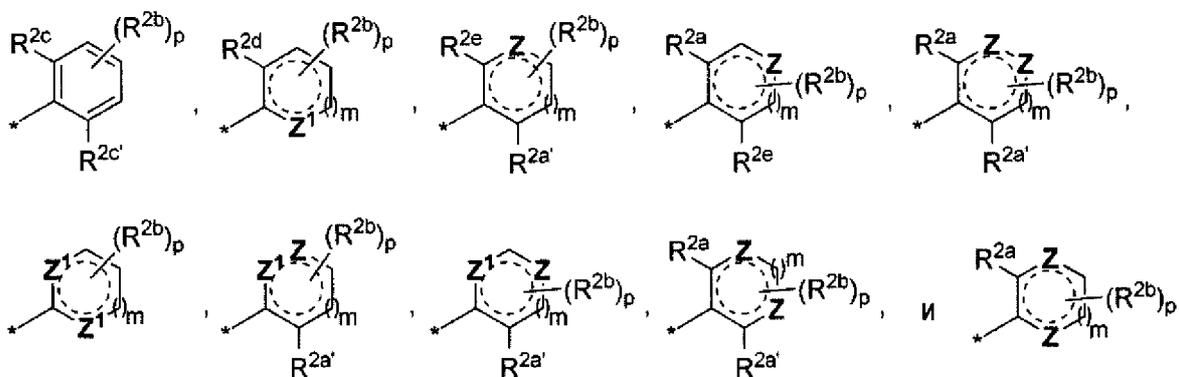
В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), предпочтительно соединение подформулы (IIa), или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где соединение представляет собой детектируемо меченое соединение формулы (II-F)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где



R^2 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^2 выбран из



где

R^{2a} , $\text{R}^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ или C_1 - C_4 алкокси;

$R^{2c}, R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1-C_4\text{алкил})$, $N(\text{галоген}C_1-C_4\text{алкил})$, O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

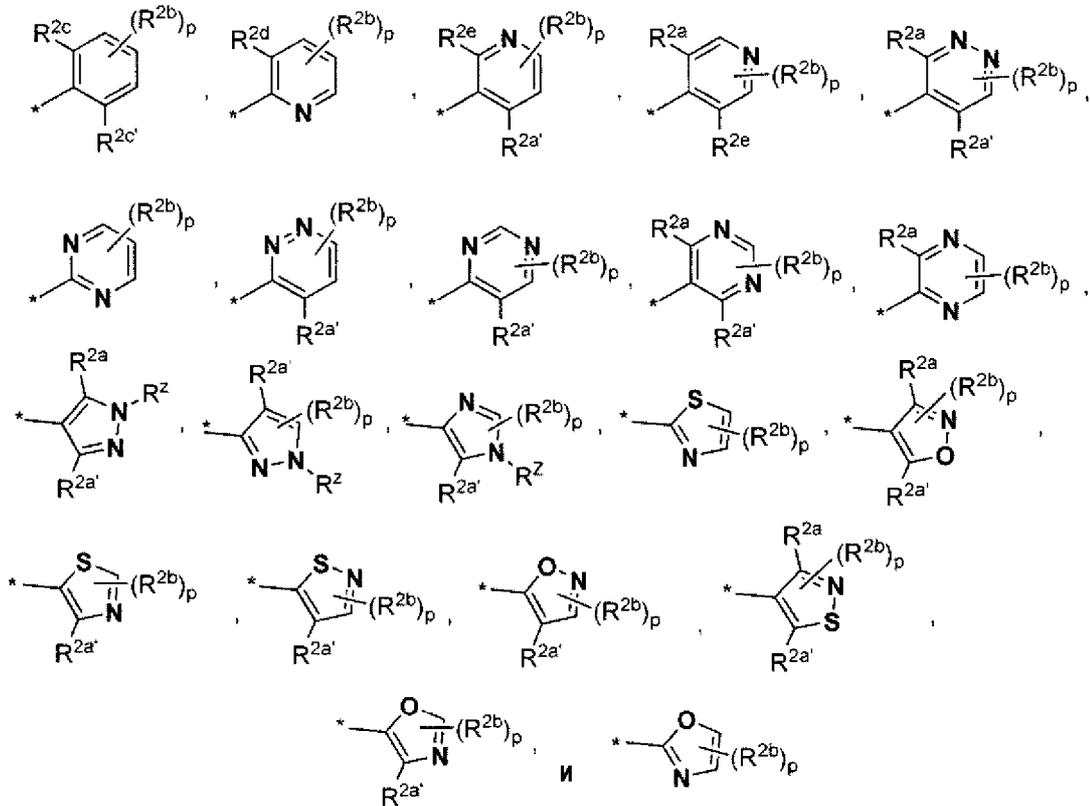
p имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\text{C}}$ представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей; и

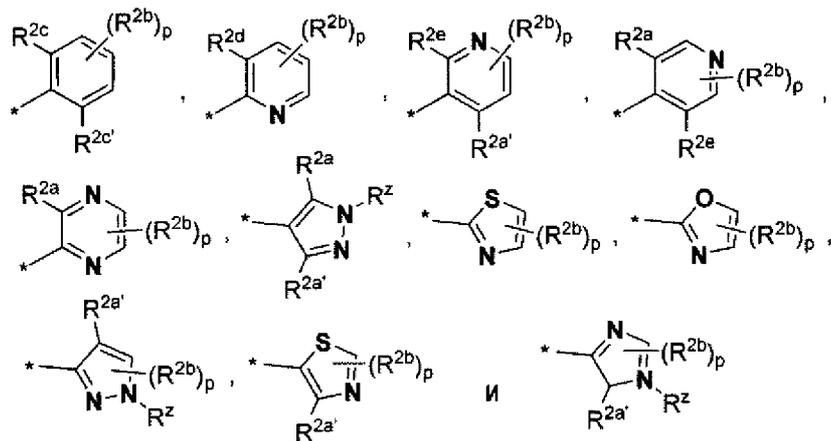
* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно R^2 выбран из



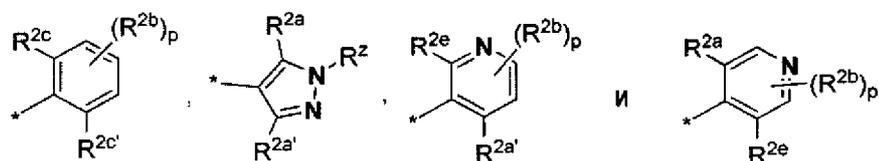
где $R^{2a}, R^{2a'}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2c'}, R^{2d}, R^{2e}$ и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании, и R^z выбран из H, $C_1-C_4\text{алкила}$ или $\text{галоген}C_1-C_4\text{алкила}$.

Более предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2d} , R^{2e} , R^z и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.

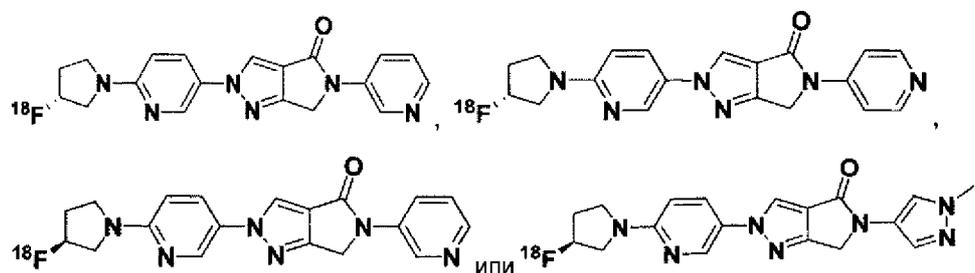
Более предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2e} , R^z и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.

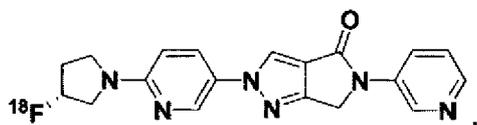
Предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-F), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, включает по меньшей мере один ^{18}F . Предпочтительно, заместители R^2 (например, R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^z и R^{2e}) необязательно могут представлять собой ^{18}F . Более предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-F) или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, включает один или два ^{18}F . Еще более предпочтительно, один ^{18}F .

Предпочтительные соединения выбраны из:



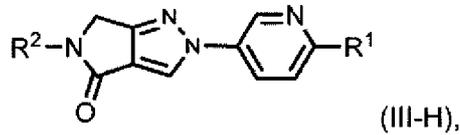
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

Наиболее предпочтительное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), предпочтительно соединение подформулы (Ша), или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где соединение представляет собой детектируемо меченое соединение формулы (III-H)



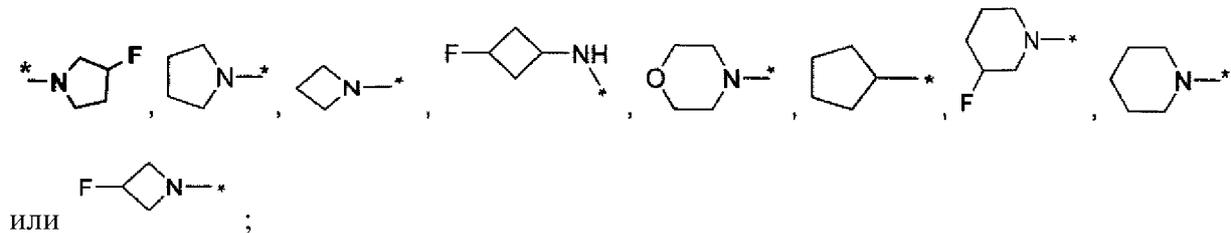
или его стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват,

которое детективно мечено по меньшей мере в одном доступном положении ^2H (дейтерий “D”) или ^3H (третий “T”), предпочтительно ^3H ,

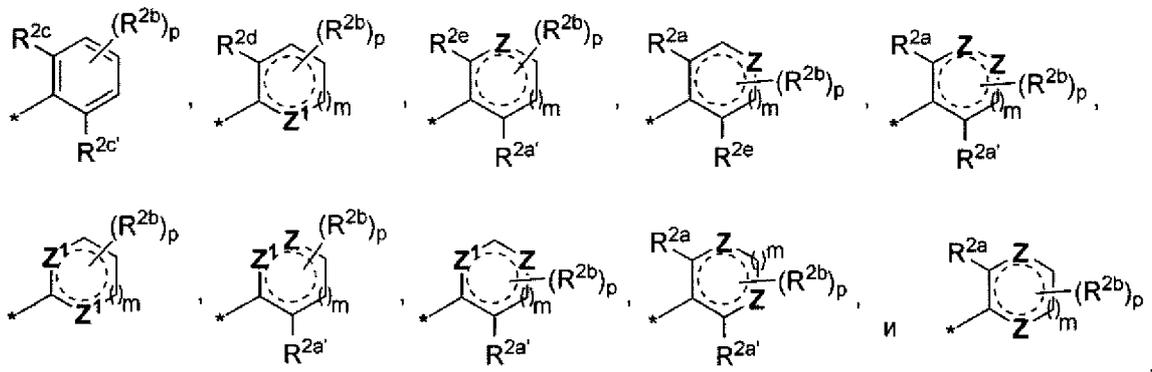
где

R^1 представляет собой -CN; или галоген; или C_1 - C_4 алкил; или C_1 - C_4 алкокси; или - $\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил) $_2$; или - $\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкил); или H; или

R^1 представляет собой - $\text{NH}-\text{C}_3$ - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; R^1 предпочтительно выбран из



R^2 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^2 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $\text{R}^{2a'}$ независимо выбраны из H, T или F;

R^{2b} независимо выбран из T, F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, - NH_2 , -CN, CT_3 или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $\text{R}^{2c'}$ независимо выбраны из T, H, F, OH, OCH_3 , CT_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из T, H, F или -OH;

R^{2e} выбран из T, H, OH, CH_3 , CT_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1-C_4\text{алкил})$, $N(\text{галоген}C_1-C_4\text{алкил})$, O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

r имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\sim}$ представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей;

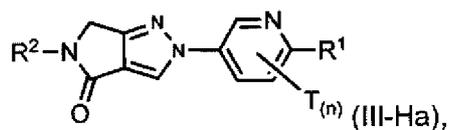
Фтор представляет собой ^{19}F ;

где $C_1-C_4\text{алкил}$, галоген $C_1-C_4\text{алкил}$ или $C_1-C_4\text{алкокси}$ необязательно включает один или несколько T, и

* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-H), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, включает один, два или три T. Предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-Ha), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, включает один T. Более предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-Ha) включает два T. Еще более предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-Ha), включает три T.

Предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-H), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, представляет собой соединение формулы (III-Ha)



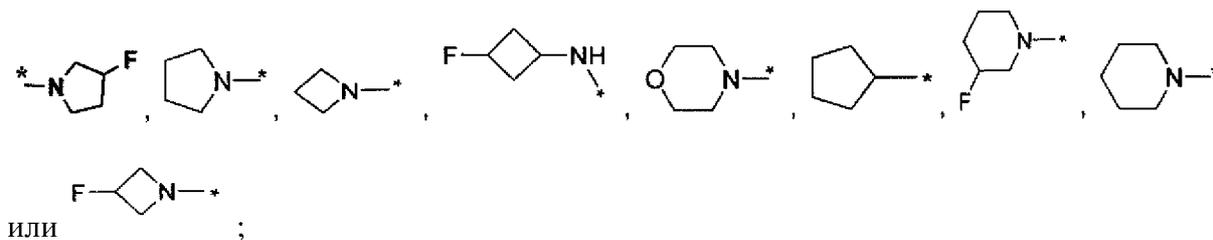
или его стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват,

где

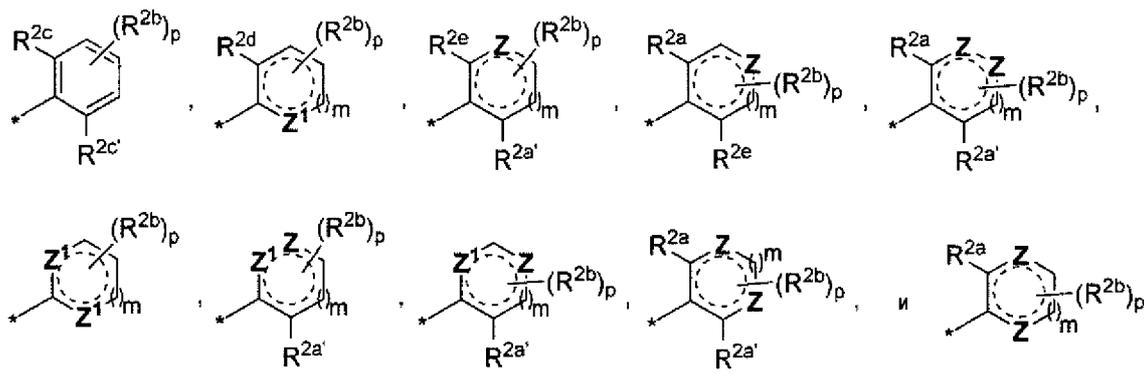
R^1 представляет собой -CN; или галоген; или $C_1-C_4\text{алкил}$; или $C_1-C_4\text{алкокси}$; или - $N(C_1-C_4\text{алкил})_2$; или - $NH(C_1-C_4\text{алкил})$; или H; или

R^1 представляет собой - $NH-C_3-C_6\text{циклоалкил}$, $C_3-C_6\text{циклоалкил}$ или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

R^1 предпочтительно выбран из



R^2 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^2 выбран из нижеследующих и, где R^2 необязательно замещен по меньшей мере одним **T**,



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из **H**, **T** или **F**;

R^{2b} независимо выбран из **T**, **F**, **-OH**, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, **-NH₂**, **-CN**, **CT₃** или C_1 - C_4 алкокси, где C_1 - C_4 алкил, галоген C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси необязательно включает один или несколько **T**;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из **T**, **H**, **F**, **OH**, **OCH₃**, **CT₃** или **CH₃**;

R^{2d} выбран из **T**, **H**, **F** или **-OH**;

R^{2e} выбран из **T**, **H**, **OH**, **CH₃**, **CT₃** или **F**;

Z независимо представляет собой **N**, **NH**, **N(C₁-C₄алкил)**, **N(галогенC₁-C₄алкил)**, **O** или **S**;

Z^1 независимо представляет собой **N**, **NH**, **O** или **S**;

p имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, Z представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей;

T представляет собой ^3H (третий);

n имеет значение 0-3;

при условии, что соединение формулы (I-На) включает по меньшей мере один **T**;

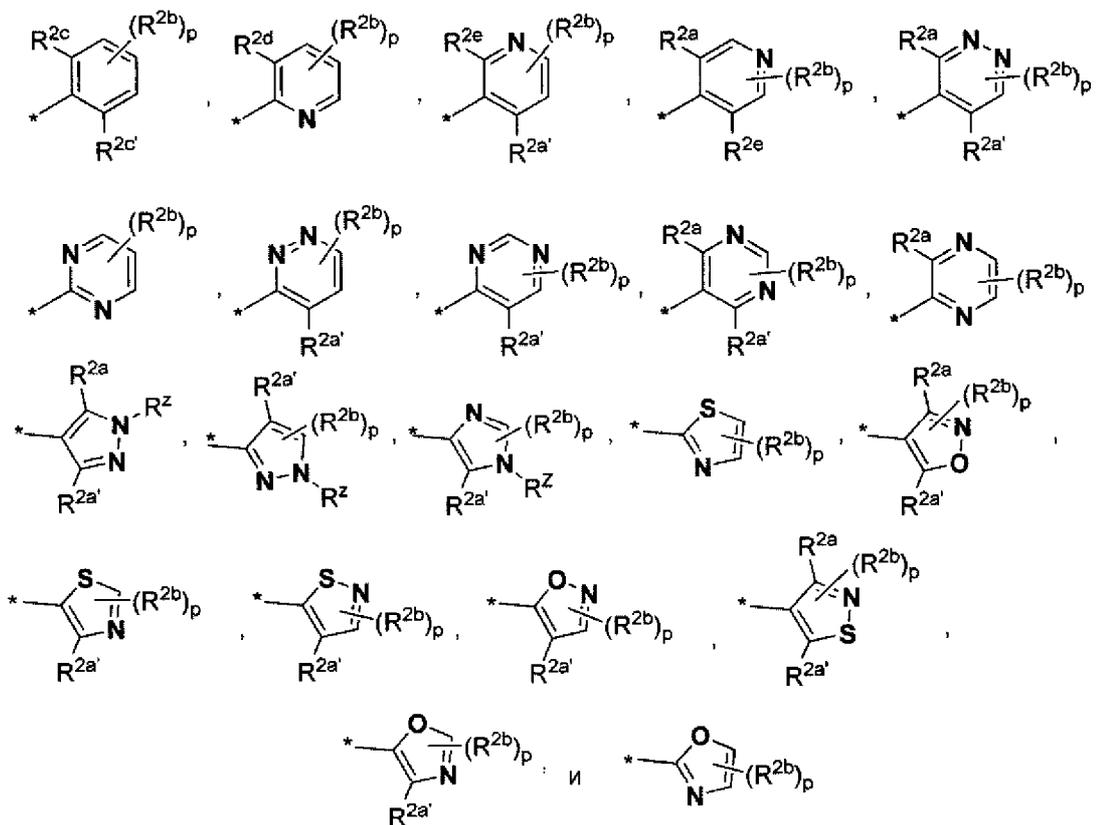
Фтор представляет собой ^{19}F ; и

* представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-На), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, включает один, два или три **T**. Предпочтительно, **n** имеет значение 1.

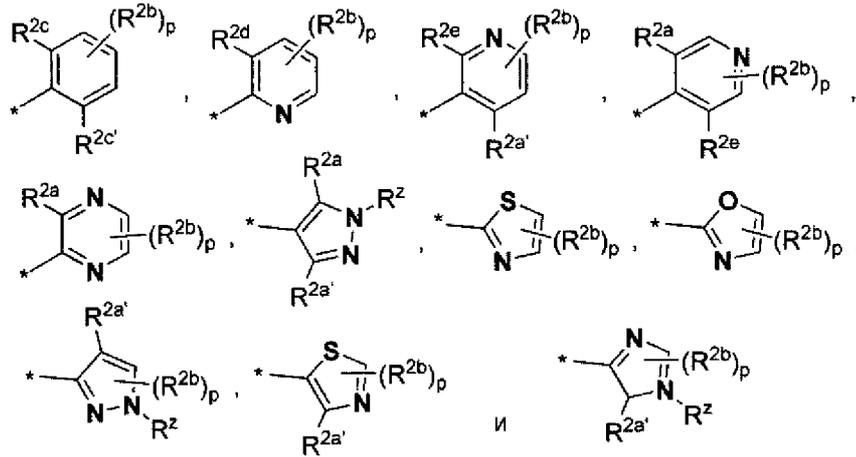
Предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-На), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, включает один **T**. Более предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-На), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, включает два **T**. Еще более предпочтительно, детектируемо меченое соединение формулы (III-На), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, включает три **T**.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает детектируемо меченое соединение формулы (III-Н) или (III-На), или его стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, как описано выше, где R^2 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, выбранный из



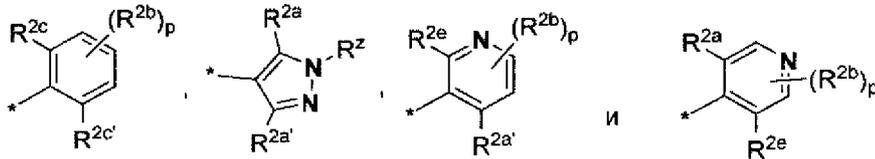
где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2d} , R^{2e} и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании, R^Z выбран из **T**, **H**, C_1 - C_4 алкила, ST_3 или галоген C_1 - C_4 алкила; где C_1 - C_4 алкил или галоген C_1 - C_4 алкил необязательно включает один или несколько **T**.

Предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:

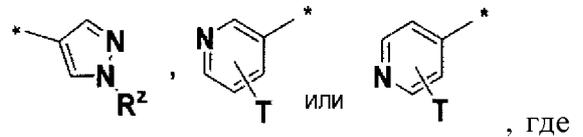


где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2d} , R^{2e} , R^z и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.

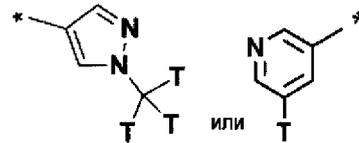
Более предпочтительно, R^2 выбран из нижеследующих:



где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2e} , R^z и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании.

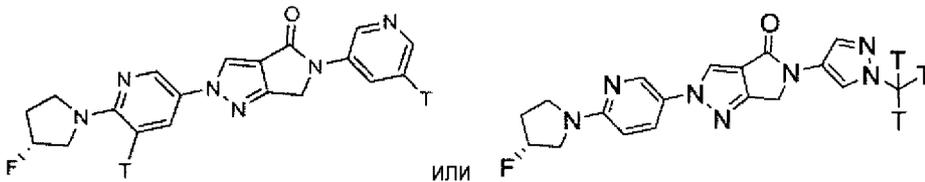


Предпочтительно, R^2 представляет собой R^z включает по меньшей мере один T.



Более предпочтительно, R^2 представляет собой

Предпочтительное детектируемо меченое соединение формулы (III-N) или (III-На), его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, представляет собой



где T означает ^3H (тритий). Предпочтительно, F означает ^{19}F .

В предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает детектируемо меченое соединение формулы (III-N) или (III-На), или его стереоизомер,

рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где ^3H тритий («Т») может быть замещен ^2H дейтерием («D»).

Предпочтительно, детектируемо меченые соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или их стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, включают детектируемую метку, предпочтительно детектируемая метка представляет собой радиоизотоп, в частности, выбранный из ^{18}F , ^2H и ^3H .

Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, и их предшественники могут быть детектируемо мечены. Тип метки особенно не ограничен и зависит от выбранного способа детекции. Примеры возможных меток включают изотопы, такие как радионуклиды, позитронные излучатели и гамма-излучатели. Что касается детектируемо меченых соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, рацемических смесей, их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов и их предшественников, которые включают радиоизотоп, позитронный излучатель или гамма-излучатель, следует понимать, что радиоизотоп, позитронный излучатель или гамма-излучатель должны присутствовать в количестве, которое не равно природному количеству соответствующего радиоизотопа, позитронного излучателя или гамма-излучателя. Кроме того, используемое количество должно позволять его детекцию выбранным способом детекции.

Примеры подходящих изотопов, таких как радионуклиды, позитронные излучатели и гамма излучатели включают ^2H , ^3H , ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O , предпочтительно ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F , более предпочтительно ^2H , ^3H и ^{18}F , еще более предпочтительно ^3H и ^{18}F .

^{18}F - меченые соединения особенно подходят для визуализации, такой как ПЭТ. Соответствующие соединения, которые включают фтор, имеющие природный ^{19}F изотоп, являются также особенно интересными, так как они могут применяться в качестве аналитических стандартов и эталонов во время производства, контроля качества, выделения и клинического применения их ^{18}F -аналогов.

Далее, замещение изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может давать определенные диагностические и терапевтические преимущества благодаря большей метаболической стабильности через снижение, например, дефторирования, повышенный период полувыведения *in vivo* или пониженную дозировку, сохраняя или улучшая исходную эффективность соединения.

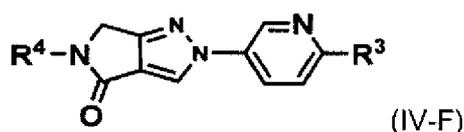
Изотопные варианты соединений по настоящему изобретению или их детектируемо меченых соединений, стереоизомеров, рацемических смесей, фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов и их предшественников, обычно могут быть получены обычными способами, такими как иллюстративные способы, или способами получения, описанными в примерах и примерах получения, представленных ниже, с использованием подходящих изотопных вариантов подходящих реагентов, коммерчески доступных или полученных известными методами синтеза.

Радионуклиды, позитронные излучатели и гамма-излучатели могут быть включены в соединения по настоящему изобретению или в их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты и их предшественники способами, которые являются обычными в области органического синтеза. Обычно их вводят с применением соответствующе меченого исходного вещества при получении желаемых соединений по настоящему изобретению или их детектируемо меченых соединений, стереоизомеров, рацемических смесей, фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов и их предшественников. Иллюстративные способы введения детектируемых меток описаны, например, в US 2012/0302755.

Положение, в котором детектируемая метка должна быть присоединена к соединениям по настоящему изобретению и их предшественникам, особенно не ограничено.

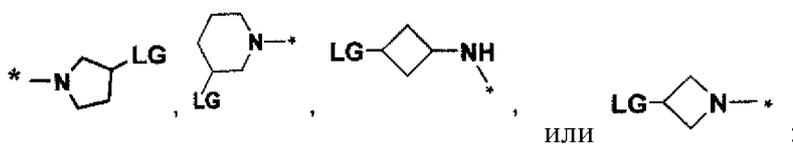
Радионуклиды, позитронные излучатели и гамма-излучатели, например, могут быть присоединены в любом положении, где соответствующий не излучающий атом также может быть присоединен. Например, ^{18}F может быть присоединен в любом положении, которое подходит для присоединения F. То же самое применяется к другим радионуклидам, позитронным излучателям и гамма-излучателям. Благодаря простоте синтеза, предпочтительно присоединять ^{18}F при R^1 . ^3H можно присоединить в любом доступном положении. Предпочтительно он присоединен к пиридиновому кольцу. Если ^2H используется в качестве детектируемой метки, ее можно присоединять в любом доступном месте. Предпочтительно присоединена к пиридиновому кольцу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (IV-F), которое является предшественником соединения формулы (III-F)



где

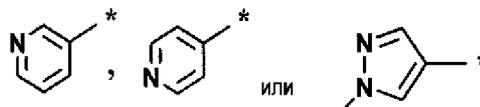
R^3 замещается уходящей группой (LG) следующим образом



R^4 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^4 выбран из того же списка, что и R^2 соединения формулы (III-F), как описано выше.

Предпочтительно, уходящая группа (LG) представляет собой галоген, C_{1-4} алкилсульфонат, C_{1-4} алкиламмоний, нитро или C_{6-10} арилсульфонат, где C_{6-10} арил может быть необязательно замещен $-\text{CH}_3$ или $-\text{NO}_2$. Более предпочтительно, уходящая группа (LG) представляет собой бром, хлор, йод, C_{1-4} алкилсульфонат или C_{6-10} арилсульфонат,

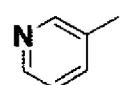
где C_{6-10} арил может быть необязательно замещен $-CH_3$ или $-NO_2$. Еще более предпочтительно, уходящая группа (LG) представляет собой мезилат, тозилат или нозилат. Еще более предпочтительно, уходящая группа (LG) представляет собой мезилат или нозилат. Предпочтительно уходящая группа (LG) представляет собой мезилат.



Предпочтительно, R^4 представляет собой



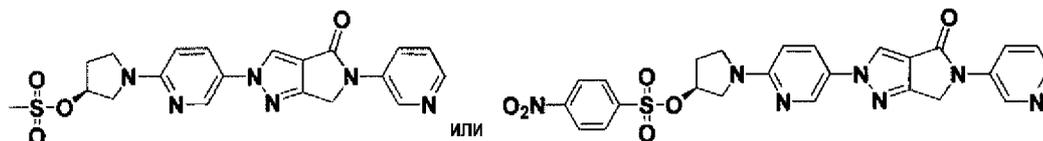
Более предпочтительно, R^4 представляет собой



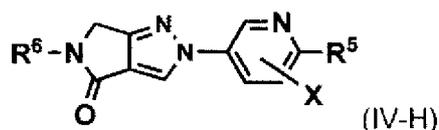
Еще более предпочтительно, R^4 представляет собой

Предпочтительно, R^4 необязательно замещен ^{18}F .

Предпочтительное соединение представляет собой

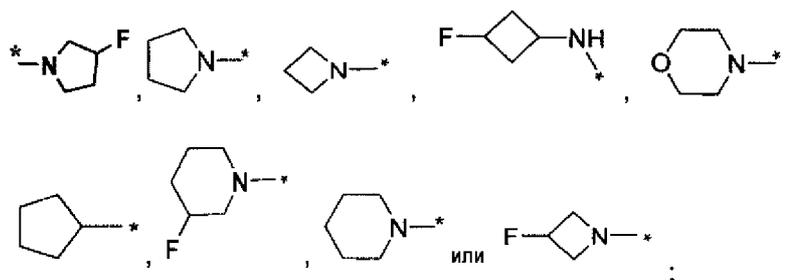


В другом варианте осуществления, настоящее изобретение также относится к соединению формулы (IV-H), или его стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, которое является предшественником соединения формулы (III-H), или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом

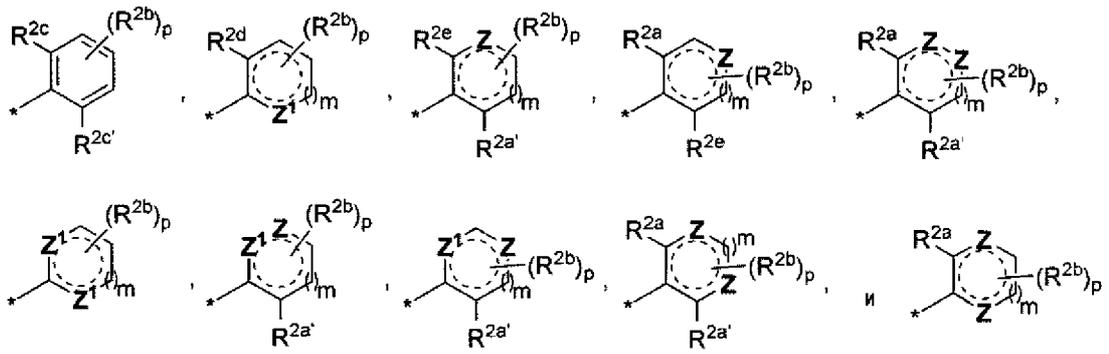


где

R^5 выбран из того же списка, что и R^1 соединения формулы (III-H), как описано выше, и предпочтительно выбран из



R^6 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^6 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H, X или F;

R^{2b} независимо выбран из X, F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, -CN или C_1 - C_4 алкокси, где C_1 - C_4 алкил, галоген C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси необязательно включает один или несколько X;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из X, H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из X, H, F или -OH;

R^{2e} выбран из X, H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1$ - C_4 алкил), N (галоген C_1 - C_4 алкил), O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

p имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, \curvearrowright представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей;

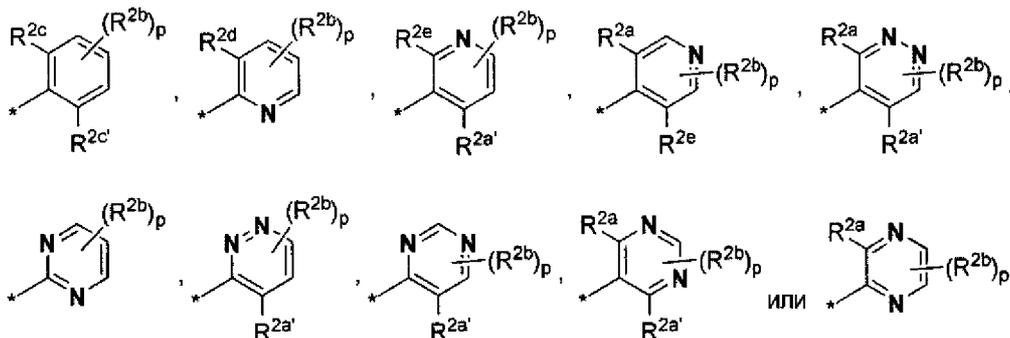
* представляет собой положение связывания.

Фтор представляет собой ^{19}F ;

X представляет собой бром, хлор или йодо; и

где R^6 включает по меньшей мере один X.

В другом варианте осуществления соединения формулы (IV-H), или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, R^6 предпочтительно представляет собой арил, или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими X, выбранный из:



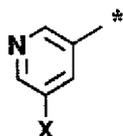
где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} , R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{2d} , R^{2e} и r имеют значения, как определено выше в настоящем описании; как допускает валентность, C^* представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей; Фтор представляет собой ^{19}F ; и * представляет собой положение связывания.

Предпочтительно, R^6 представляет собой

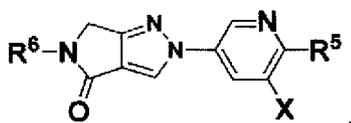


. Более

предпочтительно, R^6 представляет собой



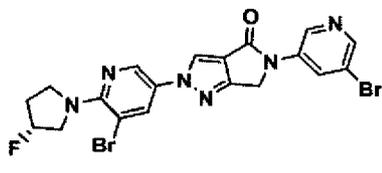
Еще более предпочтительно соединение формулы (IV-H) представляет собой



его детектируемо меченое соединение, его стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где X выбран из брома, хлора и йода.

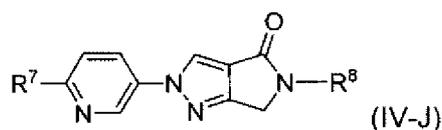
Предпочтительно, X представляет собой бром.

Предпочтительное соединение представляет собой



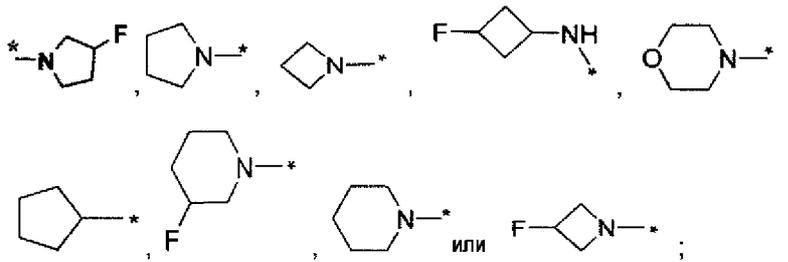
его детектируемо меченое соединение, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (IV-J), или его стереоизомеру, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, которое является предшественником соединения формулы (III-H), или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата

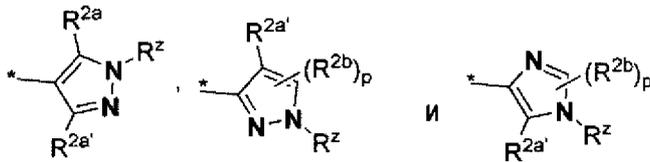


где

R^7 выбран из того же списка, что и R^1 соединения формулы (III-H), как описано выше, и предпочтительно выбран из



R^8 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, -CN или C_1 - C_4 алкокси;

p имеет значение 0, 1 или 2;

R^Z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкил,

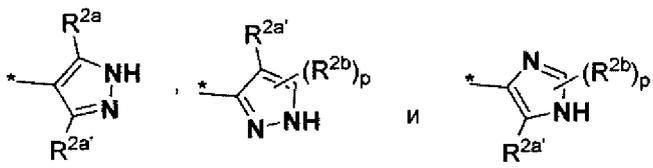
как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\sim}$ представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей;

Фтор представляет собой ^{19}F ; и

* представляет собой положение связывания.

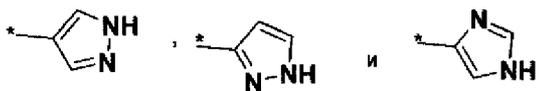
Предпочтительно, R^Z представляет собой H.

В другом варианте осуществления соединения формулы (IV-J), или его стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, R^8 предпочтительно выбран из

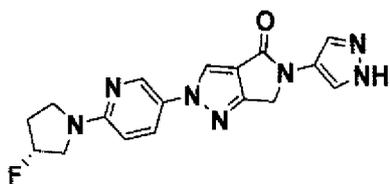


где R^{2a} , $R^{2a'}$, R^{2b} и p имеют значения, как определено выше в настоящем описании;

Более предпочтительно, R^8 выбран из:



Предпочтительное соединение представляет собой

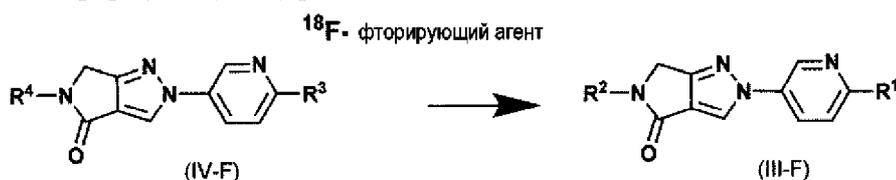


или его детектируемо меченое соединение, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

СПОСОБ СИНТЕЗА ДЕТЕКТИВНО МЕЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и в частности, соединения формулы (III-F) или (III-H), или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, включающего детектируемую метку.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (III-F), или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, путем радиоактивного мечения соединения формулы (IV-F) радиоизотопом ^{18}F



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, как определено в настоящем документе.

Подходящие растворители для ^{18}F -фторирования включают DMF, DMSO, ацетонитрил, DMA или их смеси, предпочтительно ацетонитрил или DMSO.

Подходящие агенты для ^{18}F -фторирования выбраны из K^{18}F , Rb^{18}F , Cs^{18}F , Na^{18}F , тетра(C_{1-6} алкил)аммониевой соли ^{18}F , kryptofix[222] ^{18}F и [^{18}F]фторида тетрабутиламмония.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (III-H) или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата путем радиоактивного мечения соединения формулы (IV-H) радиоизотопом ^3H



где R^1 , R^2 , R^5 и R^6 имеют значения, как определено в настоящем документе, и T представляет собой ^3H (триций),

n имеет значение 0-3, предпочтительно, **n** имеет значение 1 или 2, более предпочтительно, **n** имеет значение 1;

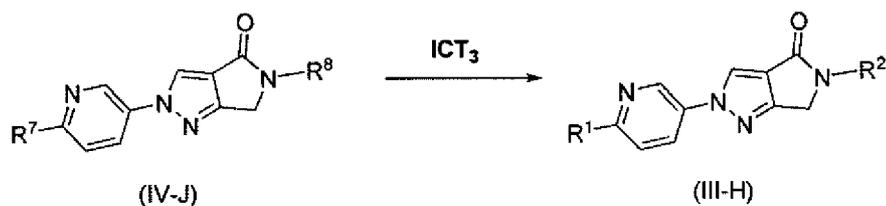
при условии, что соединение формулы (III-H) включает по меньшей мере один **T**, Фтор представляет собой ^{19}F ,

X представляет собой бром, хлор, йод или **H**, предпочтительно, **X** представляет собой бром.

Агент для радиоактивного мечения ^3H может представлять собой газообразный тритий. Способ можно осуществлять в присутствии катализатора, такого как палладий-на угле (Pd/C), растворителя, такого как диметилформамид (DMF), и основания, такого как N, N-диизопропилэтиламин (DIEA).

В предпочтительном варианте осуществления **F** (фтор) представляет собой ^{19}F .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (III-H) или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата путем радиоактивного мечения соединения формулы (IV-J) агентом для радиоактивного мечения CT_3 , где **T** представляет собой ^3H .



Агент для радиоактивного мечения CT_3 может представлять собой ICT_3 (производное йодметана с ^3H). Способ можно осуществлять в присутствии растворителя, такого как диметилформамид (DMF), и основания, такого как карбонат цезия или гидрид натрия.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты особенно подходят для визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включая, но не ограничиваясь ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Что касается альфа-синуклеинового белка, соединения особенно подходят для связывания с различными типами агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Визуализация может проводиться у млекопитающих, предпочтительно у человека. Визуализация предпочтительно представляет собой визуализацию *in vitro*, визуализацию *ex vivo* или визуализацию *in vivo*. Более предпочтительно визуализация представляет собой визуализацию *in vivo*: еще более предпочтительно, визуализация предпочтительно представляет собой визуализацию головного мозга. Визуализация также может быть визуализацией глаза/сетчатки. Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченое соединение,

стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват особенно подходят для применения в диагностике.

Диагностику можно проводить для млекопитающих, предпочтительно для человека. Исследуемой тканью, на которой проводится диагностика, может быть мозг, ткань центральной нервной системы, ткань глаза (например, ткань сетчатки) или другие ткани, или жидкости организма, такие как спинномозговая жидкость (СМЖ). Ткань предпочтительно представляет собой ткань головного мозга.

Благодаря своей структуре и характеристикам связывания соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты подходят для применения в диагностике заболеваний, расстройств и аномалий, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты особенно подходят для визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви. и/или нейриты Леви. Заболевания, связанные с агрегатами альфа-синуклеина, обычно относят к синуклеинопатиям (или α -синуклеинопатиям). Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты подходят для применения в диагностике заболеваний, расстройств или аномалий, включающих, но не ограниченных ими, болезнь Паркинсона (спорадическую, семейную с мутациями альфа-синуклеина, семейную с мутациями, отличными от альфа-синуклеина, чистую вегетативную недостаточность или дисфагию с тельцами Леви), носитель дупликации SNCA, деменцию с тельцами Леви (“чистая” деменция с тельцами Леви), болезнь Альцгеймера, спорадическую болезнь Альцгеймера, семейную болезнь Альцгеймера с мутациями APP, семейную болезнь Альцгеймера с мутациями PS-1, PS-2 или другими мутациями, семейную британскую деменцию, вариант болезни Альцгеймера с тельцами Леви и естественное старение при синдроме Дауна). Синуклеинопатии с нейрональными и глиальными агрегатами альфа-синуклеина включают множественную системную атрофию (MSA) (синдром Шая-Дрейджера, стриатонигральную дегенерацию и оливопонтocerebellарную атрофию). Другие заболевания, которые могут иметь альфа-синуклеин-иммунореактивные поражения, включают черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, таупатии (болезнь Пика, лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию и болезнь Ниманна-Пика тип C1), болезнь двигательных нейронов, боковой амиотрофический склероз (спорадический, семейный и комплекс Гуама ALS-деменцию), нейроаксональную дистрофию, нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге типа 1 (синдром Галлервордена-Спатца), прионные болезни, атаксию-телеангиэктазию, синдром Мейжа, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь

Гоше, а также другие лизосомные болезни накопления (включая синдром Куфора-Ракеба и синдром Санфилиппо) и расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (REM) (Jellinger, *Mov Disord* 2003, 18 Suppl. 6, S2-12; Galvin et al. *JAMA Neurology* 2001, 58 (2), 186-190; Kovari et al., *Acta Neuropathol.* 2007, 114(3), 295-8; Saito et al., *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004, 63(4), 323-328; McKee et al., *Brain*, 2013, 136(Pt 1), 43-64; Puschmann et al., *Parkinsonism Relat Disord* 2012, 18S1, S24-S27; Usenovic et al., *J Neurosci.* 2012, 32(12), 4240-4246; Winder-Rhodes et al., *Mov Disord.* 2012, 27(2), 312-315; Ferman et al., *J Int Neuropsychol Soc.* 2002, 8(7), 907-914). Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению подходят для применения в диагностике болезни Паркинсона, множественной системной атрофии, деменции с тельцами Леви, деменции при болезни Паркинсона, носителя дупликации SNCA или болезни Альцгеймера, более предпочтительно болезни Паркинсона (PD).

В способах диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, например болезни Паркинсона, или предрасположенности к ним у субъекта, способ включает стадии:

а) введение субъекту диагностически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата;

б) обеспечение возможности соединения по настоящему изобретению или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, распределяться в представляющей интерес ткани (такой как головной мозг или другие ткани, или жидкости организма, такие как спинномозговая жидкость (СПЖ)); и

с) визуализация представляющей интерес ткани, где увеличение связывания соединения по настоящему изобретению или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата с представляющей интерес тканью по сравнению с нормальным контрольным уровнем связывания указывает на то, что субъект страдает или подвержен риску развития заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, могут быть использованы для визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничиваясь ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в любом образце или конкретной части тела или области тела пациента, который предположительно содержит агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Соединения способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Следовательно, они особенно подходят для визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца

Леви и/или нейриты Леви, в головном мозге или периферических органах, таких как кишечник, а также в жидкостях организма, таких как спинномозговая жидкость (СПЖ).

При применении в диагностике соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, предпочтительно соединения формулы (I) или ее подформулы (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), предпочтительно вводят в форме диагностической композиции, включающей соединение по изобретению или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват. «Диагностическая композиция» определена в настоящем изобретении как композиция, включающая одно или несколько соединений по настоящему изобретению, или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в форме, подходящей для введения пациенту, например, млекопитающему, такому как человек, и которая подходит для применения в диагностике конкретного заболевания, расстройства или аномалии, в данном случае. Предпочтительно диагностическая композиция дополнительно включает физиологически приемлемый эксципиент, носитель, разбавитель или адъювант. Введение предпочтительно осуществляют, как определено ниже. Более предпочтительно, инъекцией композиции в водном растворе. Такая композиция может необязательно содержать другие ингредиенты, такие как буферы; фармацевтически приемлемые солюбилизаторы (например, циклодекстрины или поверхностно-активные вещества, такие как Плуроник, Твин или фосфолипиды); и фармацевтически приемлемые стабилизаторы или антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, гентизиновая кислота или пара-аминобензойная кислота). Доза соединения по настоящему изобретению, или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, будет варьироваться в зависимости от конкретного вводимого соединения, массы пациента и других переменных, которые очевидны врачу, специализирующемуся в данной области.

Хотя возможно вводить соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отдельно, предпочтительно составлять их в диагностическую композицию согласно стандартной фармацевтической практике. Таким образом, в изобретении также представлена диагностическая композиция, которая включает диагностически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в смеси, необязательно, с фармацевтически приемлемым эксципиентом, носителем, разбавителем или адъювантом.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack

Publishing Co., New Jersey (1975). Фармацевтический эксципиент может быть выбран в соответствии с предполагаемым способом введения и стандартной фармацевтической практикой. Эксципиент должен быть приемлем в том, что не должен вредить реципиенту.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, носители, адьюванты и разбавители, которые можно использовать в составе диагностической композиции по настоящему изобретению, могут включать, например, растворители, такие как одноатомные спирты, такие как этанол, изопропанол, и многоатомные спирты, такие как гликоли, и пищевые масла, такие как соевое масло, кокосовое масло, оливковое масло, сафлоровое масло, хлопковое масло, сложные масляные эфиры, такие как этилолеат, изопропилмирикат, связующие агенты, адьюванты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы, разрыхлители, глиданты, смазывающие агенты, буферные агенты, эмульгаторы, смачивающие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, красители, вкусовые добавки, покрытия, консерванты, антиоксиданты, эмульгаторы, модификаторы и улучшители доставки лекарства, такие как фосфат кальция, стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, декстроза, гидроксипропил- β -циклодекстрин, поливинилпирролидон, низкоплавкие воски и ионообменные смолы.

Пути введения (доставки) соединений по изобретению, предпочтительно соединений формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или их детектируемо меченых соединений, стереоизомеров, рацемических смесей, фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов, включают, но не ограничиваются ими, один или несколько из: внутривенного, желудочно-кишечного, интраспинального, внутрибрюшинного, внутримышечного, перорального (например, в виде таблетки, капсулы или раствора для приема внутрь), местного, через слизистые оболочки (например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляций), назального, парентерального (например, в виде инъекций), внутриматочного, внутриглазного, чрезкожного, интракраниального, интратрахеального, интравагинального, интрацеребровентрикулярного, интрацеребрального, подкожного, офтальмологического (включая интравитреальный или интракамеральный), чрезкожного, ректального, буккального, эпидурального и сублингвального. Предпочтительно, путь введения (доставки) соединений по изобретению или их детектируемо меченых соединений, стереоизомеров, рацемических смесей, фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов, представляет собой внутривенный.

Например, соединения можно вводить перорально в форме таблеток, капсул, суппозиторий в яйцевидной форме, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут включать вкусовые или красящие вещества, для немедленного, отсроченного, модифицированного, замедленного, импульсного или контролируемого высвобождения.

Таблетки могут содержать эксципиенты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно, кукурузный, картофельный

или тапиоковый крахмал), гликолят крахмала натрия, кроскармеллозу натрия и определенные комплексные силикаты и гранулирующие связующие агенты, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), сахароза, желатин и аравийская камедь. Дополнительно могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей для желатиновых капсул. Предпочтительные эксципиенты для таких случаев могут включать крахмал, целлюлозу, молочный сахар (лактозу) или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или эликсиров агент может быть объединен с различными подсластителями или вкусовыми добавками, красящими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и их комбинациями.

Предпочтительно, для диагностики соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, вводят парентерально. Если соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, вводят парентерально, то примеры такого введения включают одно или более из: внутривенного, внутриартериального, внутрибрюшинного, интратекального, интравентрикулярного, интрауретрального, интрастернального, внутричерепного, внутримышечного или подкожного введения соединений; и/или с применением инфузионных методов. Для парентерального введения соединения, предпочтительно, применяют в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество соли или глюкозы для того, чтобы раствор был изотоничным к крови. Водные растворы должны быть подходящим образом буферированы (предпочтительно, до pH от 3 до 9), при необходимости. Получение подходящих парентеральных композиций в стерильных условиях легко проводится стандартными фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Как показано, соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, можно вводить интраназально или ингаляцией, и обычно доставляют в виде сухого порошкового ингалятора или аэрозольного спрея из контейнера под давлением, помпы, спрея или небулайзера с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, гидрофторалкана, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134AТ) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA), двуокись углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена нажатием клапана для доставки отмеренного количества. Контейнер под давлением, помпа, спрей или

небулайзер может содержать раствор или суспензию активного соединения, например, с использованием смеси этанола и пропеллента в качестве растворителя, который может дополнительно содержать смазывающий агент, например, сорбитантриолеат. Капсулы и картриджи (например, желатиновые) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Альтернативно, соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, могут вводиться в форме суппозитория или пессария, или могут наноситься местно в форме геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты также могут вводиться кожно или чрезкожно, например, с применением пластыря.

Их также можно вводить легочным или ректальным путем. Их также можно вводить глазным путем. Для офтальмологического применения, соединения могут быть получены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, рН скорректированном стерильном физиологическом растворе или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, рН скорректированном стерильном физиологическом растворе, необязательно в сочетании с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Альтернативно, они могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

Для местного нанесения на кожу соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, могут быть получены в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное в, например, смеси с одним или более из следующих: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, эмульгирующий воск и вода. Альтернативно, они могут быть получены в виде подходящего раствора или крема, суспендированного или растворенного в, например, смеси одного или более из следующих: минеральное масло, сорбитан моностеарат, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Обычно врач определяет точную дозу, которая наиболее подходит для конкретного субъекта. Определенный уровень дозы и частота введения для конкретного индивидуума может варьироваться и зависит от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, способ и время введения, скорость выведения, сочетание лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и индивидуума, подвергающегося диагностики.

Диагностические композиции по изобретению могут быть получены способом, известным специалисту в данной области, как описано, например, в Remington's

Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1975).

Соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, используются в качестве *in vitro* аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга. Они также являются полезными в *in vivo* способах диагностики.

Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты также могут быть представлены в форме смеси, включающей соединение по настоящему изобретению, или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из визуализирующего агента, отличного от соединения по изобретению, фармацевтически приемлемого эксципиента, носителя, разбавителя или адьюванта. Визуализирующий агент, отличный от соединения по изобретению, предпочтительно присутствует в диагностически эффективном количестве. Более предпочтительно the визуализирующий агент, отличный от соединения по изобретению, представляет собой бета- или тау- визуализирующий агент.

Диагностика заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, или предрасположенности к заболеванию, расстройству или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у пациента может быть достигнута путем детекции специфического связывания соединения по изобретению, или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или конкретной части тела или области тела, которая включает стадии:

(a) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, которые связывают агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви,

(b) обеспечение возможности связывания соединения по изобретению, или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с образованием комплекса соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви) (ниже по тексту «комплекс

соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви)», который будет сокращенно обозначаться как «комплекс соединения/белковый агрегат»),

(с) детекция образования комплекса соединения/белковый агрегат,

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединения/белковый агрегат с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или конкретной части или области тела, и

(e) необязательно сравнение количества комплекса соединения/белковый агрегат с нормальным контрольным значением, где увеличение количества комплекса соединения/белковый агрегат по сравнению с нормальным контрольным значением может указывать на то, что пациент страдает или подвержен риску развития заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

Соединение по настоящему изобретению, или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, можно привести в контакт с образцом или определенной частью тела или участком тела, предположительно содержащим агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, подходящим способом. В *in vitro* способах соединения по настоящему изобретению, или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, и жидкий образец могут быть просто смешаны. В *in vivo* тестах соединения по настоящему изобретению, или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, обычно вводят пациенту любым подходящим способом. Эти способы введения включают, но не ограничены ими, один или более из: перорального (например, таблетка, капсула или раствор для приема внутрь), местного, слизистого (например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляций), назального, парентерального (например, в виде формы для инъекций), желудочно-кишечного, интраспинального, внутрибрюшинного, внутримышечного, внутривенного, внутриматочного, внутриглазного, чрезкожного, внутричерепного, внутритрахеального, внутривагинального, интрацеребровентрикулярного, интрацеребрального, подкожного, офтальмологического (включая интравитреальный или интракамеральный), чрезкожного, ректального, буккального, эпидурального и подъязычного. В некоторых случаях, предпочтительно парентеральное введение.

После контакта образца или конкретной части тела или участка тела с соединением по настоящему изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, соединение связывается с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Количество времени,

необходимое для связывания, зависит от типа теста (например, *in vitro* или *in vivo*) и может быть определено специалистом в данной области обычными экспериментами.

Соединение, которое связалось с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, затем может быть определено любым подходящим способом. Конкретный выбранный метод будет зависеть от выбранной детектируемой метки. Примеры возможных способов включают, но не ограничены ими, методику флуоресцентной визуализации или методику радионуклидной визуализации, такую как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ). Они описаны и позволяют визуализацию амилоидных биомаркеров. Методика флуоресцентной визуализации и/или методика радионуклидной визуализации может применяться для мониторинга и/или визуализации детектируемого меченого соединения в образце или определенной части тела или области тела.

Присутствие или отсутствие комплекса соединения/белковый агрегат затем необязательно коррелируют с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или конкретной части или области тела. Наконец, количество комплекса соединения/белковый агрегат может сравниваться с нормальным контрольным значением, которое определено в образце или определенной части тела или области тела здорового субъекта, где повышение количества комплекса соединения/белковый агрегат по сравнению с нормальным контрольным значением может указывать на то, что пациент страдает или подвержен риску развития заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

Настоящее изобретение также относится к способу определения количества агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в ткани и/или жидкости организма. Этот способ включает стадии:

(a) получения образца, репрезентативного для исследуемой ткани и/или жидкости организма;

(b) тестирования образца на наличие агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с соединением по настоящему изобретению;

(c) определения количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;
и

(d) расчета количества агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в ткани и/или жидкости организма.

Образец можно тестировать на присутствие агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с соединением

по настоящему изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, путем приведения в контакт с соединением по настоящему изобретению, путем обеспечения возможности связывания соединения по настоящему изобретению с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с получением комплекса соединение/белковый агрегат, и определяя образование комплекса соединение/белковый агрегат как упоминалось выше.

Мониторинг минимального остаточного заболевания, расстройства или аномалии у пациента, страдающего заболеванием, расстройством или аномалией, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, который получал лечение лекарственным средством, с соединением по настоящему изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, может быть достигнут

(a) приведением образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по настоящему изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечением возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с образованием комплекса соединение/белковый агрегат;

(c) детекцией образования комплекса соединение/белковый агрегат;

(d) необязательно корреляцией присутствия или отсутствия комплекса соединение/белковый агрегат с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно сравнением количества комплекса соединение/белковый агрегат с нормальным контрольным значением, где увеличение количества агрегата по сравнению с нормальным контрольным значением может указывать на то, что пациент может страдать минимальным остаточным заболеванием, расстройством или аномалией.

Порядок проведения стадий (a)-(e) уже объяснен выше.

В способе мониторинга минимального остаточного заболевания, расстройства или аномалии способ может дополнительно включать стадии (i)-(vi) до стадии (a):

(i) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по настоящему изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, где соединение специфически связывается с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но

не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(ii) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с образованием комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви);

(iii) детекция образования комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви);

(iv) корреляция присутствия или отсутствия комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви) с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела;

(v) необязательно сравнение количества комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви) с нормальным контрольным значением; и

(vi) лечение пациента лекарственным средством.

Необязательно способ может дополнительно включать стадию (A) после стадии (d) или стадии (e):

(A) сравнение количества комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви), определенного на стадии (iv), с количеством комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви), определенным на стадии (d).

Для мониторинга минимального остаточного заболевания, расстройства или аномалии с течением времени стадии (a)-(c) и, необязательно, стадии (d) и (e) способа мониторинга минимального остаточного заболевания, расстройства или аномалии могут быть повторены один или несколько раз.

В способе мониторинга минимального остаточного заболевания, расстройства или аномалии количество комплекса соединения/белковый агрегат может необязательно сравниваться в различные моменты времени в течение лечения, например, до и после начала лечения, или в различные моменты времени после начала лечения. Изменение, особенно, понижение количества комплекса соединения/белковый агрегат, может указывать на уменьшение остаточного заболевания, расстройства или аномалии.

Прогнозирование реакции пациента, страдающего заболеванием, расстройством или аномалией, связанными с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, и подлежащий лечению лекарственным средством, может проводиться

(a) приведением образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по

настоящему изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечением возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с образованием комплекса соединение/белковый агрегат;

(c) детекцией образования комплекса соединение/белковый агрегат;

(d) необязательно корреляцией присутствия или отсутствия комплекса соединение/белковый агрегат с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно сравнением количества комплекса соединение/белковый агрегат с нормальным контрольным значением.

Порядок проведения стадий (a)-(e) уже объяснен выше.

В способе прогнозирования реакции, способ может также включать стадии (i)-(vi) до стадии (a):

(i) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по настоящему изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, где соединение специфически связывается с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(ii) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с образованием комплекса соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви);

(iii) детекция образования комплекса соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви);

(iv) корреляция присутствия или отсутствия комплекса соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви) с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела;

(v) необязательно сравнение количества комплекса соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви) с нормальным контрольным значением; и

(vi) лечение пациента лекарственным средством.

Необязательно способ может дополнительно включать стадию (A) после стадии (d) или стадии (e):

(A) сравнение количества комплекса соединение/(агрегаты альфа-синуклеина,

включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви), определенного на стадии (iv), с количеством комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви), определенного на стадии (d).

Для определения реакции в течение времени, стадии (a)-(c) и необязательные стадии (d) и (e) способа прогнозирования реакции могут повторяться один или более раз.

В способе прогнозирования реакции количество комплекса соединения/белковый агрегат может необязательно сравниваться в различные моменты времени в течение лечения, например, до и после начала лечения, или в различные моменты времени после начала лечения. Изменение, особенно, понижение количества комплекса соединения/белковый агрегат может указывать на то, что пациент с высокой вероятностью реагирует на соответствующее лечение.

Необязательно диагностическая композиция может применяться до, во время или после хирургического вмешательства (например, глубокой стимуляции головного мозга (DBS)) и неинвазивной стимуляции головного мозга (такой как ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)), для визуализации агрегатов альфа-синуклеина до, во время и после таких процедур. Хирургическое вмешательство, включая DBS, улучшают прогрессирующие симптомы PD наряду с наилучшей современной медицинской терапией. В течение 2 последних десятилетий, rTMS активно изучали в качестве возможного лечения PD (Ying-hui Chou et al. JAMA Neurol. 2015 April 1; 72(4): 432-440).

В другом варианте изобретения, диагностическая композиция может применяться в способе сбора данных для мониторинга остаточного заболевания, расстройства или аномалий у пациента, страдающего заболеванием, расстройством или аномалией, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, который получал лечение хирургическим вмешательством или методом неинвазивной стимуляции головного мозга, где способ включает следующие стадии:

(a) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по настоящему изобретению, или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, где соединение специфически связывается с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с образованием комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви);

(c) детекция образования комплекса соединения/(агрегаты альфа-синуклеина,

включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви);

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия комплекса соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви) с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно сравнение количества комплекса соединение/(агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви или нейриты Леви) с нормальным контрольным значением.

Подразумевается, что термин «мониторинг минимальной остаточной болезни», упомянутый в настоящем документе, относится к мониторингу развития заболевания. Например, мониторинг развития заболевания, расстройства или аномалии у пациента, страдающего от заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

Соединение по настоящему изобретению, или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или его предшественник также могут быть включены в аналитический набор для определения альфа-синуклеиновых белковых агрегатов, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Аналитический набор обычно включает контейнер, содержащий одно или несколько соединений по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, или его предшественник (предшественники), и инструкции по применению соединения для цели связывания с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, для образования комплекса соединение/белковый агрегат и доекции образования комплекса соединение/белковый агрегат, так, чтобы присутствие или отсутствие комплекса соединение/белковый агрегат коррелировало с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

Термин "аналитический набор" в общем относится к любому диагностическому набору, известному в данной области техники. Более конкретно, последний термин относится к диагностическому набору, описанному у Zrein et al., Clin. Diagn. Lab. Immunol., 1998, 5, 45-49.

Доза детектируемо меченых соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, рацемических смесей, фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов, предпочтительно соединений формулы (III-F), меченных ^{18}F , будет варьироваться в зависимости от конкретного вводимого соединения, массы пациента, размера и типа образца и других переменных, которые очевидны для врача, квалифицированного в данной области. Обычно доза может предпочтительно находиться в диапазоне от 0,001 мкг/кг до 10 мкг/кг, предпочтительно от 0,01 мкг/кг до 1,0 мкг/кг.

Радиоактивная доза может составлять, например, 100-600 МБк, более предпочтительно 150-450 МБк.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу визуализации заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или в конкретной части тела или области тела, в частности, в головном мозге или образце, взятом из мозга пациента, причем способ включает следующие стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;
и

(с) визуализация образца, конкретной части тела или области тела с помощью системы визуализации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ определения количества агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или конкретной части тела или области тела, включающий следующие стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекции соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) определение количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;
и

(е) необязательно расчет количества агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце, конкретной части тела или области тела.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-

синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающий следующие стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) корреляция присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с заболеванием, расстройством или аномалией, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу сбора данных для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающему стадии:

(а) приведение образца, или определенной части тела, или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу сбора данных для определения предрасположенности к заболеванию, расстройству или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающему стадии:

(а) приведение образца, или определенной части тела или участка тела,

предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела.

Если количество соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, выше, чем нормальное контрольное значение здорового/эталонного субъекта, это указывает на то, что пациент страдает или подвержен риску развития заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина. В частности, если количество соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, выше, чем ожидаемое у человека без клинических признаков нейродегенеративного заболевания, можно предположить, что у пациента есть предрасположенность к заболеванию, расстройству или аномалии, связанной с агрегатами альфа-синуклеина или синуклеинопатией.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу сбора данных для прогнозирования заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, где способ включает стадии:

(a) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или

определенной части тела или области тела; и

(е) необязательно повторение стадий (а)-(с) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

Прогрессирование заболевания, расстройства или аномалии и/или перспектива (например, вероятность, продолжительность и/или степень) выздоровления могут быть оценены врачом на основе присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, или тому подобное. При желании стадии (а)-(с) и, при наличии, необязательной стадии (d) можно повторять с течением времени для мониторинга за прогрессированием заболевания, расстройства или аномалии и, таким образом, для более надежной оценки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу сбора данных для мониторинга развития заболевания у пациента, страдающего заболеванием, расстройством или аномалией, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающему следующие стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(е) необязательно повторение стадий (а)-(с) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

Как правило, пациент проходит или проходил лечение заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, или проходит/проходил лечение синуклеинопатии. В частности, лечение может включать введение лекарственного средства, подходящего для лечения заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу сбора данных для мониторинга прогрессирования заболевания, расстройства или

аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у пациента, включающему следующие стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно повторение стадий (a)-(c) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

Как правило, пациент проходит или проходил лечение заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, или проходит или проходил лечение синуклеинопатии. В частности, лечение может включать введение лекарственного средства, подходящего для лечения заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу сбора данных для прогнозирования реакции пациента, страдающего от заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, на лечение заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающему следующие стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(е) необязательно повторение стадий (а)-(с) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

Как правило, пациент проходит или проходил лечение заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, или проходит или проходил лечение синуклеинопатии. В частности, лечение может включать введение лекарственного средства, подходящего для лечения заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина.

Если количество соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, со временем уменьшается, можно предположить, что пациент отвечает на лечение. Если количество соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, практически постоянно или увеличивается со временем, можно предположить, что пациент не отвечает на лечение.

Альтернативно, ответную реакцию можно оценить путем определения количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина. Количество соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, можно сравнить с контрольным значением, таким как нормальное контрольное значение, доклиническое контрольное значение или клиническое контрольное значение. Альтернативно, контрольное значение может относиться к контрольному значению субъектов, о которых известно, что они отвечают на определенную терапию, или контрольное значение может относиться к контрольному значению субъектов, о которых известно, что они не отвечают на определенную терапию. Исход в отношении ответа может быть либо «реагирующий» на определенную терапию, «нереагирующий» на определенную терапию, либо «неопределенный ответ» на определенную терапию. Реакция на терапию может быть различной для соответствующих пациентов.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, как определено в настоящему документе, где стадия необязательной корреляции присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела включает

- определение количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или Леви;

- корреляция количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с количеством агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

- необязательно сравнение количества агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела с нормальным контрольным значением у здорового контрольного субъекта.

Контрольное значение может быть, например, нормальным контрольным значением, доклиническим контрольным значением и/или клиническим контрольным значением.

«Здоровый контрольный субъект» или «здоровый доброволец (HV)- субъект» представляет собой человека, у которого отсутствуют клинические признаки нейродегенеративного заболевания. Человек выбирается, как определено в настоящем документе, в разделе 15 «первое исследование препарата с участием человека (FII)» параграфа «Описание биологического анализа и соответствующие результаты».

Если в любом из приведенных выше обобщенных способов количество соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, выше нормального контрольного значения, то можно ожидать, что пациент страдает или может страдать от заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина или с синуклеинопатией.

Любое из соединений по настоящему изобретению может быть использовано в описанных выше способах. Предпочтительно детектируемо меченые соединения по настоящему изобретению, как раскрыто в настоящем документе, используют в описанных выше способах.

Определенная часть тела или участок тела является предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, включая все тело или часть тела или участок тела пациента, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина.

Образец может быть взят из тканей или жидкостей организма, предположительно содержащих агрегаты альфа-синуклеина, причем образец получают от пациента. Предпочтительно, ткань выбрана из ткани головного мозга. Примеры жидкостей организма включают спинномозговую жидкость (СПЖ) или кровь. Образец может быть получен от млекопитающего, более предпочтительно от человека. Предпочтительно, образец представляет собой образец *in vitro* от пациента.

В способе *in vivo* определенную часть тела или область тела можно привести в контакт с соединением по изобретению путем введения пациенту эффективного количества соединения по изобретению. Эффективное количество соединения по настоящему изобретению представляет собой количество, подходящее для обеспечения наличия или отсутствия агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных

ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в определенной части тела или области тела, с использованием выбранного аналитического метода.

Стадия обеспечения возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включает предоставление достаточного времени для связывания соединения по изобретению с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Количество времени, необходимое для связывания, будет зависеть от типа теста (например, *in vitro* или *in vivo*) и может быть определено специалистом в данной области с помощью обычных экспериментов. В способе *in vivo* количество времени будет зависеть от времени, необходимого для того, чтобы соединение достигло определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Количество времени не должно быть слишком большим, чтобы избежать вымывания и/или метаболизма соединения изобретения.

Способ детекции соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, конкретно не ограничен и зависит, среди прочего, от детектируемой метки, типа образца, конкретной части тела или области тела, а также от того, является ли способ способом *in vitro* или *in vivo*. Возможные способы детекции включают, но не ограничиваются ими, методику флуоресцентной визуализации или методику радионуклидной визуализации, такую как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ). Метод флуоресцентной визуализации и/или метод радионуклидной визуализации можно использовать для мониторинга и/или визуализации распределения соединения по изобретению в образце или организме. Система визуализации предназначена для получения изображения связанной детектируемой метки, такой как радиоизотопы, в частности, позитронным излучателям и гамма-излучателям, присутствующие в тестируемом образце, тестируемой конкретной части тела или тестируемом участке тела. Предпочтительно, соединение, связанное с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, обнаруживается с помощью устройства визуализации, такого как сканер ПЭТ или ОФЭКТ.

Количество соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, можно определить с помощью визуального или количественного анализа, например, с использованием изображений ПЭТ-сканирования.

В любом из вышеперечисленных способов стадии (a)-(c) и, если присутствует, необязательную стадию (d) можно повторять по меньшей мере один раз. Повторение стадий особенно полезно в способе сбора данных для прогнозирования, способе сбора данных для мониторинга развития заболевания, способе сбора данных для мониторинга

прогрессирования и способе сбора данных для прогнозирования реакции. В этих способах может быть целесообразным наблюдение за пациентом с течением времени и повторение вышеуказанных стадий по истечении определенного периода времени. Интервал времени перед повторением вышеупомянутых стадий может быть определен врачом в зависимости от тяжести заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, или синуклеинопатии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу визуализации заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающему стадии:

(а) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (II-F), (II-H)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

и

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу визуализации заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающему стадии:

(а) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (II-F), (II-H)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту; и

(b) визуализация головного мозга субъекта.

Мозг субъекта следует визуализировать, когда соединение связалось с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Соединение, связанное с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, затем можно визуализировать в головном мозге субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в ткани субъекта, включающему стадии:

(а) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (II-F), (II-H)), или его детектируемо меченого соединения,

стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту;

(b) обеспечение проникновения соединения в ткани субъекта; и

(c) получение изображения ткани субъекта с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ);

где ткань представляет собой ткань центральной нервной системы (ЦНС), ткань глаз или мозга, предпочтительно, где ткань представляет собой ткань мозга.

ПЭТ-визуализацию следует проводить, когда соединение проникло в ткань и соединение связалось с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу детекции неврологического заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающему стадии:

(a) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(c) измерение радиоактивного сигнала соединения, которое связывается с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

Радиоактивный сигнал, как упоминалось в настоящем документе, наблюдается, когда детектируемо меченое соединение по изобретению, которое включает по меньшей мере один радиоактивно меченый атом (например, ^3H , ^2H или ^{18}F), связывается с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу (например, способу *in vivo* или *in vitro*) детекции и/или количественного определения агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в ткани субъекта, включающему стадии:

(a) приведение в контакт ткани с соединением формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)) или его детектируемо меченым соединением, стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, у субъекта;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(с) детекция и/или количественное определение соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с использованием позитронно-эмиссионной томографии.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу диагностической визуализации головного мозга субъекта, включающему стадии:

(а) введение соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата субъекту; и

(b) получение изображения головного мозга субъекта с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

В способах по настоящему изобретению соединение формулы (I), или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, обычно вводят в детектируемом количестве, т.е. в количестве, которое может быть обнаружено устройством, используемым для детекции соединения в соответствующем способе. Количество конкретно не ограничено и будет зависеть от соединения формулы (I), типа детектируемой метки, чувствительности соответствующего аналитического способа и соответствующего устройства. Количество может быть выбрано соответствующим образом специалистом.

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Соединения по настоящему изобретению или детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, их фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, предпочтительно соединения формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)), также могут применяться в наборах для получения радиофармацевтических препаратов. Из-за радиоактивного распада, радиофармацевтические средства обычно получают непосредственно перед применением. Набор обычно включает предшественник соединения по настоящему изобретению или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и агент, который реагирует с предшественником для введения радиоактивной метки в соединение по настоящему изобретению или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват. Предшественник соединения по настоящему изобретению или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват может, например, представлять собой соединение, имеющее формулу (IV-F), (IV-H) или (IV-J). Агентом может быть агент, который вводит радиоактивную метку, такую как ^{18}F или ^3H .

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли,

гидраты или сольваты, могут применяться для лечения, профилактики или облегчения заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина.

Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, предпочтительно соединения формулы (I), подходят для лечения, профилактики или облегчения заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви. Заболевания, связанные с агрегатами альфа-синуклеина, обычно перечислены как синуклеинопатии (или α -синуклеинопатии). Соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, подходят для лечения, профилактики или облегчения заболеваний, нарушений или аномалий, включающих, но не ограниченных ими, болезнь Паркинсона (спорадическую, семейную с мутациями альфа-синуклеина, семейную с мутациями, отличными от альфа-синуклеина, чистую вегетативную недостаточность или дисфагию с тельцами Леви), носитель дубликации SNCA, деменцию с тельцами Леви ("чистая" деменция с тельцами Леви), болезнь Альцгеймера, спорадическую болезнь Альцгеймера, семейную болезнь Альцгеймера с мутациями APP, семейную болезнь Альцгеймера с мутациями PS-1, PS-2 или другими мутациями, семейную британскую деменцию, вариант болезни Альцгеймера с тельцами Леви и естественное старение при синдроме Дауна). Синуклеинопатии с нейрональными и глиальными агрегатами альфа-синуклеина включают множественную системную атрофию (MSA) (синдром Шая-Дрейджера, стриатонигральную дегенерацию и оливопонтocerebellарную атрофию). Другие заболевания, которые могут иметь альфа-синуклеин-иммунореактивные поражения, включают черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, таупатии (болезнь Пика, лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию и болезнь Ниманна-Пика тип C1), болезнь двигательных нейронов, боковой амиотрофический склероз (спорадический, семейный и комплекс Гуама ALS-деменцию), нейроаксональную дистрофию, нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге типа 1 (синдром Галлервордена-Спатца), прионные болезни, атаксию-телеангиэктазию, синдром Мейжа, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Гоше, а также другие лизосомные болезни накопления (включая синдром Куфора-Ракеба и синдром Санфилиппо) и расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (REM). (Jellinger, *Mov Disord* 2003, 18 Suppl. 6, S2-12; Galvin et al. *JAMA Neurology* 2001, 58 (2), 186-190; Kovari et al., *Acta Neuropathol.* 2007, 114(3), 295-8; Saito et al., *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004, 63(4), 323-328; McKee et al., *Brain*, 2013, 136(Pt 1), 43-64; Puschmann et al., *Parkinsonism Relat Disord* 2012, 18S1, S24-S27; Usenovic et al., *J Neurosci.* 2012, 32(12), 4240-4246; Winder-Rhodes et al., *Mov Disord.* 2012, 27(2), 312-315; Ferman et al., *J Int Neuropsychol Soc.* 2002, 8(7), 907-914). Предпочтительно, соединения по

настоящему изобретению подходят для лечения, профилактики или облегчения болезни Паркинсона (PD).

При фармацевтическом применении, соединение по настоящему изобретению, или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, предпочтительно вводят в фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению. «Фармацевтическая композиция» определена в настоящем изобретении как композиция, включающая одно или несколько соединений по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты в форме, подходящей для введения пациенту, например, млекопитающему, такому как человек, и которая подходит для лечения, облегчения или профилактики определенного конкретного заболевания, расстройства или аномалии в данном случае. Предпочтительно, фармацевтическая композиция также содержит физиологически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент. Доза соединения по настоящему изобретению, или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, варьируется в зависимости от точного вводимого соединения, массы тела пациента и других переменных, что очевидно врачу, специалисту в данной области.

Хотя соединения по настоящему изобретению или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты можно вводить отдельно, предпочтительно включать их в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Таким образом, в изобретении также представлена фармацевтическая композиция, которая включает терапевтически эффективное количество соединения формул (I) или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в смеси с, необязательно, по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, носителем, разбавителем или адъювантом.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1975). Фармацевтический эксципиент может быть выбран в соответствии с предполагаемым способом введения и стандартной фармацевтической практикой. Эксципиент должен быть приемлем в том, что не должен вредить реципиенту.

Фармацевтически полезные эксципиенты, которые могут использоваться в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению или их детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, могут включать, например, носители, наполнители, разбавители, растворители, такие как такие как одноатомные спирты, такие как этанол, изопропанол, и многоатомные спирты, такие как гликоли, и пищевые масла, такие как

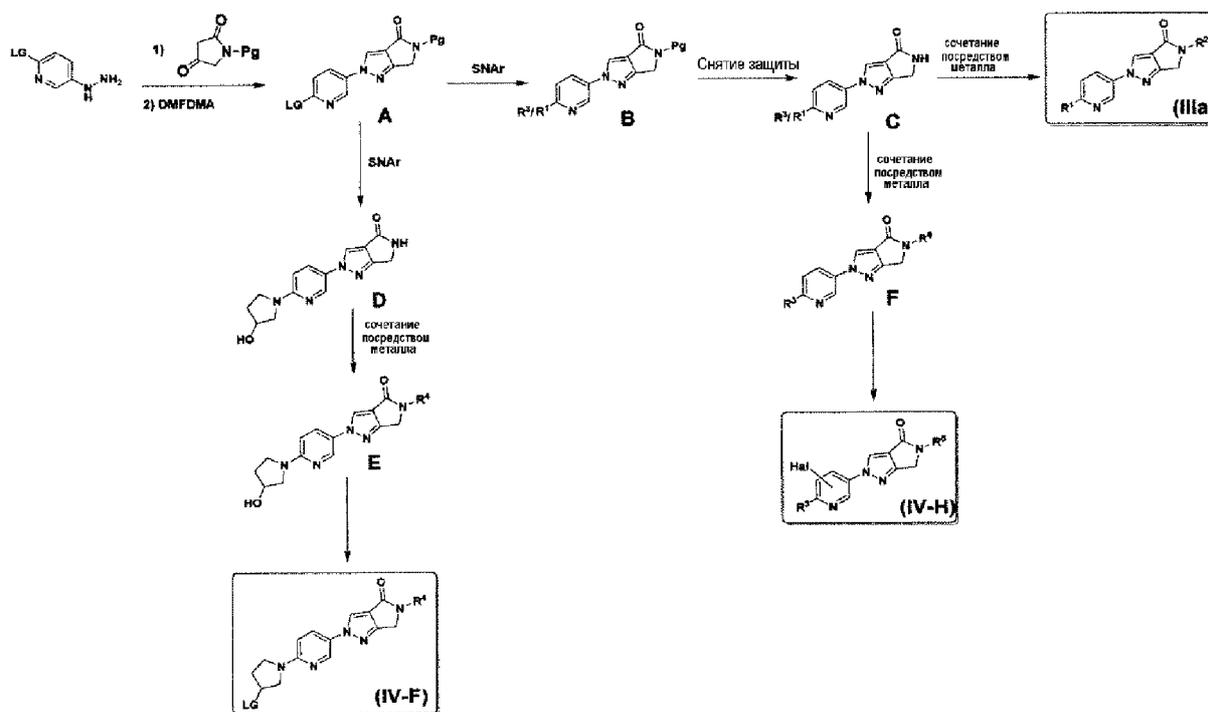
соевое масло, кокосовое масло, оливковое масло, сафлоровое масло, хлопковое масло, сложные масляные эфиры, такие как этилолеат, изопропилмиристант, связующие агенты, адъюванты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы, разрыхлители, глиданты, смазывающие агенты, буферные агенты, эмульгаторы, смачивающие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, красители, вкусовые добавки, покрытия, консерванты, антиоксиданты, эмульгаторы, модификаторы и улучшители доставки лекарства, такие как фосфат кальция, стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, декстроза, гидроксипропил- β -циклодекстрин, поливинилпирролидон, низкоплавкие воски и ионообменные смолы.

Соединения по настоящему изобретению, или их детектируемо меченые соединения, стереоизомеры, рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты и их предшественники могут быть синтезированы одним из общих способов, показанных на следующих схемах. Эти способы приведены только в иллюстративных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие.

Аббревиатура	Значение
DMFDMA	N, N-диметилформамид диметилацеталь
SNAr	нуклеофильное ароматическое замещение
CsF	фторид цезия
DMSO	диметилсульфоксид
NBS	N-бромсукцинимид
LG	уходящая группа
WFI	вода для инъекций
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
SPE	твердофазная экстракция

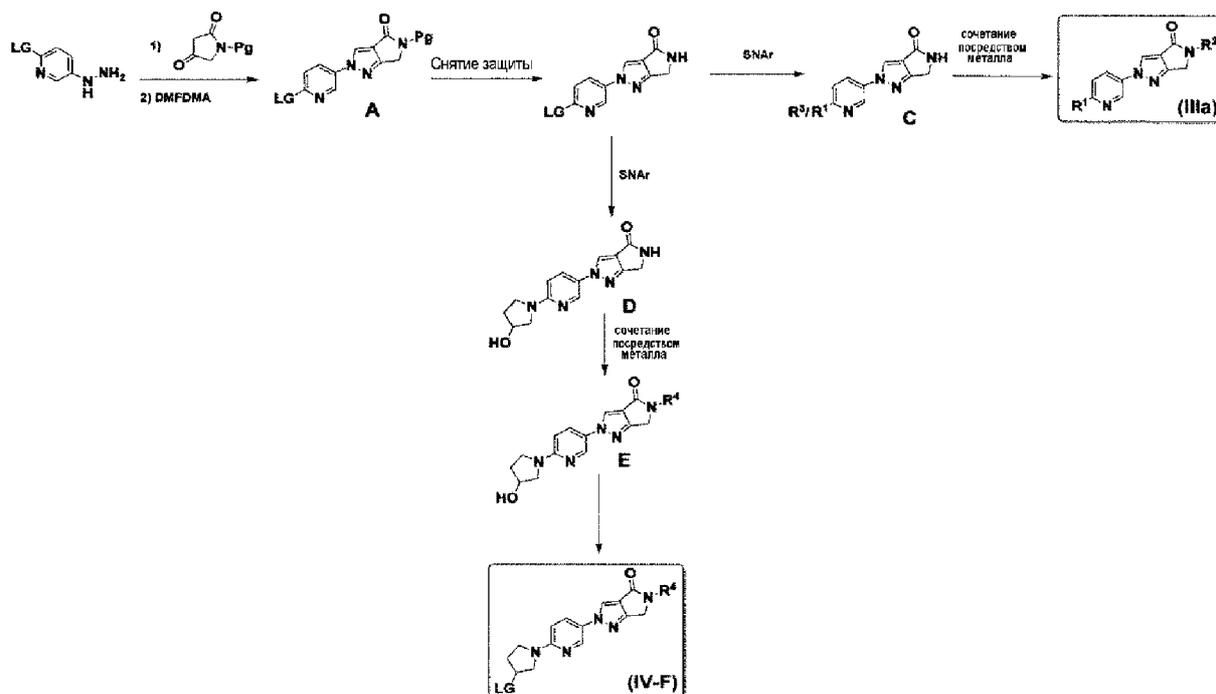
Общие схемы синтеза для получения соединений и предшественников по данному изобретению:

Схема 1



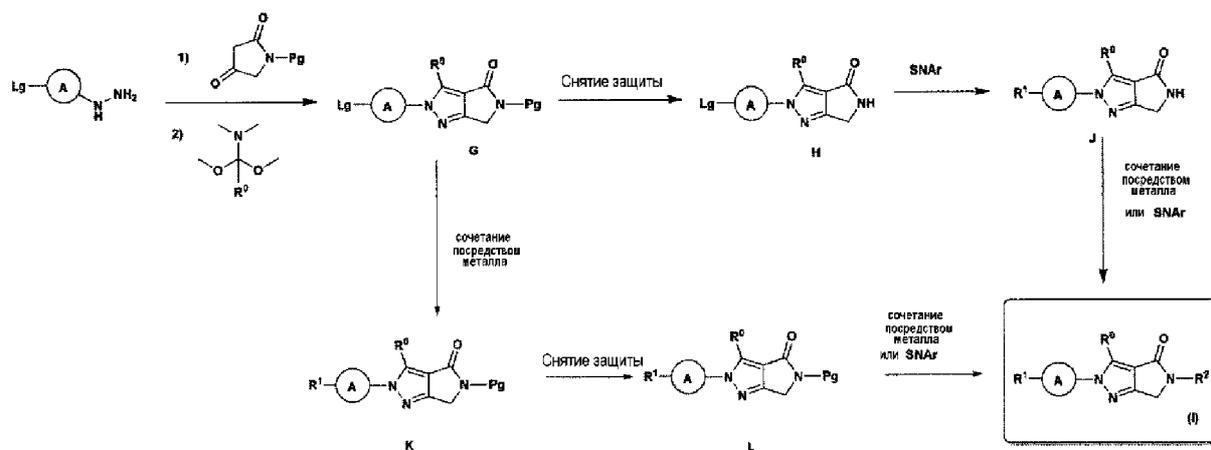
Коммерчески доступный гидразин можно конденсировать с соответствующим кетоном с получением соответствующего гидразона. Неочищенный гидразон можно подвергнуть кольцевой циклизации с использованием DMF/DMA с получением промежуточного соединения A. SNAr можно проводить с подходящим нуклеофилом в подходящем растворителе и основании с получением промежуточного соединения B. В качестве альтернативы можно применять термические условия без металлического катализатора. Снятие защиты в подходящих условиях позволяет получить промежуточное соединение C. Наконец, промежуточное соединение C можно дополнительно функционализировать с использованием катализируемого палладием амидирования или реакции Ульмана с получением соединений формулы (I) или ее подформул (например, (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III-F), (III-H)). В этом примере исходные вещества включают R^0 представляет собой H. Приведенная выше общая схема подходит для исходного вещества, где R^0 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

Схема 1А



Альтернативный подход (схема 1A) включает снятие защиты с промежуточного соединения A с последующей реакцией $SNAr$ с подходящим нуклеофилом, которую предпочтительно проводят в присутствии CsF в DMSO. Промежуточные соединения C и D могут быть дополнительно функционализированы, предпочтительно с использованием меди (I) (реакция Ульмана) в присутствии основания и растворителя с получением формулы (IIIa) и промежуточного соединения E. Наконец, LG можно ввести в промежуточное соединение E с получением формулы (IV-F). В этом примере исходные материалы включают R^0 представляет собой H. Приведенная выше общая схема подходит для исходного вещества, где R^0 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

Схема 1B



Общий подход изображен на схеме 1B с соблюдением тех же предпочтительных условий, которые описаны в общей схеме 1 или 1A

^{18}F -предшественник можно получить обработкой промежуточного соединения А гидроксипирролидином при нагревании в подходящем растворителе. Группа R^4 может быть введена путем катализируемого палладием амидирования или реакции Ульмана. Наконец, спиртовое промежуточное соединение Е может быть модифицировано в уходящую группу с использованием стандартных условий с получением соединения формулы (IV-F).

^3H -предшественник может быть получен введением соответствующей группы R^4 путем катализируемого палладием амидирования или реакции Ульмана в промежуточное соединение С. Наконец, галогенирование пиридина с использованием, например, NBS в подходящем растворителе может дать соединение формулы (IV-H).

Общий синтез ^{18}F -меченых соединений по настоящему изобретению

Соединения, имеющие формулу (I), меченые ^{18}F , могут быть получены взаимодействием соединения-предшественника, как описано ниже, с ^{18}F -фторирующим агентом так, чтобы LG соединения-предшественника замещалась ^{18}F .

Реагенты, растворители и условия, которые можно использовать для ^{18}F -фторирования, хорошо известны специалистам в данной области (L. Cai, S. Lu, V. Pike, Eur. J. Org. Chem 2008, 2853-2873; J. Fluorine Chem., 27 (1985):177-191; Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, pp.15-50). Предпочтительно, растворители, используемые при ^{18}F -фторировании, представляют собой DMF, DMSO, ацетонитрил, DMA или их смеси, предпочтительно растворитель представляет собой ацетонитрил или DMSO.

Можно использовать любой подходящий ^{18}F -фторирующий агент. Типичные примеры включают H^{18}F , щелочные или щелочноземельные ^{18}F -фториды (например, K^{18}F , Rb^{18}F , Cs^{18}F и Na^{18}F). Необязательно, ^{18}F -фторирующий агент может применяться в сочетании с хелатирующим агентом, таким как криптанд (например: 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан - Kryptofix®) или краун-эфир (например: 18-краун-6). Альтернативно, ^{18}F -фторирующим агентом может быть тетраалкиламмониевая соль ^{18}F или тетраалкилфосфониевая соль ^{18}F ; например, тетра(C_{1-6} алкил)аммониевая соль ^{18}F или тетра(C_{1-6} алкил)фосфониевая соль ^{18}F . Предпочтительно, ^{18}F -фторирующий агент представляет собой K^{18}F , H^{18}F , Cs^{18}F , Na^{18}F тетра(C_{1-6} алкил)аммониевую соль ^{18}F , kryptofix[222] ^{18}F или [^{18}F]фторид тетрабутиламмония.

Хотя реакция показана выше в отношении ^{18}F в качестве радиоактивной метки, другие радиоактивные метки могут быть введены в соответствии с аналогичными процедурами.

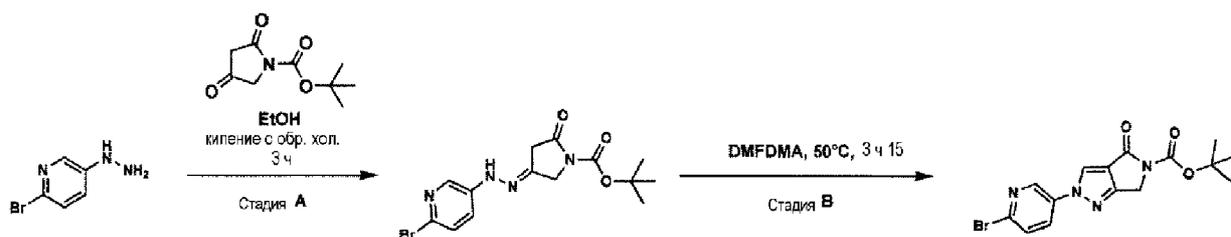
Изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые, однако, не следует рассматривать как ограничивающие.

ПРИМЕРЫ

Все реагенты и растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки. Спектр протонного (^1H) ЯМР записывали на

ЯМР спектрометре Bruker DRX-400 МГц или на ЯМР спектрометре Bruker AV-400 МГц в дейтерированных растворителях. Масс спектр (MS) записывали на масс-спектрометре Advion CMS или UPLC H-Class Plus с детектором Photodiode Array и масс-спектрометром Qda от Waters. Хроматографию проводили с использованием силикагеля (Fluka: силикагель 60, 0,063-0,2 мм) и подходящих растворителей, как указано в конкретных примерах. Флэш-очистку проводили с помощью системы флэш-очистки Biotage Isolera One с использованием картриджей HP-Sil или KP-NH SNAP (Biotage) и градиента растворителя, указанного в конкретных примерах. Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на пластинах с силикагелем с УФ-детектированием.

Препаративный пример 1



Стадия А:

Суспензию 2-бром-5-гидразинилпиридина (3,21 г, 17,07 ммоль) и трет-бутил 2,4-диоксопирролидин-1-карбоксилата (3,40 г, 17,07 ммоль) в этаноле (150 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов и отслеживали с помощью TLC. Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и разбавляли дихлорметаном и водой. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, колонка 50 г, 60-80% этилацетата в гептане) с получением (E)-трет-бутил 4-(2-(6-бромпиридин-3-ил)гидразоно)-2-оксопирролидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества (4,97 г, 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=9,22$ (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,11 (дд, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 1,45 (с, 9H). MS: 369,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$

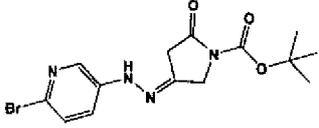
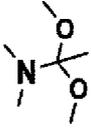
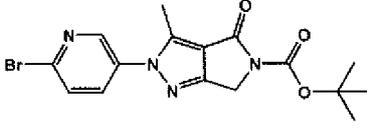
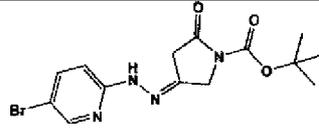
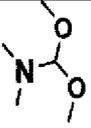
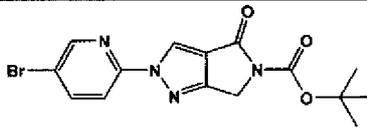
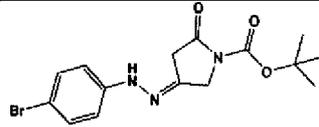
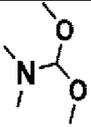
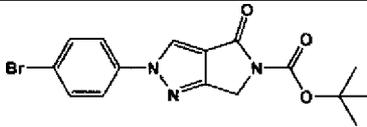
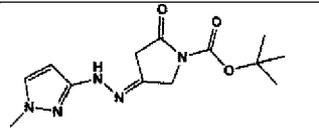
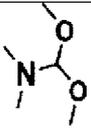
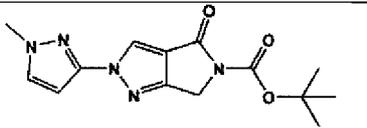
Стадия В:

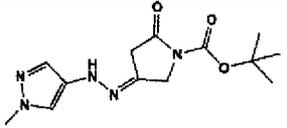
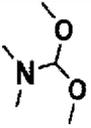
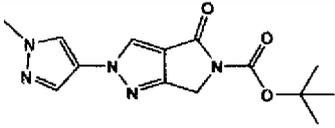
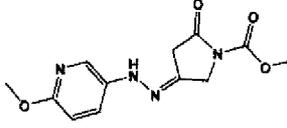
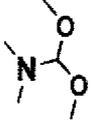
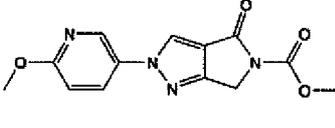
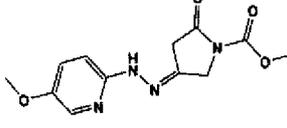
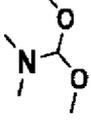
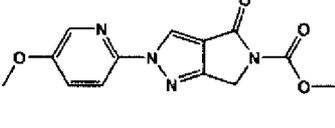
Соединение со стадии А (3,9 г, 10,56 ммоль) перемешивали в 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамине (80 мл) при 50°C в течение 3 ч 15 мин. Реакционную смесь концентрировали до ~10 мл и добавляли этанол. Твердое вещество отфильтровывали и промывали небольшими порциями этанола с получением трет-бутил 2-(6-бромпиридин-3-ил)-4-оксо-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-5(2H)-карбоксилата в виде светло-коричневого порошка (2,30 г, 57%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=9,20$ (с, 1H), 9,00 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 7,89 (д, 1H), 4,84 (с, 2H), 1,53 (с, 9H). MS: 324,83 $[\text{M}-\text{tBu}^+\text{H}]^+$

Препаративные примеры 1А - 1Н

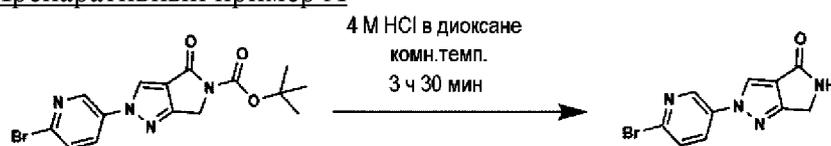
В соответствии с процедурой, описанной в препаративном примере 1, с использованием 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамина или N, N-диметилацетамида

диметилацетата и соответствующего гидразона получали следующие препаративные примеры.

гидразон	SM	Препаративный пример	1. ^1H -ЯМР 2. MH^+ (ESI)
		 1A	1. 23% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,70 (дд, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,90 (дд, 1H), 4,74 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,50 (с, 9H). 3. 393,0
		 1B	1. 41% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,68 (дд, 1H), 8,30 (дд, 1H), 7,93 (дд, 1H), 4,82 (с, 2H), 1,51 (с, 9H). 3. 381,2
		 1C	1. ND 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,13 (с, 1H), 7,92-7,82 (м, 2H), 7,82-7,69 (м, 2H), 4,80 (с, 2H), 1,51 (с, 9H). 3. 378,9
		 1D	1. ND 2. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68 (с, 1H), 7,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,49 (с, 9H). 3. 304,0

		 1E	1. ND 2. ND 3. 304,0
		 1F	1. ND 2. ND 3. 331,2
		 1G	1. 30% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,91 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,50 (с, 9H). 3. 331,2
		 1H	1. 54% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 4,82 (с, 2H), 1,51 (с, 9H). 3. 319,2

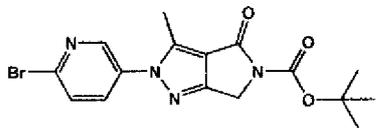
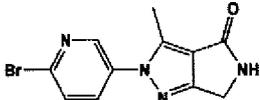
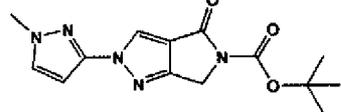
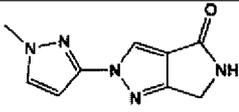
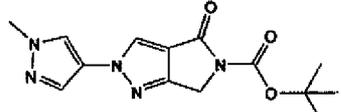
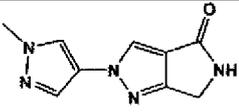
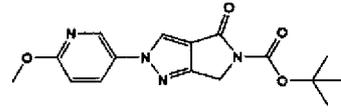
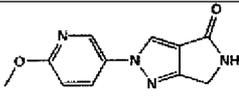
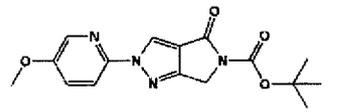
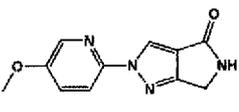
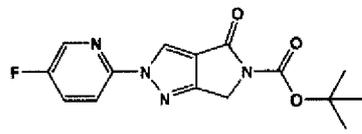
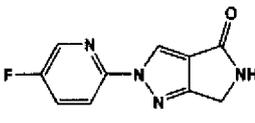
Препаративный пример А



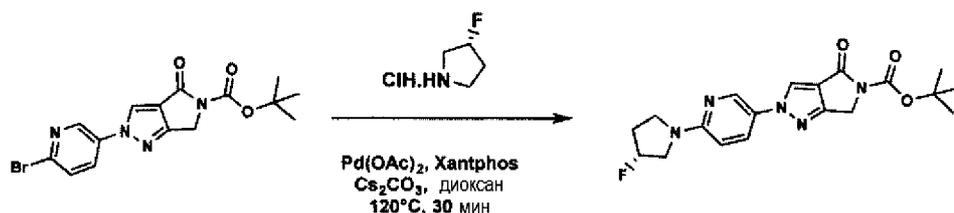
Препаративный пример 1 (1000 мг, 2,64 ммоль) перемешивали в 4 М НСl в диоксане (37 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч 45 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и твердое вещество растворяли в дихлорметане. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои фильтровали с получением 2-(6-бромпиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-4(2H)-она в виде бежевого твердого вещества. (682 мг, 93%). ¹H ЯМР (80 МГц, DMSO-d6) δ 8,96 (д, 2H), 8,37-8,14 (м, 2H), 7,83 (д, 1H), 4,39 (с, 2H). MS: 280,95 [M+H]⁺

Препаративные примеры А1 - А6

В соответствии с процедурой, описанной в препаративном примере А, получали следующие препаративные примеры.

SM	Препаративный пример	1. ^1H -ЯМР 2. MH^+ (ESI)
	 A1	1. 91% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,68 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,87 (д, 1H), 4,30 (д, 2H), 2,47 (с, 3H). 3. 295,11
	 A2	1. количественный 2. ND. 3. 204,0
	 A3	1. количественный 2. ND. 3. 204,2
	 A4	1. количественный 2. ND. 3. 231,0
	 A5	1. количественный 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,69 (с, 1H), 8,26-8,10 (м, 2H), 7,88 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,88 (с, 3H). 3. 231,0
	 A6	1. 98% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,69 (с, 1H), 8,26-8,10 (м, 2H), 7,88 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,88 (с, 3H). 3. 219,0

Препаративный пример 2



В колбе в атмосфере аргона смешивали ацетат палладия (II) (41,4 мг, 0,185 ммоль) и xantphos (320 мг, 0,554 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) и нагревали при 100°C в течение нескольких секунд на предварительно нагретом блоке с образованием комплекса Pd-xantphos . Добавляли (R)-3-фторпирролидин гидрохлорид (348 мг, 2,77 ммоль), карбонат цезия (1804 мг, 5,54 ммоль) и препаративный пример **1** (700 мг, 1,846 ммоль). Колбу дегазировали и трижды заполняли аргоном, и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и остаток растворяли в этилацетате и воде. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, колонка с силикагелем 25 г, 0-60% этилацетата в дихлорметане) с получением (R)-трет-бутил 2-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-5(2H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества (200,5 мг, 28%).

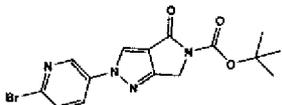
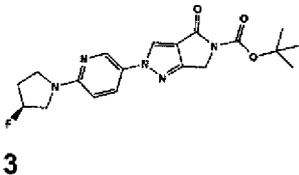
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,92 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,46 (д, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,86-3,57 (м, 2H), 3,54-3,44 (м, 2H), 2,36-2,12 (м, 2H), 1,53 (с, 9H).

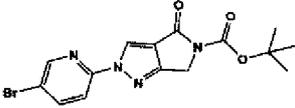
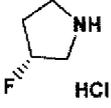
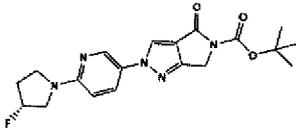
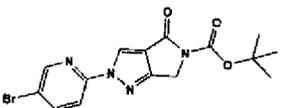
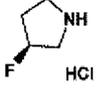
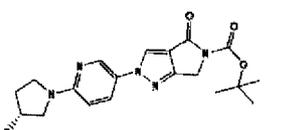
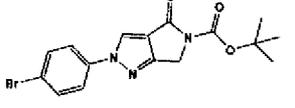
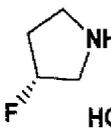
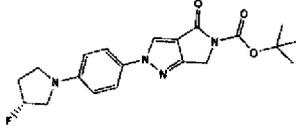
MS: 388,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

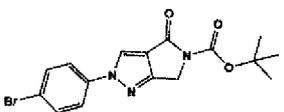
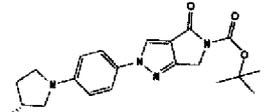
Препаративные примеры 3-3D

Следуя процедуре Pd-сочетания, как описано в препаративном примере 2, с использованием галогенированного исходного вещества и соответствующего амина, указанных в таблице 1а ниже, получали следующий препаративный пример.

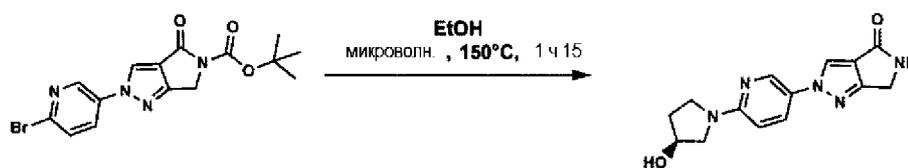
Таблица 1а:

Галогенированное исходное вещество	Амин	Препаративный пример	1. Выход 2. ^1H -ЯМР 3. MH^+ (ESI)
			1. 23% 2. ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d_6) δ =8,90 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,47 (д, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,04-3,39 (м, 4H), 2,46-1,88 (м, 2H), 1,52 (с, 9H). 3. 388,16

		 <p>3A</p>	<p>1. 24%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 5,62-5,39 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,77-3,47 (м, 3H), 3,43 (тд, 1H), 2,44-2,06 (м, 2H), 1,51 (с, 9H).</p> <p>3. 388,2</p>
		 <p>3B</p>	<p>1. 33%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 5,63-5,36 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,75-3,47 (м, 3H), 3,47-3,38 (м, 1H), 2,39-2,10 (м, 2H), 1,51 (с, 9H).</p> <p>3. [-tBu]332,5</p>
		 <p>3C</p>	<p>1. 31%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (с, 1H), 7,78-7,61 (м, 2H), 6,79-6,54 (м, 2H), 5,64-5,35 (м, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,70-3,37 (м, 4H), 2,34-2,10 (м, 2H), 1,51 (с, 9H).</p> <p>3. 387,2</p>

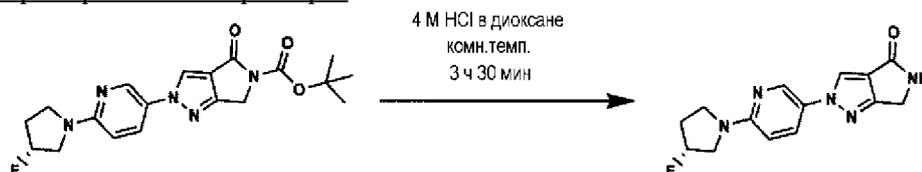
		 <p>3D</p>	<p>1. 42%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (с, 1H), 7,51 (д, 2H), 6,62 (д, 2H), 5,50-5,31 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,71-3,45 (м, 4H), 2,49-2,36 (м, 1H), 2,30-2,09 (м, 1H), 1,59 (с, 9H).</p> <p>3. 387,3</p>
---	---	--	---

Препаративный пример 4

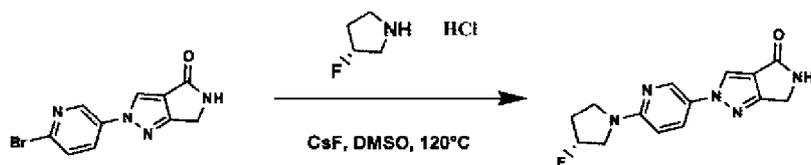


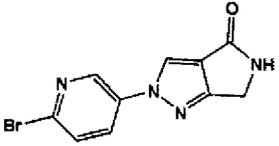
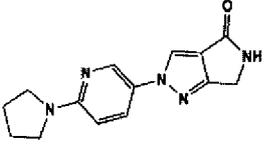
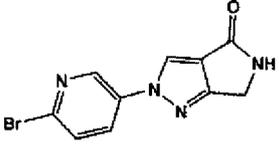
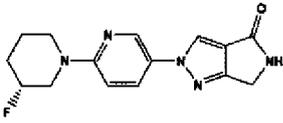
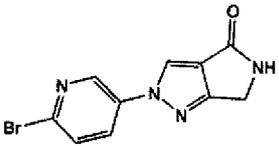
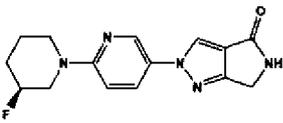
В сосуде для микроволновой обработки, смешивали препаративный пример 1 (250 мг, 0,659 ммоль) и (S)-пирролидин-3-ол (172 мг, 1,978 ммоль) в этаноле (10 мл). Сосуд подвергали воздействию излучения при 150°C в течение 30 минут в микроволновой печи. Снова добавляли (S)-пирролидин-3-ол (172 мг, 1,978 ммоль) и реакционную смесь еще раз подвергали воздействию излучения при 150°C в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали этанолом с получением (S)-2-(6-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-4(2H)-она в виде белого твердого вещества (83,5 мг, 44,4%). ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,34 (с, 3H), 3,69-3,37 (м, 4H), 2,24-1,80 (м, 2H). MS: 286,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

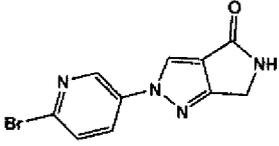
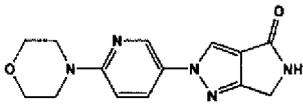
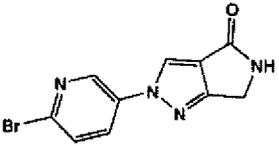
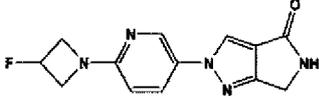
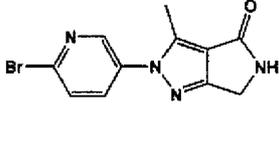
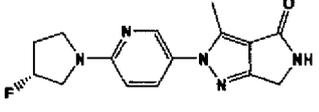
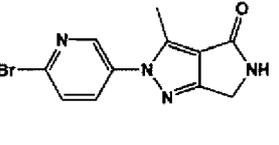
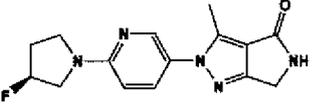
Препаративный пример 5

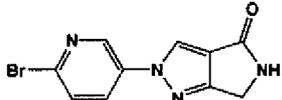
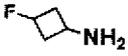
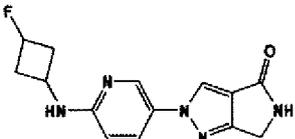
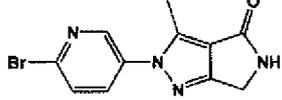
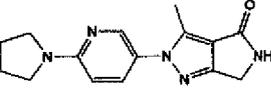
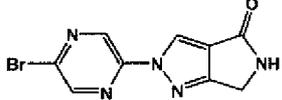
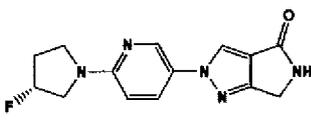
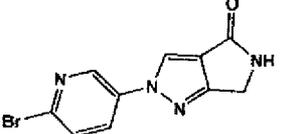
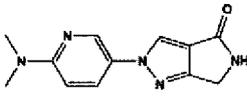


Препаративный пример 2 (160 мг, 0,413 ммоль) перемешивали в 4 M HCl в диоксане (10 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч 30. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и твердое вещество растворяли в дихлорметане. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением (R)-2-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-4(2H)-она в виде белого твердого вещества (101,5 мг, 86%). ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d_6) δ =8,62 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,92-3,37 (м, 4H), 2,45-1,78 (м, 2H). MS: 287,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Альтернативный препаративный пример 5

		 <p>4A</p>	<p>1. 69%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,91 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,34 (д, 2H), 3,49-3,39 (м, 4H), 2,04-1,91 (м, 4H).</p> <p>3. 270,19</p>
		 <p>4B</p>	<p>1. 47%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,01 (д, 1H), 4,92-4,66 (м, 1H), 4,34 (д, 2H), 3,90 (ддд, 1H), 3,82-3,65 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 2,02-1,72 (м, 3H), 1,61-1,47 (м, 1H).</p> <p>3. 302,2</p>
		 <p>4C</p>	<p>1. 74%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,11-6,94 (м, 1H), 4,93-4,64 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,90 (ддд, 1H), 3,84-3,63 (м, 2H), 3,50-3,35 (м, 1H), 2,06-1,68 (м, 3H), 1,63-1,44 (м, 1H).</p> <p>3. 302,2</p>

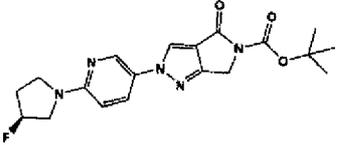
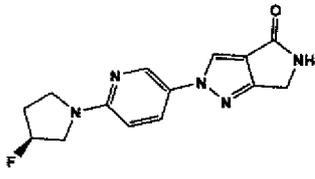
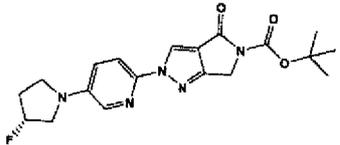
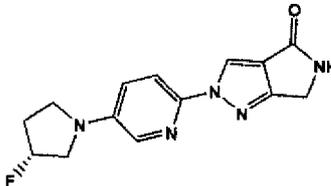
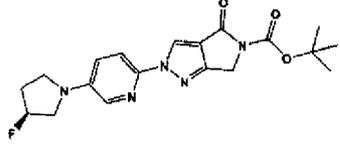
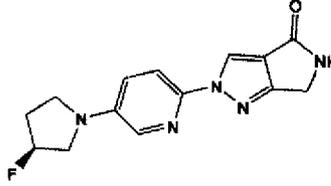
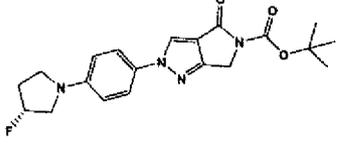
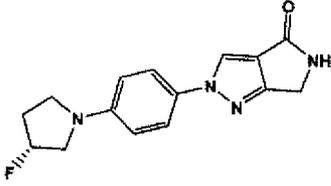
		 <p>4D</p>	<p>1. 58%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,71 (т, 4H), 3,50 (т, 4H).</p> <p>3. 286,2</p>
		 <p>4E</p>	<p>1. 52%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,96 (дд, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,64-5,33 (м, 1H), 4,49-4,17 (м, 5H), 4,14-3,91 (м, 2H).</p> <p>3. 274,3</p>
		 <p>4F</p>	<p>1. 76%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 5,61-5,35 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,88-3,57 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,41-2,10 (м, 5H).</p> <p>3. 302,3</p>
		 <p>4G</p>	<p>1. 60%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (дд, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 5,56-5,31 (м, 1H), 4,22 (д, 2H), 3,84-3,53 (м, 3H), 3,44 (тд, 1H), 2,37-2,03 (м, 5H).</p> <p>3. 302,2</p>

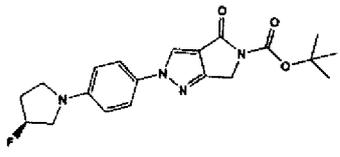
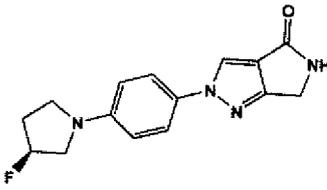
		 <p>4H</p>	<p>1. 23%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,55 (дд, 1H), 5,36-5,12 (м, 1H), 4,47-4,36 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 2,63-2,51 (м, 2H), 2,40-2,22 (м, 2H).</p> <p>3. 288,4</p>
		 <p>4I</p>	<p>1. 91%</p> <p>2. ND.</p> <p>3. 284,2</p>
		 <p>4J</p>	<p>1. 49%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 5,64-5,38 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,90-3,60 (м, 3H), 3,53 (тд, 1H), 2,40-2,10 (м, 2H).</p> <p>3. 289,2</p>
		 <p>4K</p>	<p>1. 91%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 1H), 8,56-8,51 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,34 (д, 2H), 3,07 (с, 6H).</p> <p>3. 244,3</p>

Препаративные примеры 6-6D

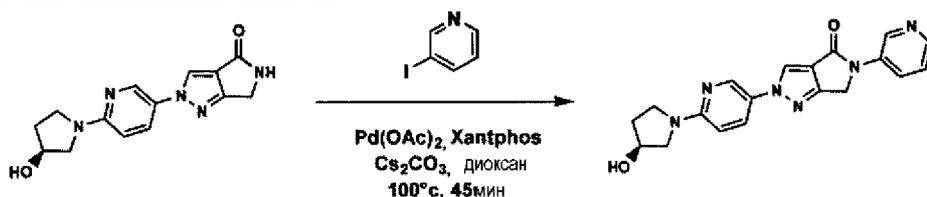
Следуя процедуре снятия защиты в препаративном примере 5, получали следующие препаративные примеры.

Таблица 2:

Исходное вещество	Препаративный пример	1. Выход 2. ^1H -ЯМР 3. MH^+ (ESI)
	 <p>6</p>	1. 96% 2. ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d ₆) δ =8,63 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,14-7,82 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,64 (д, 1H), 5,45 (д, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,99-3,39 (м, 4H), 2,21-1,39 (м, 2H). 3. 287,79
	 <p>6A</p>	1. 84% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-D ₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 5,58-5,41 (м, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,68-3,46 (м, 3H), 3,46-3,37 (м, 1H), 2,34-2,07 (м, 2H). 3. 288,2
	 <p>6B</p>	1. 72% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 5,62-5,39 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,76-3,39 (м, 4H), 2,35-2,06 (м, 2H). 3. 288,2
	 <p>6C</p>	1. 90% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF ₃ COOD) δ 8,71 (д, 1H), 8,20 (дд, 2H), 8,12 (дд, 2H), 6,03-5,78 (м, 1H), 5,08 (д, 2H), 4,80-4,52 (м, 2H), 4,52-4,32 (м, 2H), 3,13-2,76 (м, 2H). 3. 287,2

	 <p>6D</p>	<p>1. 94%</p> <p>2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 6,76-6,54 (м, 2H), 5,60-5,34 (м, 1H), 4,33 (д, 2H), 3,67-3,34 (м, 4H), 2,39-2,03 (м, 2H).</p> <p>3. 287,2</p>
---	--	--

Препаративный пример 7



В колбе в атмосфере аргона смешивали ацетат палладия (II) (13,14 мг, 0,059 ммоль) и xantphos (50,8 мг, 0,088 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл), дегазировали аргоном и нагревали при 100°C в течение нескольких секунд на предварительно нагретом блоке с образованием комплекса pd-xantphos. Затем добавляли препаративный пример 4 (83,5 мг, 0,293 ммоль), 3-йодпиридин (66,0 мг, 0,322 ммоль) и карбонат цезия (286 мг, 0,878 ммоль), смесь дегазировали аргоном и нагревали при 100°C в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат извлекали и выпаривали с получением продукта в виде желтого твердого вещества смолы (134,5 мг, 0,371 ммоль, количественный).

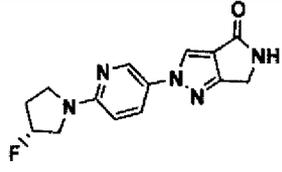
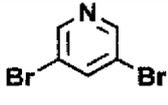
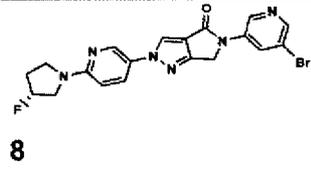
¹H ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ=9,04 (д, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,43-8,13 (м, 2H), 7,96 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 6,58 (д, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,99 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 3,64-3,40 (м, 4H), 2,17-1,75 (м, 2H). MS: 363,08 [M+H]⁺

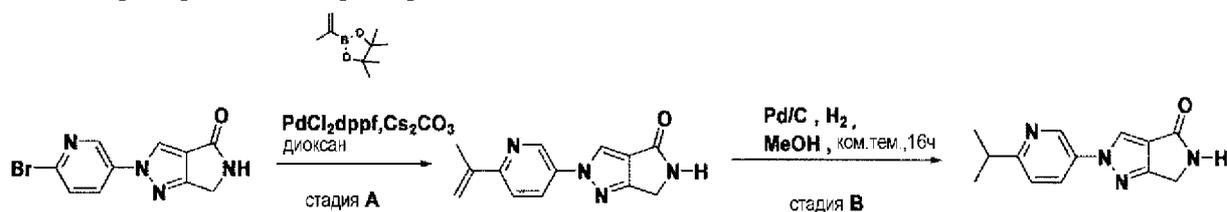
Препаративный пример 8

Следуя процедуре Pd-сочетания, как описано в препаративном примере 7, с использованием исходного вещества амида и соответствующего галогенированного гетероарила, указанных в таблице 3 ниже, получали следующий препаративный пример.

Таблица 3:

Амид	галогенированный гетероарил	Препаративный пример	1. Выход 2. ¹ H-ЯМР 3. МН ⁺ (ESI)

			1. 63% 2. ^1H ЯМР (80 МГц, CDCl_3) δ =8,78 (д, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (дд, 1H), 6,62 (д, 1H), 5,35 (д, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,97-3,56 (м, 3H), 2,67-2,28 (м, 2H). 3. 444,01
---	---	--	---

Препаративный пример 9Стадия А

В атмосфере аргона к раствору 2-(6-бромпиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(2H)-она (0,5 г, 1,79 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 4,4,5,5-тетрамил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,451 г, 2,7 ммоль), [(dppf)PdCl₂] (146 мг, 0,179 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,16 г, 3,58 ммоль) в H₂O (0,2 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, растворитель выпаривали в высоком вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и твердое вещество фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой и сушили с получением 0,450 г продукта. MS: 241,1 [M+H]⁺

Стадия В

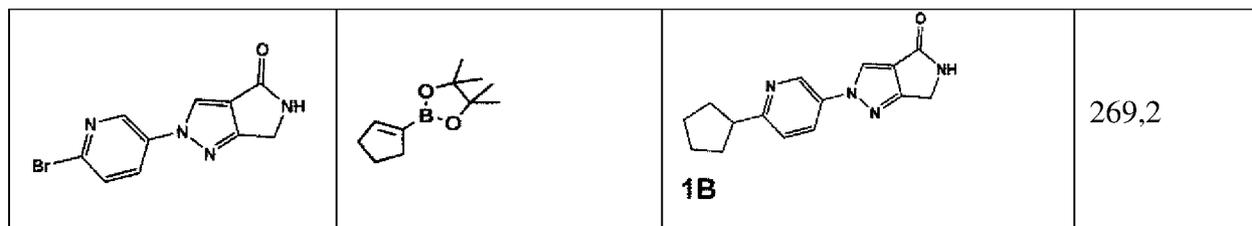
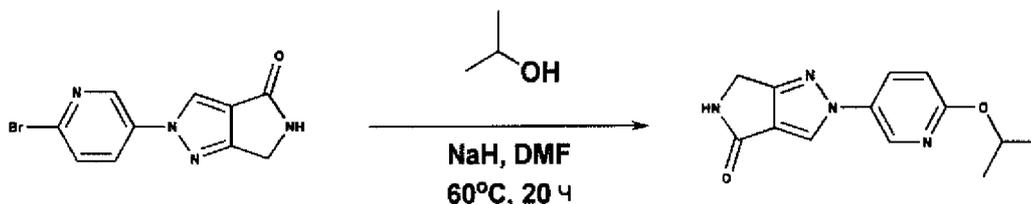
К раствору 2-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(2H)-она (1 г, 4,16 ммоль) в MeOH (75 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 5%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов под H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм). По завершении реакцию суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-(6-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(2H)-она (0,85 г). MS: 243,2 [M+H]⁺

Препаративный пример 10

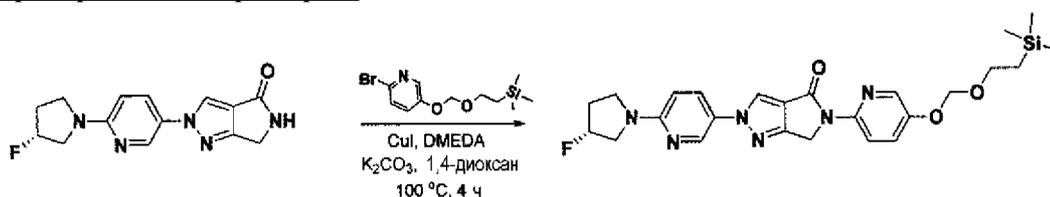
Следуя процедуре, описанной в альтернативном препаративном примере 9, с использованием соответствующего боронового эфира, указанного в таблице 3b ниже, получали следующий препаративный пример.

Таблица 3b:

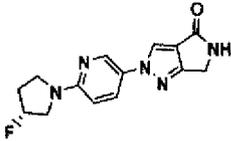
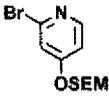
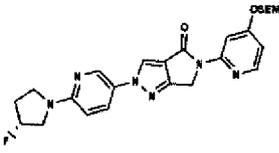
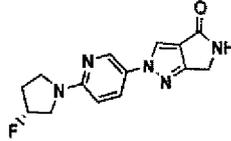
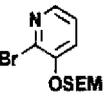
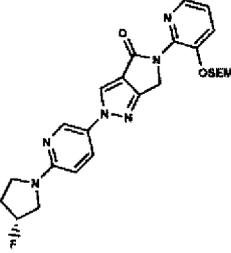
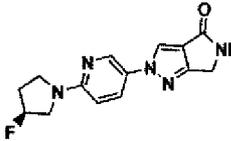
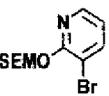
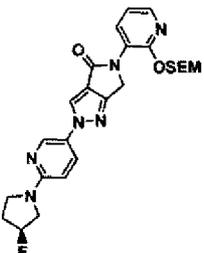
Галогенированное исходное вещество	Бороновый эфир	Препаративный пример	MH ⁺ (ESI)
------------------------------------	----------------	----------------------	-----------------------

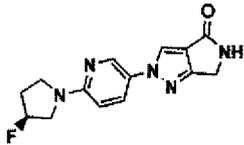
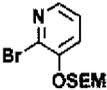
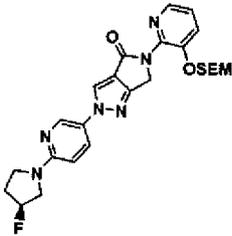
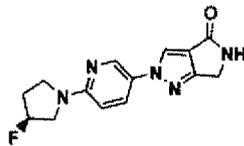
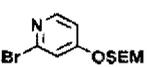
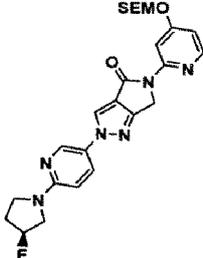
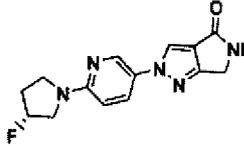
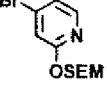
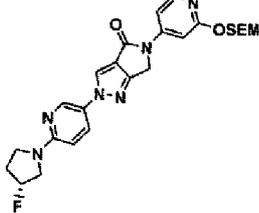
Препаративный пример 11

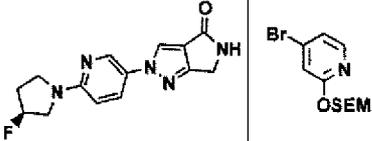
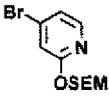
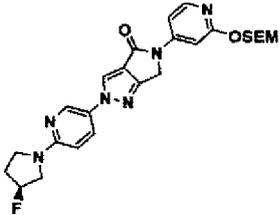
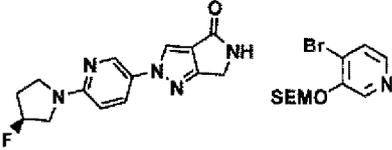
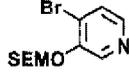
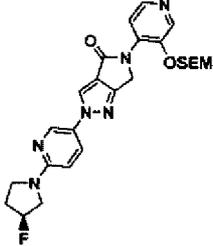
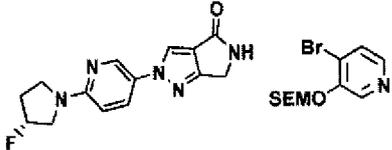
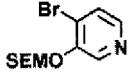
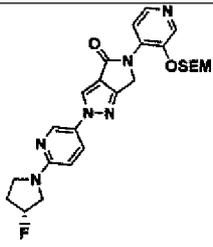
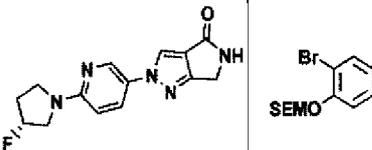
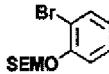
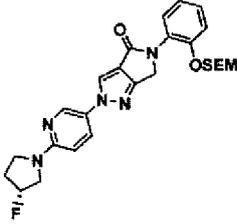
2-Пропанол (50 мкл, 0,7176 ммоль) в 0,4 мл DMF добавляли к суспензии гидроксида натрия (36 мг/60% в минеральном масле, 0,9 ммоль) в 2 мл DMF при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляют к перемешиваемому раствору 2-(6-бромпиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(2H)-она (100 мг, 0,358 ммоль) в 2 мл DMF при 60°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 20 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и этилацетат и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(6-изопропокси-пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(2H)-она (0,16 г, 35%): MS: 259,2 [M+H]⁺

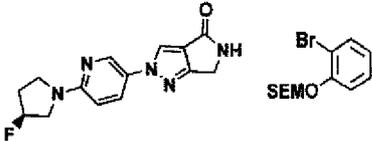
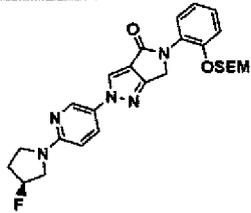
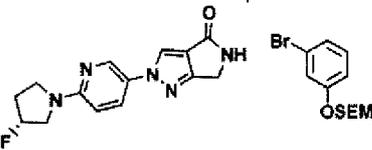
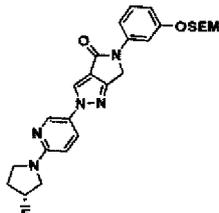
Препаративный пример 12

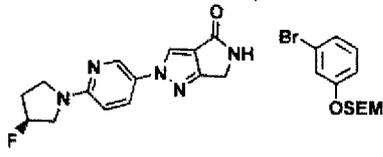
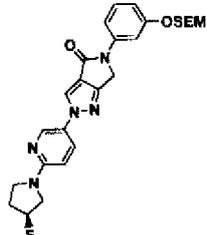
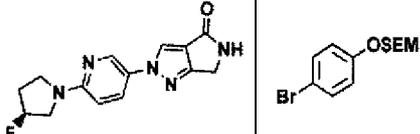
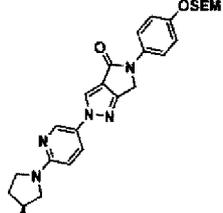
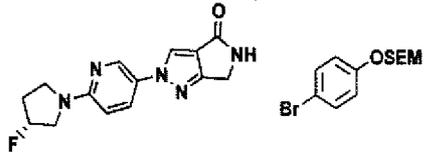
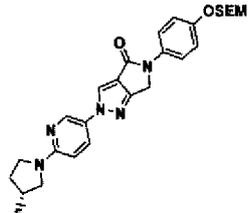
В герметичную пробирку в атмосфере азота загружали (R)-2-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(2H)-он (120 мг, 0,417 ммоль), 2-бром-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пиридин (253 мг, 0,835 ммоль), медь(I)-йодид (16 мг, 0,0835 ммоль) и карбонат калия (115 мг, 0,835 ммоль) и систему продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (6 мл) и N, N'-диметилэтилендиамин (0,017 мл, 0,167 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 10 мл воды, и экстрагировали DCM/MeOH (9:1, 50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над NaSO₄ (5 г), фильтровали и концентрировали с получением 80 мг бледно-желтого неочищенного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле (100-200 меш) с использованием градиента дихлорметан/метанол (100/0 -> 98/2) с получением целевого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (50 мг, 23% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (с,

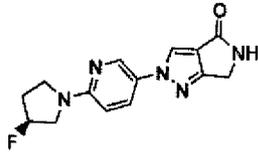
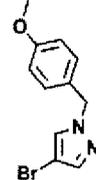
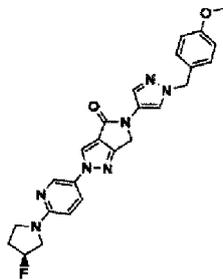
		 <p>16</p>	<p>1. 35%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,81 (с, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 8,16 (дд, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,15 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,55-5,39 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,88-3,58 (м, 5H), 3,48 (тд, 1H), 2,36-2,10 (м, 2H), 0,97-0,75 (м, 2H), -0,09 (с, 9H),</p> <p>3. 511,2</p>
		 <p>17</p>	<p>1. 32%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,80 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,39 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,56-5,38 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 3,86-3,58 (м, 5H), 3,48 (тд, 1H), 2,35-2,08 (м, 2H), 0,95-0,79 (м, 2H), -0,07 (с, 9H),</p> <p>3. 511,4</p>
		 <p>18</p>	<p>1. 37%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,82 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,15 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,56-5,33 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,86-3,54 (м, 5H), 3,48 (тд, 1H), 2,36-2,11 (м, 2H), 0,91-0,75</p>

			(м, 2H), -0,10 (с, 9H), 3. 511,1
		 19	1. 37% 2. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,98 (с, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,19 (дд, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,57 (дд, 1H), 5,85 (д, 1H), 4,75-4,56 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,06-2,76 (м, 5H), 2,66 (тд, 1H), 1,53-1,30 (м, 2H), 0,09 - -0,04 (м, 2H), -0,89 (с, 9H), 3. 511,4
		 20	1. 56% 2. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,57-5,41 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 3,87-3,57 (м, 5H), 3,57-3,42 (м, 1H), 2,36-2,09 (м, 2H), 0,91 (т, 2H), -0,02 (с, 9H), 3. 511,4
		 21	1. 37% 2. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,86 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 5,53-5,32 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,84-3,49

			(м, 5H), 3,49-3,34 (м, 1H), 2,30-2,04 (м, 2H), 0,87-0,80 (м, 2H), -0,06 (с, 9H), 3. 511,3
		 22	1. 25% 2. ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,86 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 5,50-5,34 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,75-3,50 (м, 5H), 3,48-3,39 (м, 1H), 2,31-2,04 (м, 2H), 0,89-0,81 (м, 2H), -0,06 (с, 9H), 3. 511,4
		 23	1. 39% 2. ND 3. 511,4
		 24	1. 28% 2. ND 3. 511,4
		 25	1. 28% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,78 (с, 1H), 8,58 (дд, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,33 (ддд, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,07 (тд, 1H), 6,68 (с, 1H),

			5,58-5,37 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,85-3,57 (м, 5H), 3,48 (тд, 1H), 2,37-2,04 (м, 2H), 0,90-0,77 (м, 2H), -0,08 (с, 9H), 3. 510,4
		 <p>26</p>	1. 46% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,78 (с, 1H), 8,58 (дд, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,33 (ддд, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,07 (тд, 1H), 6,74-6,61 (м, 1H), 5,60-5,34 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,86-3,55 (м, 5H), 3,48 (тд, 1H), 2,38-2,08 (м, 2H), 0,90-0,79 (м, 2H), -0,08 (с, 9H), 3. 510,3
		 <p>27</p>	1. 28% 2. ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,82 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,04-7,94 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,90-6,73 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,57-5,32 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,87-3,54 (м, 5H), 3,54-3,42 (м, 1H), 2,37-2,08 (м, 2H), 0,91 (т, 2H), -0,01 (д, 10H), 3. 510,3

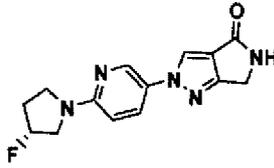
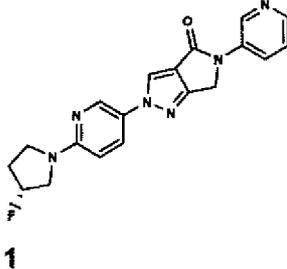
	 <p>28</p>	<p>1. 46%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,82 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,40 (ддд, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,82 (ддд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 5,59-5,37 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,86-3,57 (м, 5H), 3,47 (тд, 1H), 2,36-2,11 (м, 2H), 0,96-0,86 (м, 2H), -0,01 (с, 9H),</p> <p>3. 510,3</p>
	 <p>29</p>	<p>1. 47%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,79 (с, 1H), 8,63-8,57 (м, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,66 (д, 1H), 5,57-5,34 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,85-3,54 (м, 5H), 3,47 (тд, 1H), 2,37-2,05 (м, 2H), 0,96-0,86 (м, 2H), -0,01 (с, 9H),</p> <p>3. 510,5</p>
	 <p>30</p>	<p>1. 18%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,79 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,59-5,31 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,86-3,56 (м, 5H), 3,48 (тд, 1H), 2,34-2,10 (м, 2H), 0,95-0,86 (м, 2H), -</p>

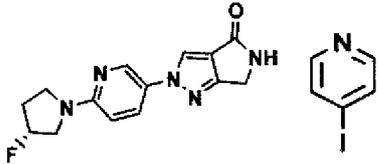
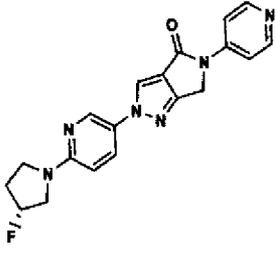
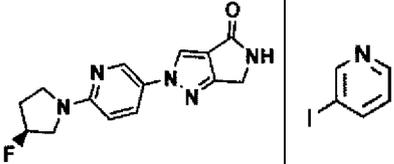
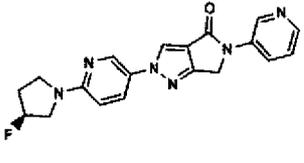
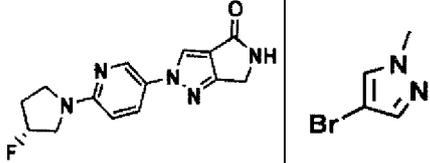
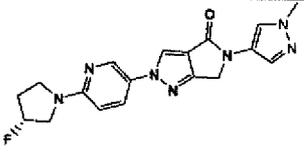
			0,01 (с, 9H), 3. 510,3
		 31	1. 53% 2. ¹ H-ЯМР (80 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,25 (д, 2H), 6,90 (д, 2H), 6,65 (д, 1H), 5,89-5,02 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 3,96-3,48 (м, 7H), 2,26-1,55 (м, 2H), 3. 474,2

Примеры 1-4

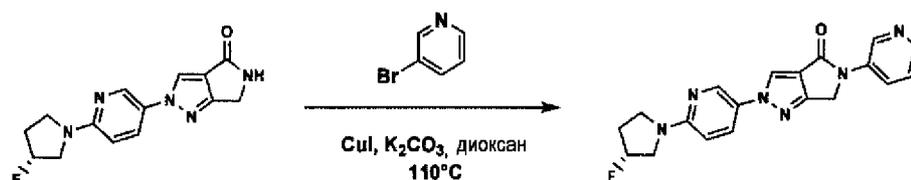
Следуя процедуре Pd-сочетания, как описано в препаративном примере 7, с использованием исходного вещества амида и соответствующего галогенированного гетероарила, указанных в таблице 4 ниже, получали следующие соединения.

Таблица 4:

Амид	галогенированный гетероарил	Соединение примера	1. Выход 2. ¹ H-ЯМР 3. MH ⁺ (ESI)
		 1	1. 26% 2. ¹ H ЯМР (80 МГц, DMSO-d ₆) δ=9,03 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,43-8,16 (м, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,85-3,39 (м, 4H), 2,28-1,85 (м, 2H). 3. 365,06

		 <p>2</p>	<p>1. 52%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,91 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,52 (дд, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,85 (дд, 2H), 6,68 (д, 1H), 5,48 (д, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,85-3,41 (м, 4H), 2,35-2,14 (м, 2H).</p> <p>3. 365,12</p>
		 <p>3</p>	<p>1. 17%</p> <p>2. ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ=9,04 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,42-8,17 (м, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,45 (кв, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,09 (д, 3H), 3,99-3,37 (м, 4H), 2,38-1,57 (м, 2H).</p> <p>3. 365,13</p>
		 <p>4</p>	<p>1. 18%</p> <p>2. ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ=8,76 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 5,46 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,99-3,40 (м, 7H), 2,29-1,62 (м, 2H).</p> <p>3. 367,80</p>

Альтернативный пример 1



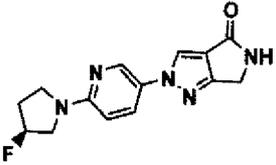
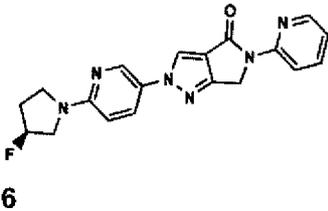
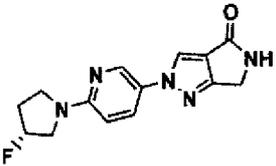
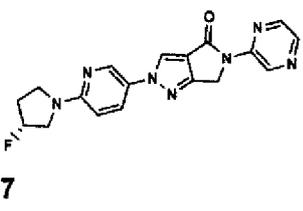
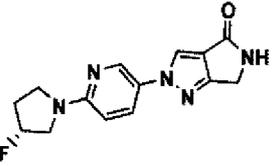
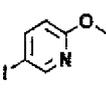
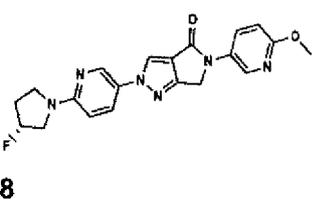
В колбе в атмосфере аргона смешивали препаративный пример 5 (285 мг, 0,992 ммоль), 3-бромпиридин (0,191 мл, 1,984 ммоль), карбонат калия (274 мг, 1,984 ммоль) и иодид меди(I) (37,8 мг, 0,198 ммоль) и систему продували аргоном. Добавляли диоксан (12 мл) и N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (0,042 мл, 0,397 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и растворяли в 20 мл воды. Добавляли водный раствор аммиака (16,30 мл, 114 ммоль), пока раствор не стал щелочным (pH 12). Водный слой дважды экстрагировали раствором DCM/MeOH (9:1). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Твердое вещество суспендировали в DCM и перемешивали при 40°C в течение 15 минут. Смесь охлаждали и фильтровали с получением продукта в виде белого твердого вещества (234,3 мг, 65%). ¹H ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,42-8,15 (м, 2H), 8,01 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,41 (д, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,00-3,37 (м, 4H), 2,28-1,48 (м, 2H). MS: 365,12 [M+H]⁺

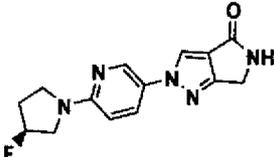
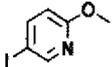
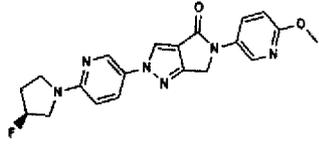
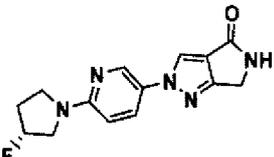
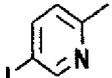
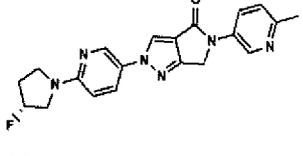
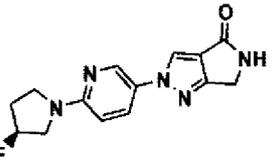
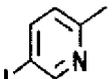
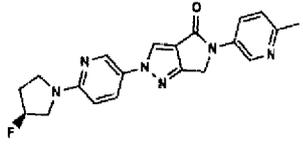
Примеры 5-138

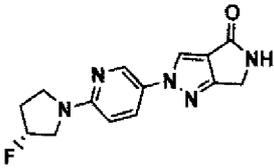
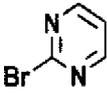
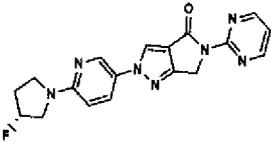
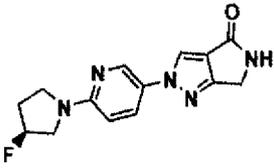
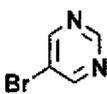
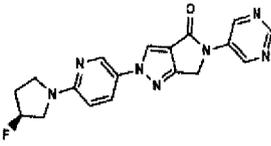
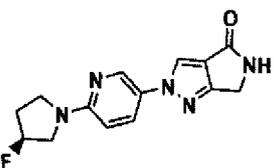
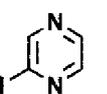
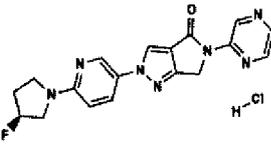
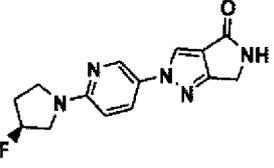
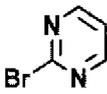
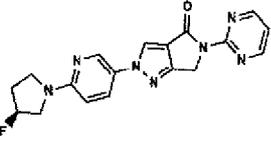
Следуя процедурам, описанным в препаративном примере 7, альтернативном примере 1, или с использованием исходного вещества амида и соответствующего галогенированного гетероарила, указанных в таблице 4а ниже, получали следующие примеры. В качестве альтернативы могут применяться условия Pd₂(dba)₃, BINAP и Cs₂CO₃.

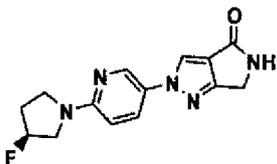
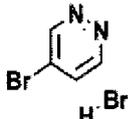
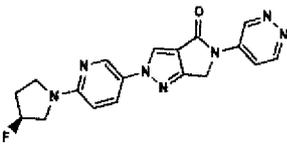
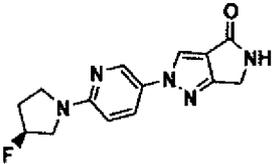
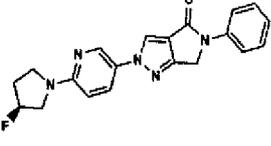
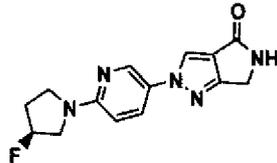
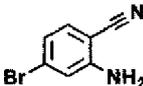
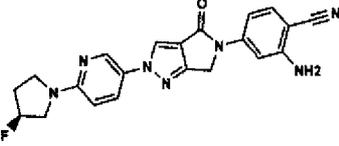
Таблица 4а:

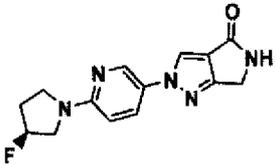
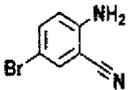
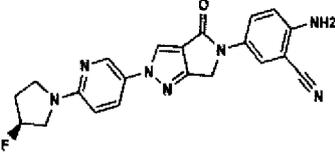
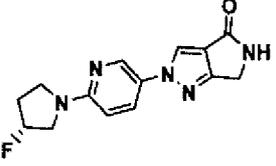
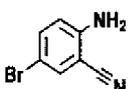
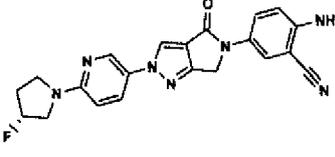
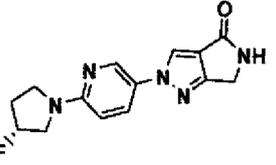
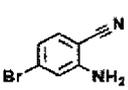
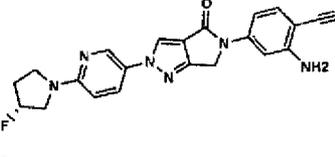
Амид	галогенированный гетероарил	Соединение примера	1. Выход 2. ¹ H-ЯМР 3. MH ⁺ (ESI)
			1. 26% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,43 (дд, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,85 (т, 1H), 7,25-7,06 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,47 (д, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,86-3,53 (м, 3H),

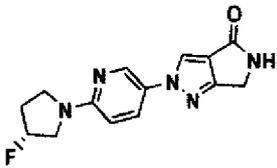
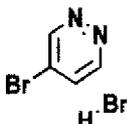
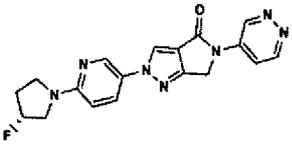
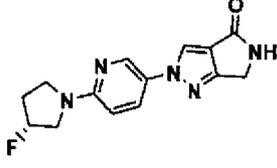
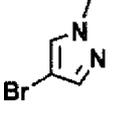
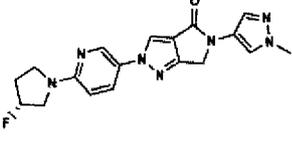
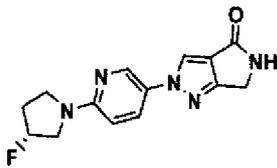
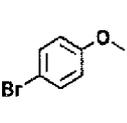
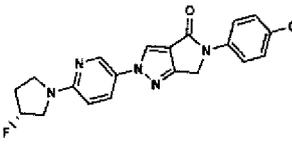
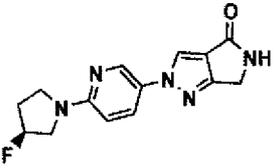
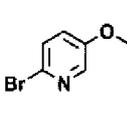
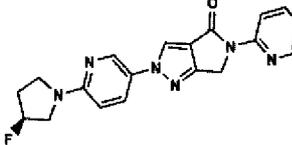
			3,53-3,41 (м, 1H), 2,35-2,12 (м, 2H). 3. 365,2
		 6	1. 14% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,89 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,47-8,39 (м, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,15 (ддд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,47 (д, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,83-3,56 (м, 3H), 3,52-3,42 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 2H). 3. 365,2
		 7	1. 19% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,69 (д, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,03 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,55-5,38 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,83-3,58 (м, 3H), 3,53-3,46 (м, 1H), 2,32-2,10 (м, 2H). 3. 366,2
		 8	1. 51% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,82 (с, 1H), 8,61-8,57 (м, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,18 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,54-5,40 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,83-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,35-2,09 (м,

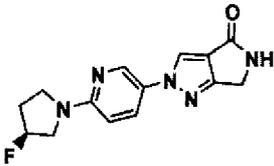
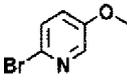
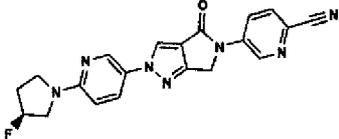
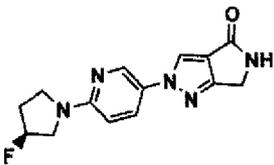
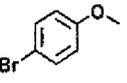
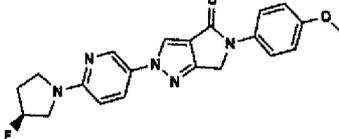
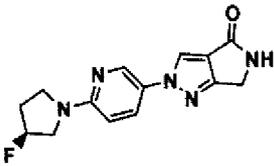
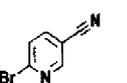
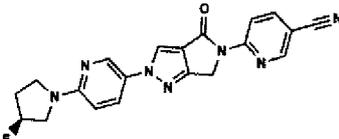
			2H). 3. 395,2
		 9	1. 36% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,18 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,54-5,36 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,83-3,57 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,32-2,12 (м, 2H). 3. 395,3
		 10	1. 16% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,55-5,38 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,82-3,57 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,37-2,11 (м, 2H). 3. 379,2
		 11	1. 47% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,62-8,58 (м, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,54-5,38 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,87-3,58 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,38-2,11 (м, 2H). 3. 379,2

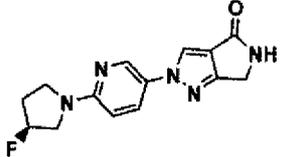
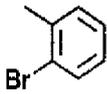
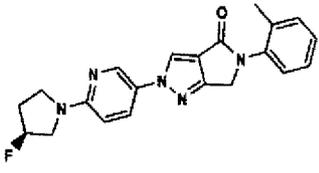
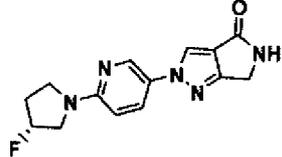
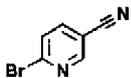
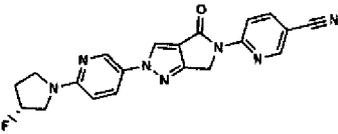
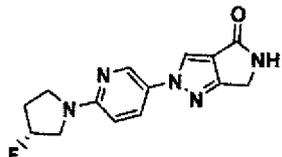
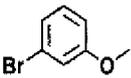
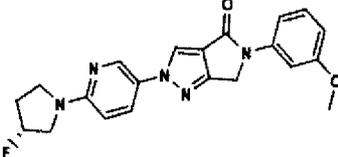
		 <p>15</p>	<p>1. 26%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,75 (д, 2H), 8,60 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,24 (т, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,32 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,88-3,54 (м, 3H), 3,54-3,38 (м, 1H), 2,39-2,05 (м, 2H).</p> <p>3. 366,2</p>
		 <p>16</p>	<p>1. 9%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,30 (с, 2H), 8,96 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,65-5,36 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,88-3,57 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,40-2,08 (м, 2H).</p> <p>3. 366,2</p>
		 <p>17</p>	<p>1. 29%</p> <p>2. ^1H (80 МГц, DMSO-d₆) δ 9,69 (д, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,18-7,91 (м, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,90-5,03 (м, 3H), 3,98-3,55 (м, 4H), 2,22-1,76 (м, 2H).</p> <p>3. 366,1</p>
		 <p>18</p>	<p>1. 26%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,75 (д, 2H), 8,60 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,24 (т, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,36 (м,</p>

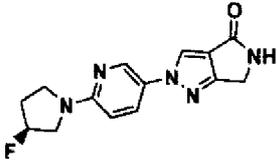
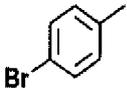
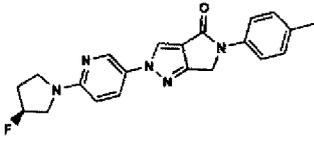
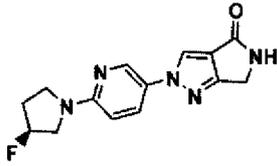
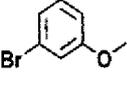
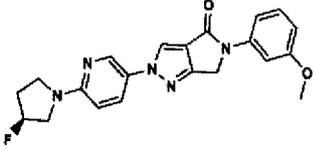
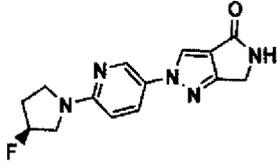
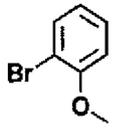
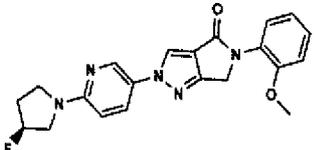
			1H), 5,09 (с, 2H), 3,88-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,35-2,10 (м, 2H). 3. 366,2
		 19	1. 10% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,76 (дд, 1H), 9,10 (дд, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,03 (ддд, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,61-5,37 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,94-3,56 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,39-2,05 (м, 2H). 3. 366,2
		 20	1. 29% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,82 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,91-7,77 (м, 2H), 7,51-7,34 (м, 2H), 7,25-7,09 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,37 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,88-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,39-2,10 (м, 2H). 3. 364,2
		 21	1. 28% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,04 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,67-6,54 (м, 2H), 6,24 (дд, 1H), 5,84 (д, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,78-4,53 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,06-2,72 (м, 3H), 2,72-2,59 (м, 1H), 1,56-1,25 (м, 2H).

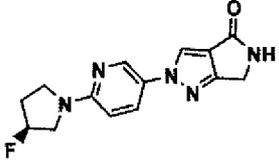
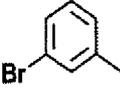
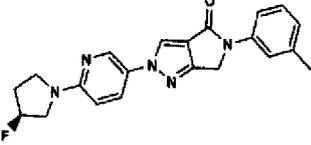
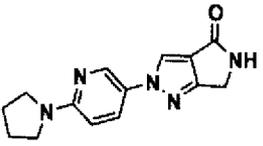
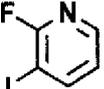
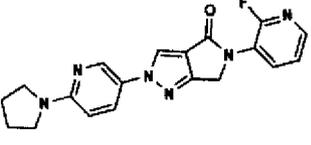
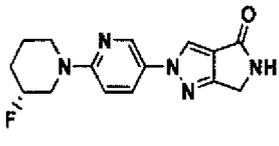
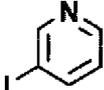
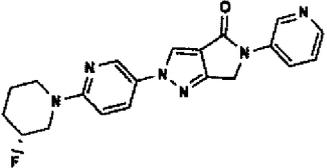
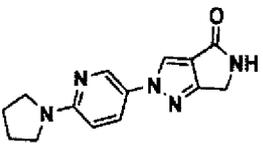
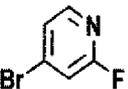
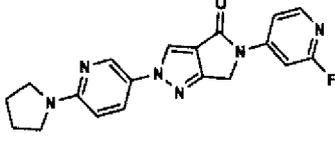
		 <p>22</p>	<p>3. 404,2</p> <p>1. 17%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,75 (д, 2H), 6,99-6,79 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,16-5,93 (м, 2H), 5,61-5,31 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,87-3,55 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,38-2,09 (м, 2H).</p> <p>3. 404,3</p>
		 <p>23</p>	<p>1. 17%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,75 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,01 (с, 2H), 5,64-5,35 (м, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,88-3,55 (м, 3H), 3,47 (кв, 1H), 2,39-2,07 (м, 2H).</p> <p>3. 404,3</p>
		 <p>24</p>	<p>1. 17%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,53-7,33 (м, 2H), 7,06 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,61-5,35 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,83-3,54 (м, 3H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,38-2,07 (м, 2H).</p> <p>3. 404,3</p>

		 <p>25</p>	<p>1. 15%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,76 (дд, 1H), 9,11 (дд, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,18-7,92 (м, 2H), 6,68 (д, 1H), 5,62-5,34 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,90-3,55 (м, 3H), 3,55-3,40 (м, 1H), 2,37-2,07 (м, 2H).</p> <p>3. 366,2</p>
		 <p>26</p>	<p>1. 58%</p> <p>2. ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,11-7,88 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,47 (д, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,71 (м, 7H), 2,20-1,94 (м, 2H).</p> <p>3. 368,1</p>
		 <p>27</p>	<p>1. 36%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,65-8,51 (м, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,77-7,62 (м, 2H), 7,13-6,91 (м, 2H), 6,66 (д, 1H), 5,60-5,36 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,84-3,58 (м, 6H), 3,47 (тд, 1H), 2,35-2,12 (м, 2H).</p> <p>3. 394,2</p>
		 <p>28</p>	<p>1. 9%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H),</p>

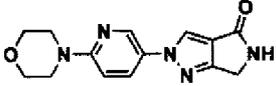
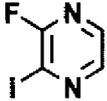
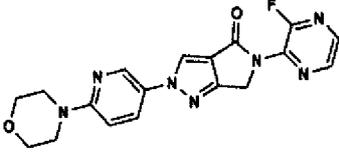
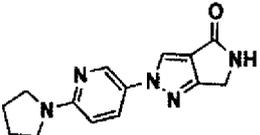
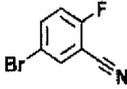
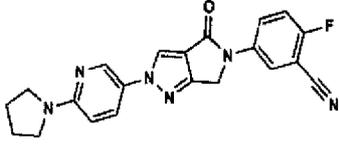
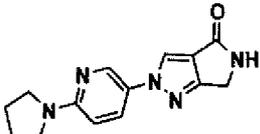
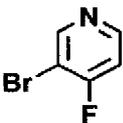
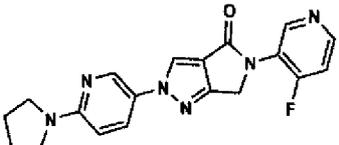
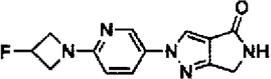
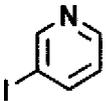
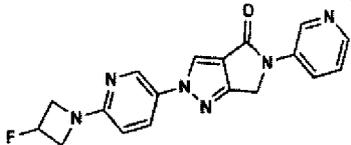
			7,52 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,56-5,38 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,82-3,56 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,35-2,11 (м, 2H). 3. 395,5
		 <p>29</p>	<p>1. 18%</p> <p>2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 5,85 (д, 1H), 4,75-4,54 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,07-2,75 (м, 3H), 2,66 (тд, 1H), 1,54-1,30 (м, 2H).</p> <p>3. 390,2</p>
		 <p>30</p>	<p>1. 13%</p> <p>2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,69 (д, 2H), 6,99 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,65-5,33 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,85-3,56 (м, 6H), 3,47 (тд, 1H), 2,39-2,09 (м, 2H).</p> <p>3. 394,2</p>
		 <p>31</p>	<p>1. 9%</p> <p>2. ¹H ЯМР (500 МГц, CF₃COOD) δ 9,31 (с, 1H), 9,10-8,89 (м, 2H), 8,85 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,98-5,76 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,48-4,09 (м, 4H), 3,10-2,60 (м,</p>

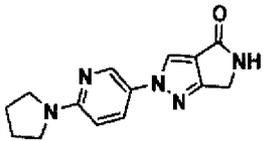
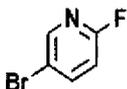
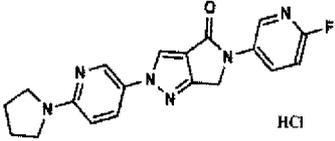
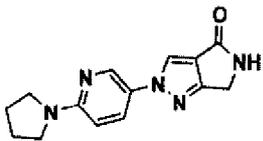
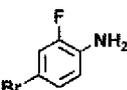
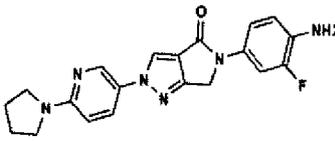
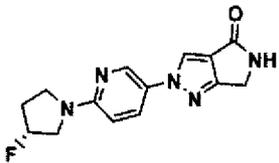
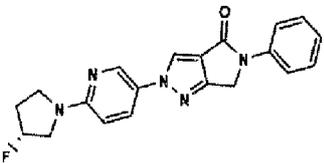
			2H). 3. 390,1
		 32	1. 19% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,62-5,37 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,86-3,57 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,35-2,13 (м, 5H). 3. 378,2
		 33	1. 18% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF ₃ COOD) δ 9,21-9,05 (м, 1H), 8,87-8,75 (м, 2H), 8,66 (д, 1H), 8,50 (тд, 1H), 8,14-7,99 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,76-5,55 (м, 1H), 5,55-5,46 (м, 2H), 4,29-3,90 (м, 4H), 2,77 (с, 1H), 2,65-2,32 (м, 1H). 3. 390,2
		 34	1. 18% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,43-7,25 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,61-5,36 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,91-3,45 (м, 7H), 2,41-2,10 (м, 2H). 3. 394,2

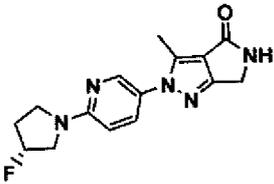
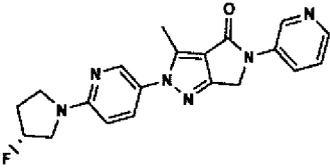
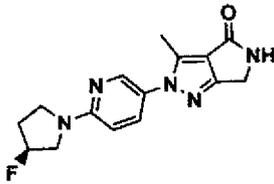
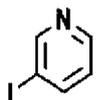
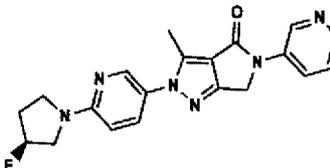
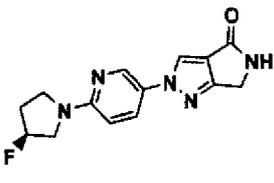
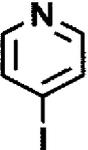
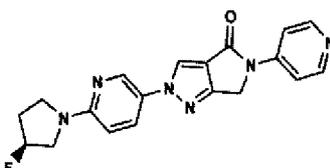
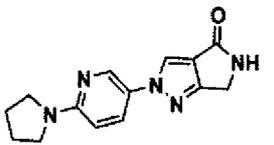
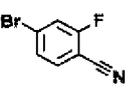
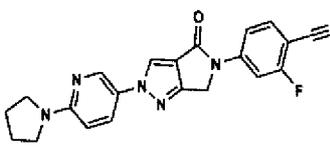
		 <p>35</p>	<p>1. 19%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,79-7,62 (м, 2H), 7,22 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,63-5,34 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,89-3,55 (м, 3H), 3,55-3,42 (м, 1H), 2,38-2,10 (м, 5H).</p> <p>3. 378,2</p>
		 <p>36</p>	<p>1. 18%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,43-7,21 (м, 2H), 6,74 (ддд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,61-5,35 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,87-3,54 (м, 6H), 3,47 (тд, 1H), 2,37-2,08 (м, 2H).</p> <p>3. 394,2</p>
		 <p>37</p>	<p>1. 18%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,16 (дд, 1H), 7,02 (тд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,64-5,34 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,85-3,54 (м, 6H), 3,48 (тд, 1H), 2,36-2,10 (м, 2H).</p> <p>3. 394,2</p>

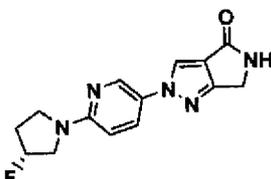
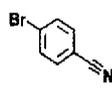
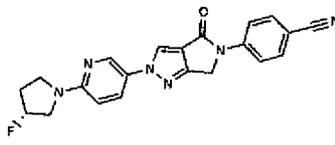
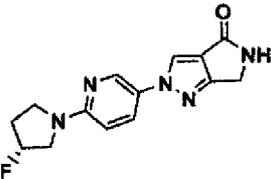
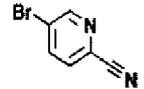
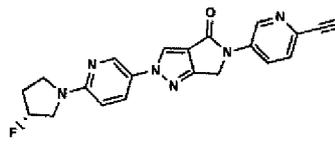
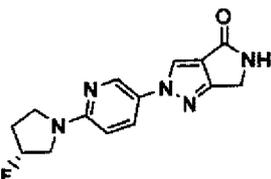
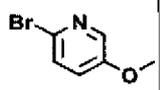
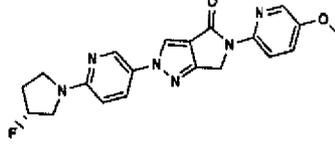
		 <p>38</p>	<p>1. 23%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,71-7,58 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,03-6,91 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,35 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,88-3,55 (м, 3H), 3,53-3,42 (м, 1H), 2,39-2,06 (м, 5H).</p> <p>3. 378,2</p>
		 <p>39</p>	<p>1. 23%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,61-8,53 (м, 1H), 8,25-8,17 (м, 2H), 7,95 (дд, 1H), 7,49 (ддд, 1H), 6,60 (д, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,46-3,42 (м, 4H), 1,99-1,95 (м, 4H).</p> <p>3. 365,3</p>
		 <p>40</p>	<p>1. 20%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,92-4,61 (м, 1H), 4,10-3,66 (м, 3H), 3,42 (т, 1H), 2,06-1,33 (м, 4H).</p> <p>3. 379,2</p>
		 <p>41</p>	<p>1. 15%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF₃COOD) δ 8,87 (с, 1H), 8,75-8,59 (м, 3H), 8,59-</p>

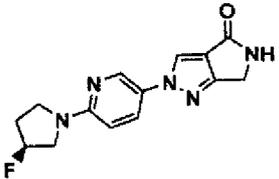
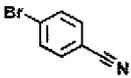
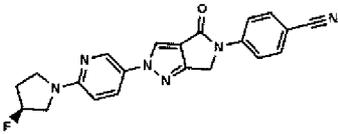
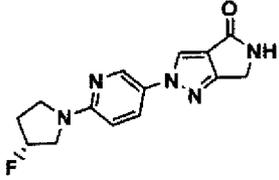
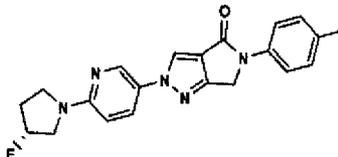
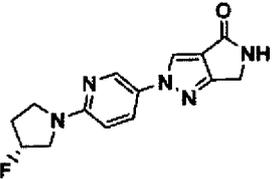
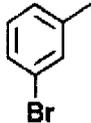
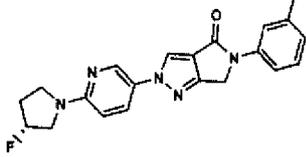
			8,43 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,97 (с, 4H), 2,52 (с, 4H). 3. 365,2
			1. 37% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,90 (с, 1H), 8,57 (дд, 2H), 8,28 (дд, 1H), 7,97 (дд, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,49-3,40 (м, 4H), 2,02-1,92 (м, 4H). 3. 366,2
			1. 25% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,02 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27-8,19 (м, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,56- 7,27 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,92-4,61 (м, 1H), 4,05-3,57 (м, 3H), 3,39 (дд, 1H), 2,05-1,41 (м, 4H). 3. 379,2
			1. 51% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,77 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,00 (дд, 1H), 6,82 (дд, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,47-3,40 (м, 4H), 2,01-1,92 (м, 4H). 3. 379,3

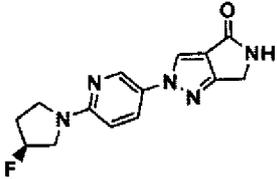
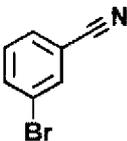
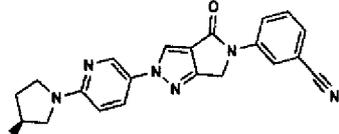
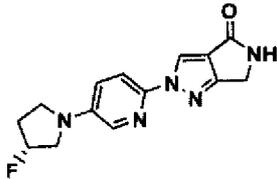
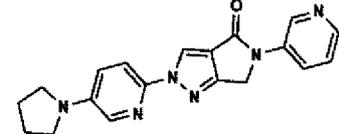
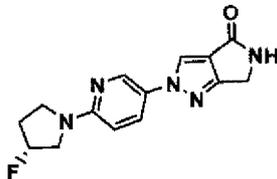
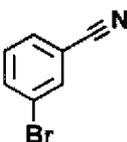
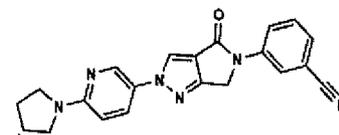
		 <p>45</p>	<p>1. 22%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,31-8,26 (м, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,75-3,69 (м, 4H), 3,55-3,50 (м, 4H).</p> <p>3. 382,2</p>
		 <p>46</p>	<p>1. 37%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF₃COOD) δ 9,34-9,18 (м, 1H), 9,12 (дд, 1H), 9,02 (ддд, 1H), 8,90 (дт, 1H), 8,80 (ддд, 1H), 8,18 (тт, 1H), 8,08-7,89 (м, 1H), 6,14-5,74 (м, 2H), 4,50 (с, 4H), 3,06 (с, 4H).</p> <p>3. 389,1</p>
		 <p>47</p>	<p>1. 7%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF₃COOD) δ 9,67 (дд, 1H), 9,00-8,85 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,29 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,78 (с, 4H), 2,32 (с, 4H).</p> <p>3. 365,1</p>
		 <p>48</p>	<p>1. 28%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF₃COOD) δ 9,97 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,74-8,58 (м, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,03 (д,</p>

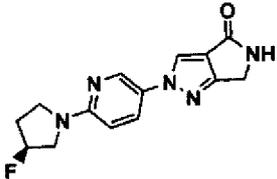
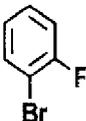
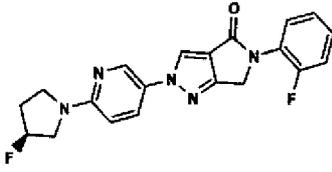
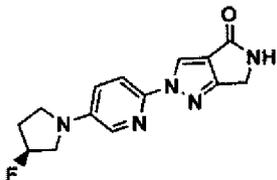
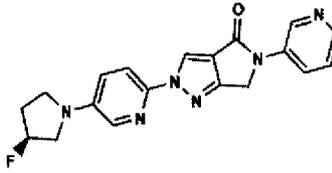
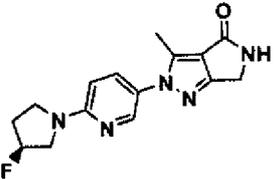
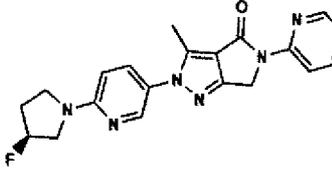
			1H), 5,72-5,49 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,84 (тд, 2H), 4,72-4,58 (м, 2H). 3. 351,2
		 49	1. 10% 2. ¹ H ЯМР (80 МГц, DMSO-d6) δ 8,89 (с, 1H), 8,70-8,34 (м, 3H), 8,09 (дд, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,74 (д, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,51-3,26 (м, 4H), 2,12-1,86 (м, 4H). 3. 365,2
		 50	1. 47% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,74 (д, 1H), 8,54 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,23 (дд, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 3,56-3,39 (м, 4H), 2,09-1,87 (м, 4H). 3. 379,2
		 51	1. 39% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,83 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,91-7,76 (м, 2H), 7,50-7,34 (м, 2H), 7,15 (тт, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,65-5,35 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,92-3,55 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,38-2,09 (м, 2H). 3. 364,2

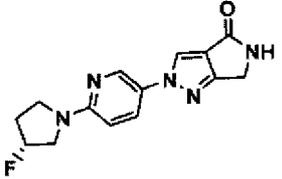
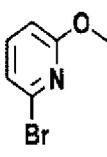
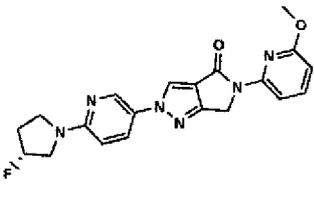
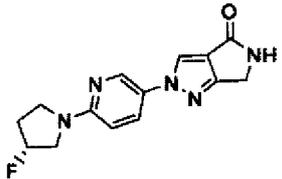
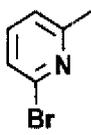
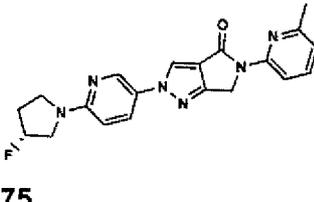
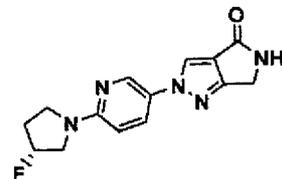
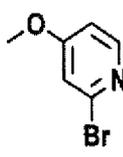
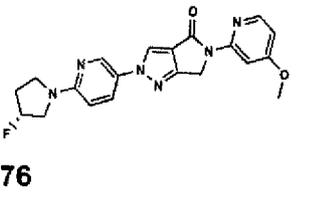
		 <p>52</p>	<p>1. 24%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 10,43 (д, 1H), 9,26 (ддд, 1H), 9,04 (д, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,69-8,47 (м, 2H), 7,84-7,60 (м, 1H), 6,13-5,83 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,69-4,29 (м, 4H), 3,06 (с, 5H).</p> <p>3. 379,2</p>
		 <p>53</p>	<p>1. 20%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 9,99 (д, 1H), 8,84 (ддд, 1H), 8,61 (дт, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,15 (ддд, 2H), 7,27 (кв, 1H), 5,70-5,41 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,21-3,85 (м, 4H), 2,89-2,25 (м, 5H).</p> <p>3. 379,2</p>
		 <p>54</p>	<p>1. 17%</p> <p>2. ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (с, 1H), 8,66-8,41 (м, 3H), 8,12-7,74 (м, 3H), 6,67 (д, 1H), 5,90-4,96 (м, 3H), 3,98-3,36 (м, 4H), 2,38-1,52 (м, 2H)</p> <p>3. 365,1</p>
		 <p>55</p>	<p>1. 48%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,02-7,91 (м, 2H), 7,86 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,09 (с,</p>

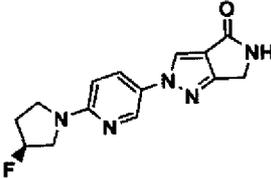
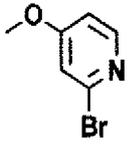
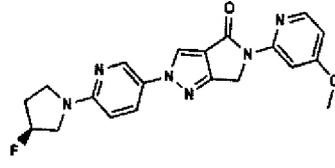
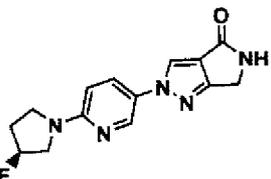
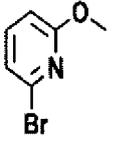
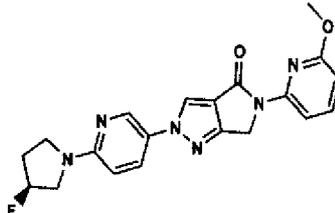
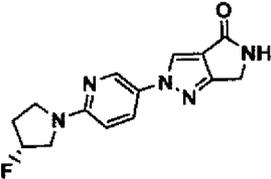
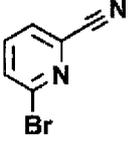
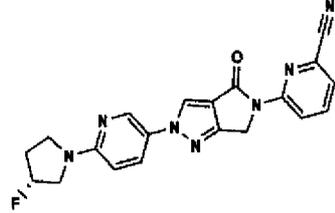
			2H), 3,51-3,41 (м, 4H), 2,06-1,91 (м, 4H). 3. 389,4
		 56	1. 9% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,90 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,04 (дд, 3H), 7,88 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,64-5,33 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,70 (д, 3H), 3,49 (т, 1H), 2,39-2,03 (м, 2H). 3. 389,3
		 57	1. 13% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,23 (д, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,48 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,58-5,35 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,86-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,38-2,09 (м, 2H). 3. 390,4
		 58	1. 27% 2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,85 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,52 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,33 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,82-3,55 (м, 3H), 3,56-3,42 (м, 1H), 2,38-2,08 (м, 2H). 3. 395,3

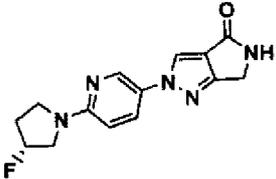
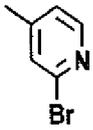
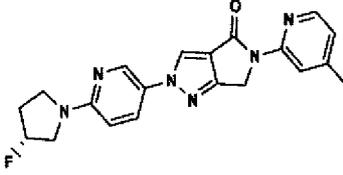
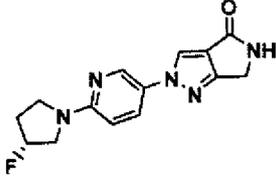
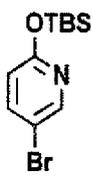
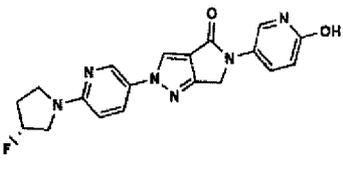
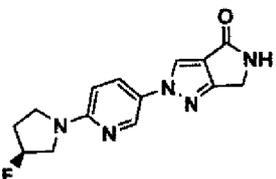
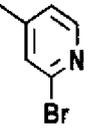
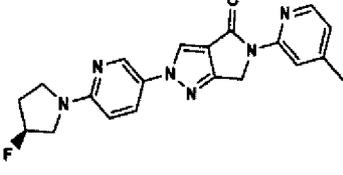
		 <p>59</p>	<p>1. 14%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,16-7,95 (м, 3H), 7,95-7,80 (м, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,65-5,31 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,88-3,54 (м, 3H), 3,54-3,38 (м, 1H), 2,39-2,06 (м, 2H).</p> <p>3. 389,6</p>
		 <p>60</p>	<p>1. 19%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (с, 1H), 7,83-7,72 (м, 1H), 7,19 (дд, 1H), 6,96-6,82 (м, 2H), 6,40 (д, 2H), 5,85 (д, 1H), 4,80-4,56 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,06-2,76 (м, 3H), 2,73-2,60 (м, 1H), 1,58-1,26 (м, 5H).</p> <p>3. 378,3</p>
		 <p>61</p>	<p>1. 23%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,64-8,55 (м, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,58-5,37 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,90-3,57 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,32-2,07 (м, 2H).</p> <p>3. 378,2</p>

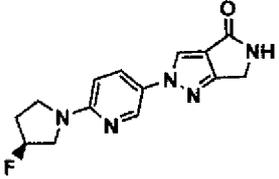
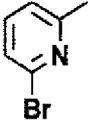
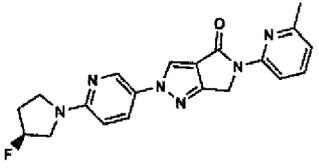
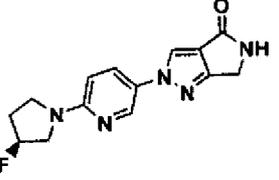
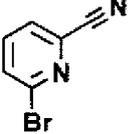
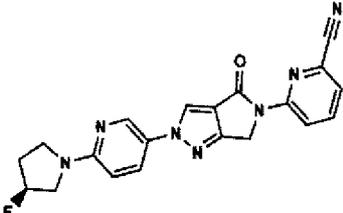
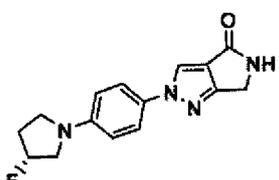
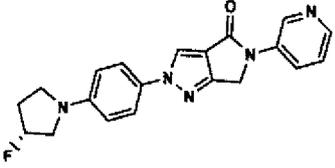
		 <p>65</p>	<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,30 (т, 1H), 8,20-8,04 (м, 1H), 7,92-7,69 (м, 2H), 7,36 (д, 1H), 5,81-5,55 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,28-3,97 (м, 4H), 2,88-2,69 (м, 1H), 2,66-2,38 (м, 1H).</p> <p>3. 389,2</p>
		 <p>66</p>	<p>1. 23%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 10,14 (д, 1H), 9,23-9,00 (м, 2H), 8,87 (д, 1H), 8,56-8,31 (м, 2H), 8,16 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 5,97-5,61 (м, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,11-3,78 (м, 4H), 2,82 (т, 1H), 2,71-2,42 (м, 1H).</p> <p>3. 365,2</p>
		 <p>67</p>	<p>1. 26%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,50 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,19 (т, 1H), 8,03 (ддд, 1H), 7,80-7,64 (м, 2H), 7,24 (д, 1H), 5,71-5,44 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,14-3,87 (м, 4H), 2,83-2,58 (м, 1H), 2,54-2,27 (м, 1H).</p> <p>3. 389,2</p>

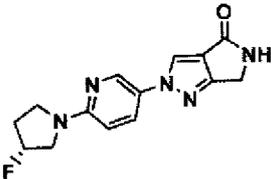
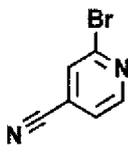
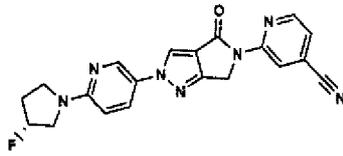
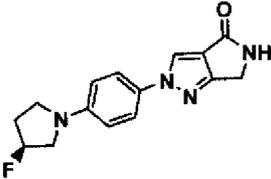
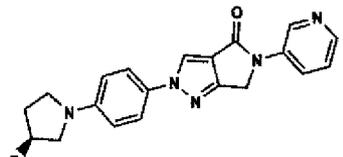
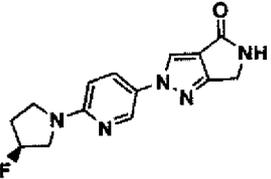
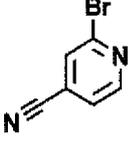
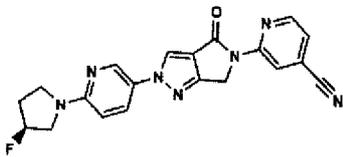
		 <p>71</p>	<p>1. 16%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,62 (тд, 1H), 7,49-7,23 (м, 3H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,35 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,98-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,41-2,03 (м, 2H).</p> <p>3. 382,2</p>
		 <p>72</p>	<p>1. 22%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF₃COOD) δ 9,89 (д, 1H), 8,94-8,77 (м, 2H), 8,63 (д, 1H), 8,27-8,11 (м, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 5,70-5,36 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,87-3,63 (м, 4H), 2,57 (т, 1H), 2,47-2,18 (м, 1H).</p> <p>3. 365,2</p>
		 <p>73</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF₃COOD) δ 9,89 (д, 1H), 8,94-8,77 (м, 2H), 8,63 (д, 1H), 8,27-8,11 (м, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 5,70-5,36 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,87-3,63 (м, 4H), 2,57 (т, 1H), 2,47-2,18 (м, 1H).</p> <p>3. 365,2</p>

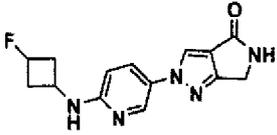
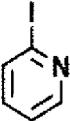
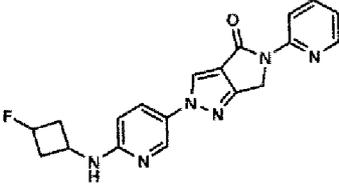
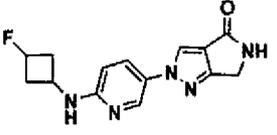
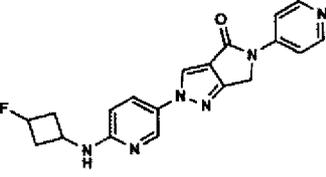
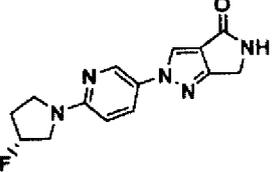
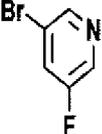
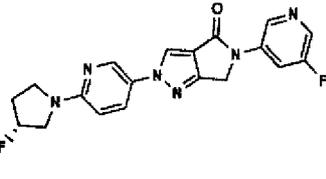
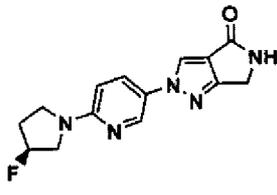
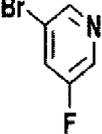
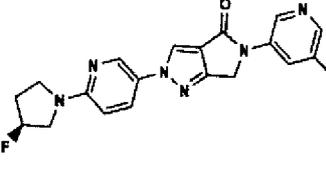
		 <p>74</p>	<p>1. 36%</p> <p>2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,10-7,93 (м, 2H), 7,74 (т, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 5,62-5,34 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,86-3,55 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,39-2,08 (м, 2H).</p> <p>3. 395,2</p>
		 <p>75</p>	<p>1. 28%</p> <p>2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,32-8,18 (м, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 5,64-5,31 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,88-3,58 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,38-2,10 (м, 2H).</p> <p>3. 379,2</p>
		 <p>76</p>	<p>1. 24%</p> <p>2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 5,62-5,38 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,83-3,58 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,35-2,10 (м, 2H).</p> <p>3. 395,5</p>

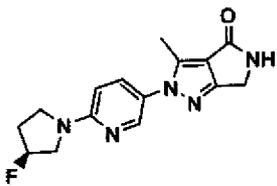
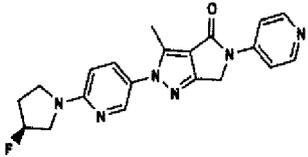
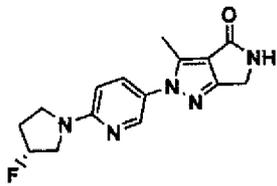
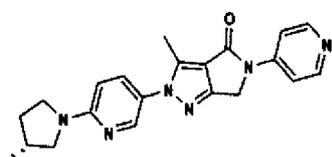
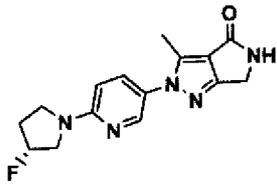
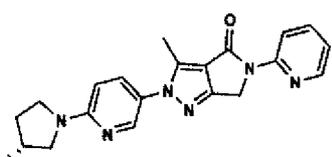
		 <p>77</p>	<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,71-8,55 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,64-5,34 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,79-3,59 (м, 3H), 3,51-3,45 (м, 1H), 2,38-2,07 (м, 2H).</p> <p>3. 395,2</p>
		 <p>78</p>	<p>1. 15%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,74 (т, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,55 (дд, 1H), 5,60-5,36 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,83-3,56 (м, 3H), 3,49 (дд, 1H), 2,34-2,12 (м, 2H).</p> <p>3. 395,4</p>
		 <p>79</p>	<p>1. 10%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,39-7,11 (м, 2H), 6,96 (дд, 1H), 5,84 (д, 1H), 4,76-4,53 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,17-2,73 (м, 3H), 2,65 (тд, 1H), 1,56-1,24 (м, 2H).</p> <p>3. 390,1</p>

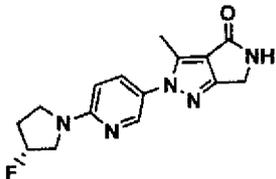
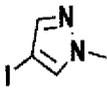
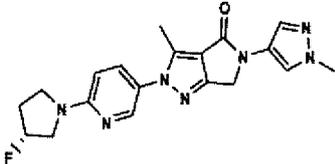
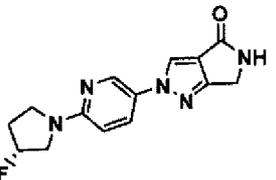
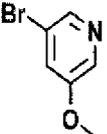
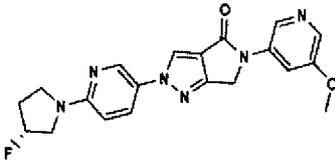
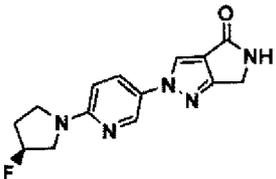
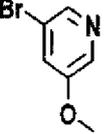
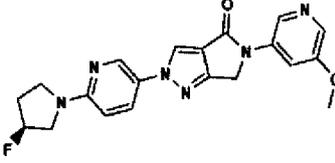
		 <p>80</p>	<p>1. 18%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,34 (дд, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,66-5,39 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,27-3,79 (м, 4H), 2,72 (д, 4H), 2,54-2,23 (м, 1H).</p> <p>3. 379,2</p>
		 <p>81</p>	<p>1. 3%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,96 (д, 1H), 8,69 (дд, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,69-5,45 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,24-3,83 (м, 4H), 2,69 (с, 1H), 2,56-2,30 (м, 1H).</p> <p>3. 381,2</p>
		 <p>82</p>	<p>1. 9%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,42-8,23 (м, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,07-6,95 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,35 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,93-3,55 (м, 3H), 3,54-3,42 (м, 1H), 2,45-2,06 (м, 5H).</p> <p>3. 379,2</p>

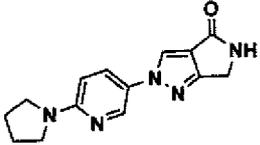
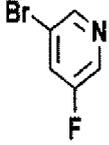
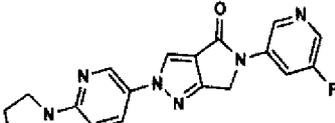
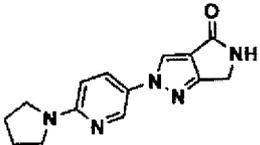
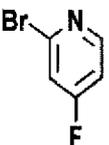
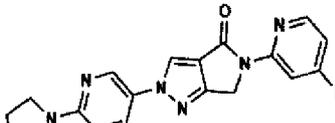
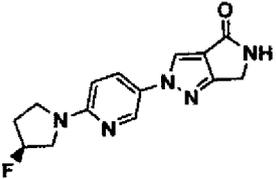
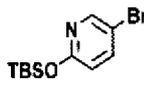
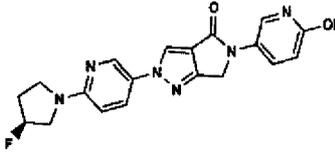
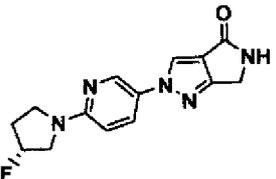
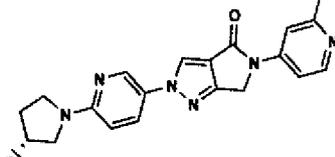
		 <p>83</p>	<p>1. 9%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,82-8,61 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,50-8,33 (м, 2H), 7,53 (т, 2H), 7,25 (с, 1H), 5,70-5,41 (м, 1H), 5,32 (д, 2H), 4,23-3,80 (м, 4H), 2,94-2,79 (м, 3H), 2,66 (с, 1H), 2,56-2,28 (м, 1H).</p> <p>3. 379,2</p>
		 <p>84</p>	<p>1. 12%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,76 (дд, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,19-7,97 (м, 2H), 7,79 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 5,63-5,39 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,99-3,60 (м, 3H), 3,53-3,42 (м, 1H), 2,36-2,09 (м, 2H).</p> <p>3. 390,2</p>
		 <p>85</p>	<p>1. 19%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 9,90 (д, 1H), 8,87 (д, 1H), 8,71-8,54 (м, 2H), 8,14 (дд, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,87 (д, 2H), 5,81-5,54 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,62-4,26 (м, 2H), 4,26-4,04 (м, 2H), 2,89-2,46 (м, 2H).</p> <p>3. 364,1</p>

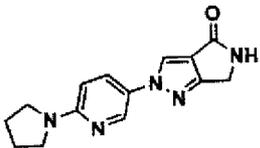
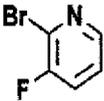
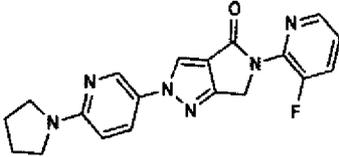
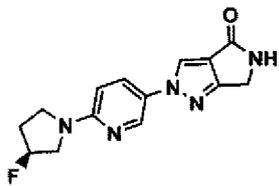
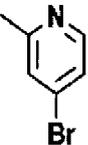
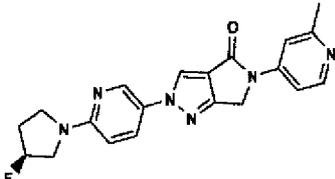
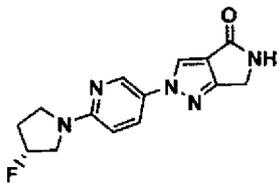
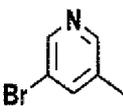
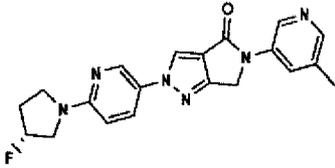
		 <p>86</p>	<p>1. 42%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,79 (дд, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,31 (дд, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,74-5,49 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,31-3,85 (м, 4H), 2,70 (с, 1H), 2,59-2,29 (м, 1H).</p> <p>3. 390,2</p>
		 <p>87</p>	<p>1. 22%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16-8,97 (м, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,27 (ддд, 1H), 7,78-7,61 (м, 2H), 7,59-7,38 (м, 1H), 6,70 (д, 2H), 5,59-5,40 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,76-3,39 (м, 4H), 2,33-2,04 (м, 2H).</p> <p>3. 364,1</p>
		 <p>88</p>	<p>1. 10%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,93 (д, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,43 (с, 1H), 5,84-5,62 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,37-3,93 (м, 4H), 2,84 (с, 1H), 2,74-2,48 (м, 1H).</p> <p>3. 390,2</p>

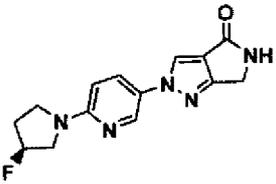
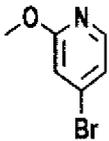
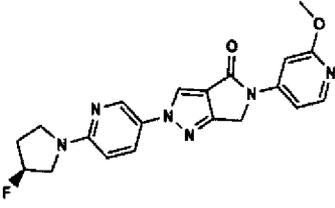
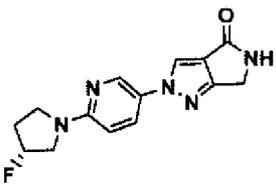
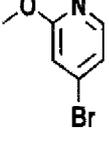
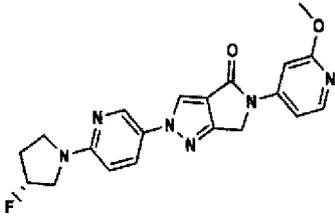
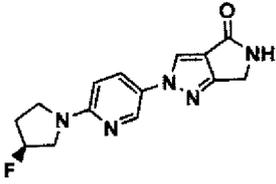
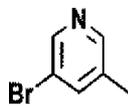
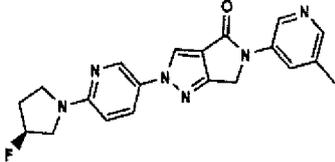
		 <p>89</p>	<p>1. 9%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,63 (д, 1H), 8,59-8,45 (м, 4H), 8,33 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,70 (тд, 1H), 7,19 (д, 1H), 5,33 (с, 3H), 4,60-4,36 (м, 1H), 2,98-2,77 (м, 2H), 2,70-2,44 (м, 2H).</p> <p>3. 365,2</p>
		 <p>90</p>	<p>1. 15%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 8,77-8,57 (м, 3H), 8,57-8,41 (м, 3H), 8,29 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 5,44-5,14 (м, 3H), 4,50 (дт, 1H), 2,94-2,70 (м, 2H), 2,68-2,42 (м, 2H).</p> <p>3. 365,2</p>
		 <p>91</p>	<p>1. 16%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 9,69 (д, 1H), 8,77 (дт, 1H), 8,68-8,50 (м, 2H), 8,44 (д, 1H), 8,29 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,60-5,35 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,26-3,72 (м, 4H), 2,60 (с, 1H), 2,50-2,20 (м, 1H).</p> <p>3. 383,0</p>
		 <p>92</p>	<p>1. 7%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 9,69 (д, 1H), 8,78 (дт, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,53 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,29 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H),</p>

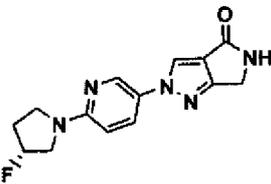
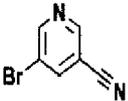
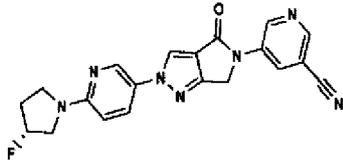
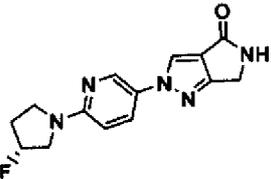
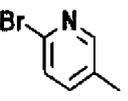
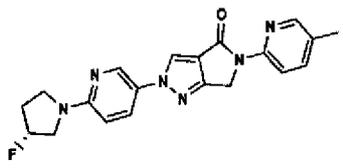
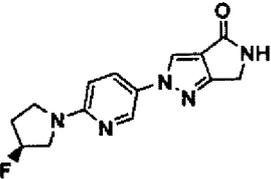
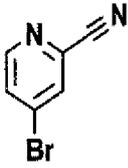
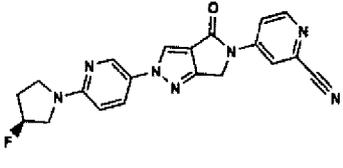
			5,74-5,37 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,26-3,65 (м, 4H), 2,60 (с, 1H), 2,52-2,21 (м, 1H). 3. 383,0
		 93	1. ND 2. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 7,85 (с, 2H), 8,54 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,66-5,37 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,95-3,61 (м, 3H), 3,49 (кв, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,35-2,07 (м, 2H). 3. 379,2
		 94	1. ND 2. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 8,50 (с, 2H), 8,29 (д, 1H), 7,82 (д, 2H), 7,78-7,72 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,65-5,40 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,93-3,60 (м, 3H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,36-2,08 (м, 2H). 3. 379,2
		 95	1. ND 2. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 8,46-8,38 (м, 2H), 8,29 (д, 1H), 7,84 (т, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 5,65-5,33 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,94-3,59 (м, 3H), 3,49 (кв, 1H), 2,43 (с, 3H),

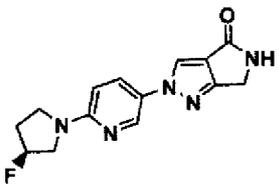
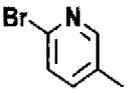
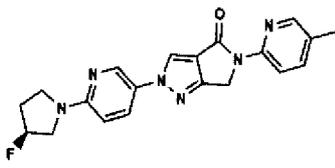
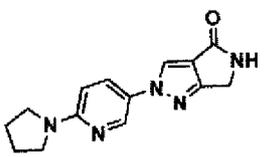
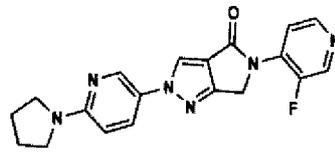
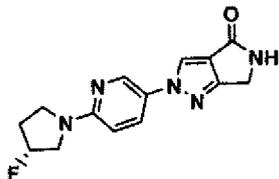
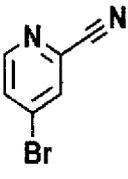
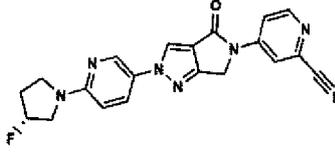
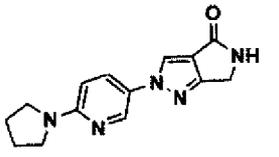
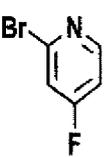
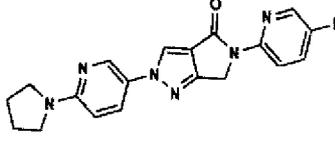
			2,37-1,99 (м, 2H). 3. 379,2
		 96	1. ND 2. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 8,27 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,64 (д, 1H), 5,61-5,38 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,81-3,59 (м, 3H), 3,52-3,45 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,34-2,09 (м, 2H). 3. 382,2
		 97	1. 10% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,88 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,63-5,33 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,84-3,56 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,41-2,07 (м, 2H). 3. 395,2
		 98	1. 10% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,87 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,93 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,37 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,83-3,58 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,39-2,07 (м, 2H). 3. 395,3

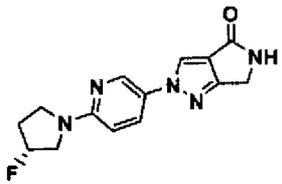
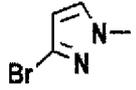
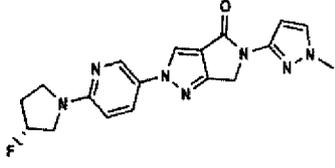
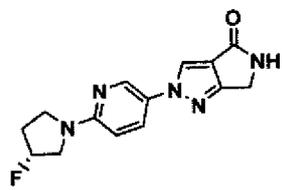
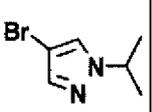
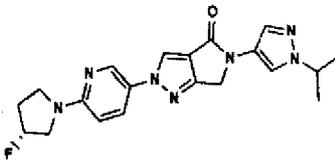
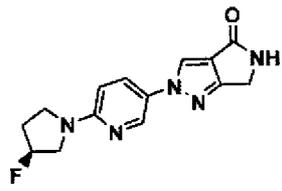
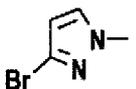
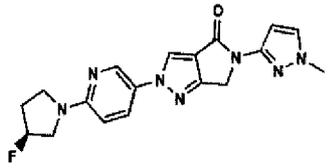
		 <p>99</p>	<p>1. 27%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (т, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,28 (дт, 1H), 7,97 (дд, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,51-3,40 (м, 4H), 2,08-1,92 (м, 4H).</p> <p>3. 365,3</p>
		 <p>100</p>	<p>1. 64%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF₃COOD) δ 8,71-8,62 (м, 2H), 8,48 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,46 (тд, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,89-3,60 (м, 4H), 2,33 (с, 4H).</p> <p>3. 365,3</p>
		 <p>101</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF₃COOD) δ 8,97 (д, 1H), 8,86-8,24 (м, 4H), 7,50 (д, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,81-5,41 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,38-3,80 (м, 4H), 2,71 (с, 1H), 2,59-2,17 (м, 1H).</p> <p>3. 381,3</p>
		 <p>102</p>	<p>1. 14%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,69 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,69-5,34 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,92-3,56 (м, 3H), 3,56-3,42 (м, 1H),</p>

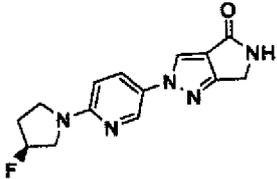
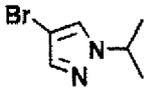
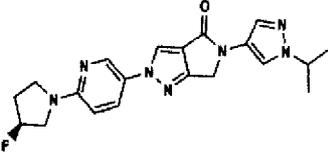
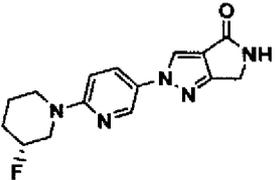
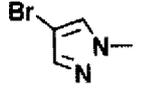
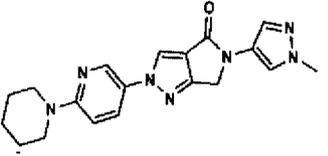
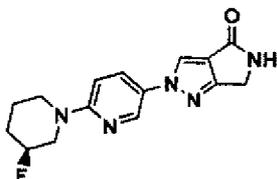
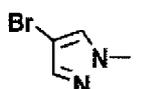
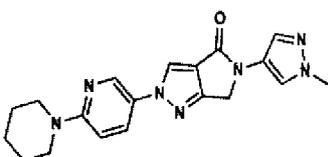
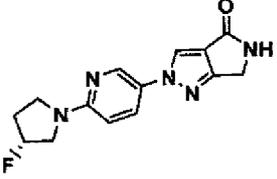
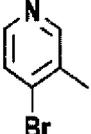
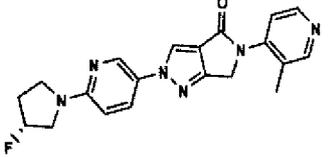
			2,47 (с, 3H), 2,40-2,07 (м, 2H). 3. 379,5
		 103	1. 54% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,85 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,38 (дт, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,89 (ддд, 1H), 7,46 (ддд, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,49-3,40 (м, 4H), 2,02-1,91 (м, 4H). 3. 365,0
		 104	1. 9% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,86 (с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,66 (дт, 2H), 6,63 (д, 1H), 5,57-5,25 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,87-3,52 (м, 3H), 3,44 (тд, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,35-2,04 (м, 2H). 3. 379,1
		 105	1. 14% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,99-8,79 (м, 2H), 8,60 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,62-5,33 (м, 1H), 5,11-5,01 (м, 2H), 3,90-3,54 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,35 (с, 5H). 3. 379,1

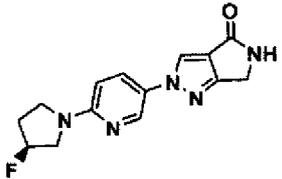
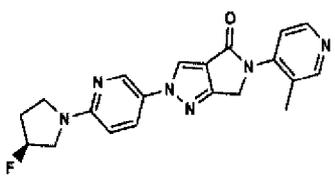
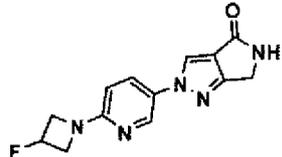
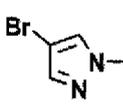
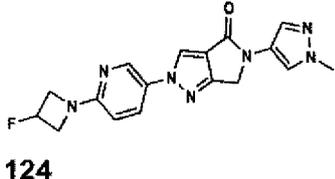
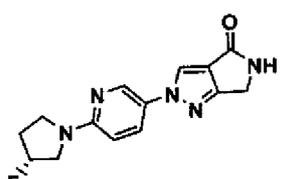
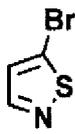
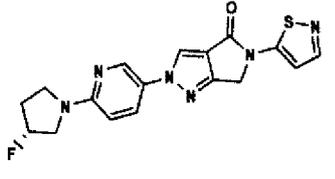
		<p>106</p> 	<p>1. 31%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,56-5,35 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,33-2,06 (м, 2H).</p> <p>3. 395,1</p>
		<p>107</p> 	<p>1. 18%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,62-5,33 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,56 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,39-2,06 (м, 2H).</p> <p>3. 395,1</p>
		<p>108</p> 	<p>1. 7%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06-8,73 (м, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,64-5,37 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,00-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,42-2,08 (м, 5H).</p> <p>3. 379,1</p>

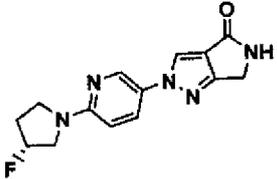
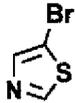
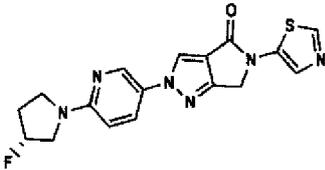
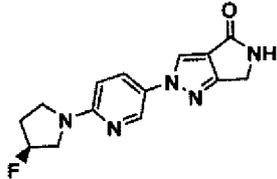
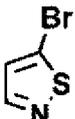
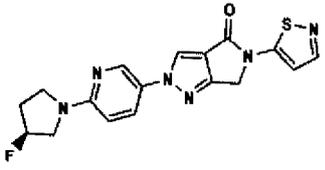
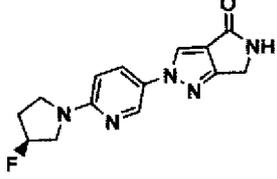
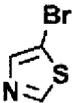
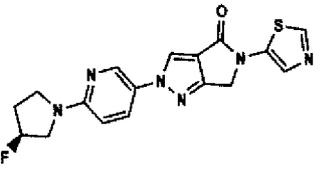
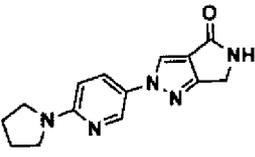
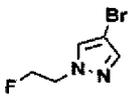
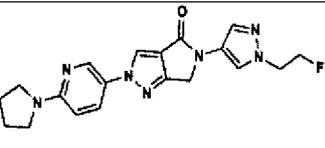
		 <p>109</p>	<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 10,43 (дт, 1H), 9,77-9,46 (м, 1H), 9,40-9,24 (м, 1H), 8,88 (дд, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,59 (ддд, 1H), 7,49 (с, 1H), 5,95-5,66 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,53-4,05 (м, 4H), 2,90 (с, 1H), 2,78-2,48 (м, 1H).</p> <p>3. 390,2</p>
		 <p>110</p>	<p>1. 28%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,48-8,29 (м, 3H), 7,69 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,75-5,42 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,32-3,78 (м, 4H), 2,57 (с, 5H).</p> <p>3. 379,3</p>
		 <p>111</p>	<p>1. 23%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 9,18 (д, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,62 (дд, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,36 (дд, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,72-5,43 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,19-3,80 (м, 4H), 2,99-2,55 (м, 1H), 2,55-2,20 (м, 1H).</p> <p>3. 390,3</p>

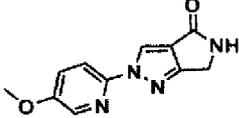
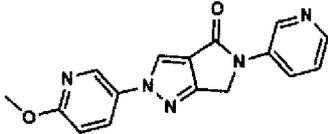
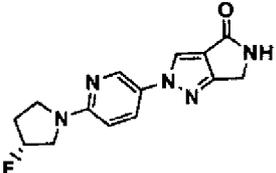
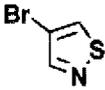
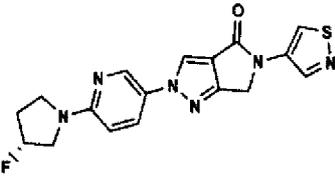
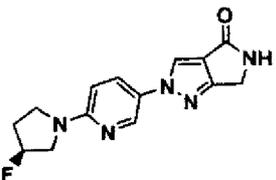
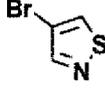
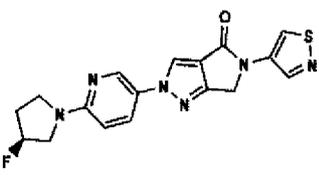
		 <p>112</p>	<p>1. 28%</p> <p>2. ^1H (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,56-8,45 (м, 1H), 8,45-8,25 (м, 3H), 7,66 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,70-5,37 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,18-3,75 (м, 4H), 2,76-2,21 (м, 5H).</p> <p>3. 379,1</p>
		 <p>113</p>	<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,11 (д, 2H), 3,53-3,38 (м, 4H), 2,09-1,90 (м, 4H).</p> <p>3. 365,1</p>
		 <p>114</p>	<p>1. 18%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 9,33 (с, 1H), 8,99 (дт, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,81-8,71 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 5,82-5,57 (м, 1H), 5,50 (д, 2H), 4,35-3,96 (м, 4H), 2,81 (с, 1H), 2,68-2,43 (м, 1H)</p> <p>3. 390,3</p>
		 <p>115</p>	<p>1. 63%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,53-8,45 (м, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,83 (ддд, 1H), 6,59</p>

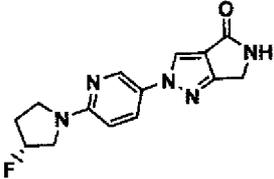
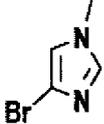
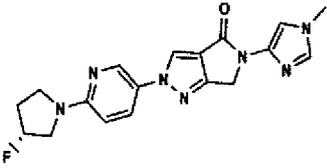
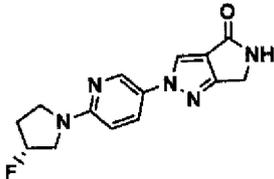
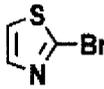
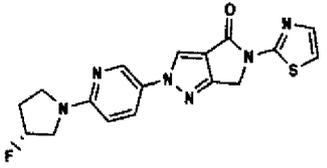
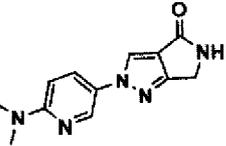
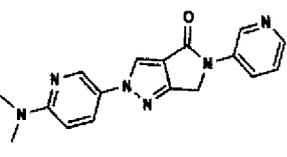
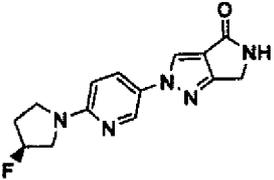
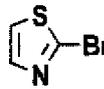
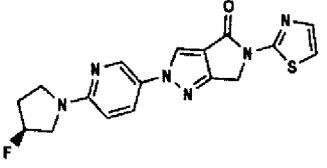
			(д, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,49-3,34 (м, 4H), 2,01-1,91 (м, 4H). 3. 365,1
		 116	1. 29% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,81 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 6,75-6,59 (м, 2H), 5,59-5,35 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,93-3,56 (м, 5H), 3,47 (тд, 1H), 2,34-2,12 (м, 1H). 3. 368,1
		 117	1. 22% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,77 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,59-5,38 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,51 (hept, 1H), 3,88-3,57 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,38-2,11 (м, 2H), 1,42 (д, 6H). 3. 396,1
		 118	1. 49% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,99 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,84 (д, 1H), 5,93-5,79 (м, 2H), 4,74-4,53 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,05-2,75 (м, 6H), 2,74-2,61 (м, 1H), 1,52-1,27 (м, 2H). 3. 368,3

		 <p>119</p>	<p>1. 63%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,71 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,58-5,33 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,51 (hept, 1H), 3,90-3,54 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,36-2,05 (м, 2H), 1,42 (д, 6H).</p> <p>3. 396,2</p>
		 <p>120</p>	<p>1. 24%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 4,83 (с, 3H), 4,06-3,62 (м, 7H), 3,42 (т, 1H), 2,07-1,48 (м, 3H).</p> <p>3. 382,3</p>
		 <p>121</p>	<p>1. 14%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,64 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,95-4,62 (м, 3H), 3,98-3,60 (м, 6H), 3,48-3,32 (м, 1H), 2,10-1,44 (м, 4H).</p> <p>3. 382,3</p>
		 <p>122</p>	<p>1. 19%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (с, 1H), 7,89-7,70 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,67 (д,</p>

			1H), 5,86 (д, 1H), 4,81-4,54 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,23-2,73 (м, 3H), 2,66 (тд, 1H), 1,57-1,25 (м, 5H). 3. 379,3
		 123	1. 38% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,83 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 6,78-6,58 (м, 1H), 5,62-5,30 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,88-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,39-2,09 (м, 5H). 3. 379,3
		 124	1. 31% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,79 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 5,67-5,43 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,46-4,23 (м, 2H), 4,14-4,01 (м, 2H), 3,85 (с, 3H). 3. 354,3
		 125	1. 39% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,99 (с, 1H), 8,72-8,53 (м, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,57-5,40 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,92-3,55 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,38-2,02 (м, 2H).

			3. 371,2
		 <p>126</p>	<p>1. 14%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,73 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,60-5,34 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,96-3,56 (м, 3H), 3,56-3,39 (м, 1H), 2,36-1,97 (м, 2H).</p> <p>3. 371,2</p>
		 <p>127</p>	<p>1. 62%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 8,17 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,85 (д, 1H), 4,79-4,49 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,04-2,73 (м, 3H), 2,65 (тд, 1H), 1,56-1,22 (м, 2H).</p> <p>3. 371,1</p>
		 <p>128</p>	<p>1. 29%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,62-5,31 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,88-3,57 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,37-1,93 (м, 2H).</p> <p>3. 371,1</p>
		 <p>129</p>	<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,16 (с, 1H),</p>

			7,99 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 4,95-4,65 (м, 4H), 4,60-4,33 (м, 2H), 3,45 (д, 4H), 2,05-1,90 (м, 4H). 3. 382,3
		 130	1. ND 2. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 9,05 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,25 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,90 (с, 3H). 3. 308,2
		 131	1. 23% 2. ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,63-5,35 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,92-3,56 (м, 3H), 3,47 (тд, 1H), 2,38-2,01 (м, 2H). 3. 371,3
		 132	1. 38% 2. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,69-5,30 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,96- 3,54 (м, 3H), 3,48 (тд, 1H), 2,38-2,07 (м, 2H). 3. 371,3

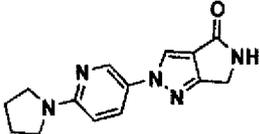
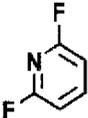
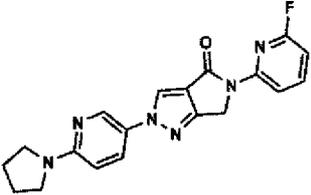
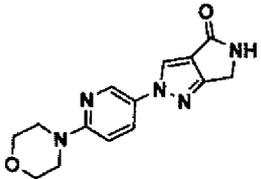
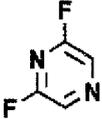
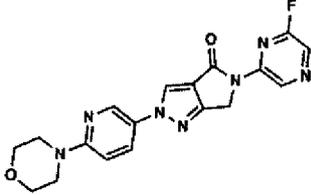
		 <p>133</p>	<p>1. 14%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,58-8,51 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,86-5,45 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,31-3,87 (м, 6H), 2,71 (с, 1H), 2,61-2,30 (м, 1H).</p> <p>3. 368,3</p>
		 <p>134</p>	<p>1. 24%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,60-5,38 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,85-3,57 (м, 3H), 3,57-3,38 (м, 1H), 2,39-2,08 (м, 2H).</p> <p>3. 371,1</p>
		 <p>135</p>	<p>1. 16%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,27 (ддд, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,09 (с, 6H).</p> <p>3. 321,3</p>
		 <p>136</p>	<p>1. 48%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,64-5,37 (м,</p>

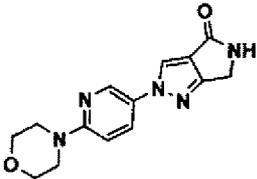
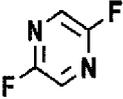
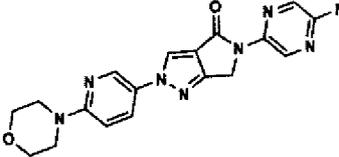
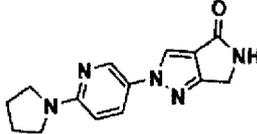
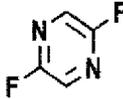
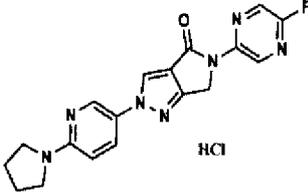
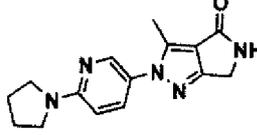
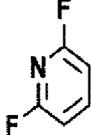
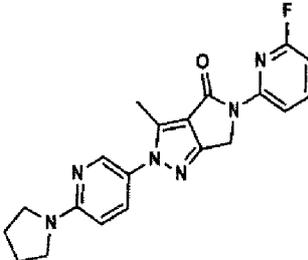
(400 МГц, DMSO-d6) δ 9,65-9,59 (м, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,60-8,55 (м, 1H), 8,38 (дд, 1H), 7,97 (дд, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,46-3,41 (м, 4H), 2,01-1,93 (м, 4H). MS: 366,1 [M+H]⁺

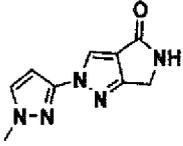
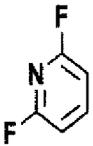
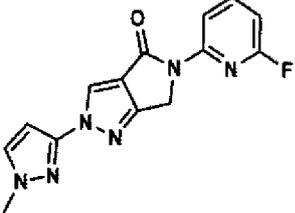
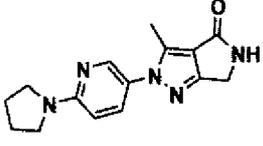
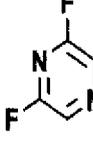
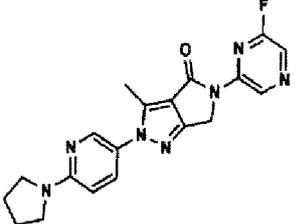
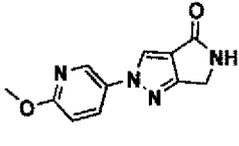
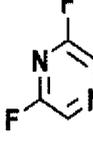
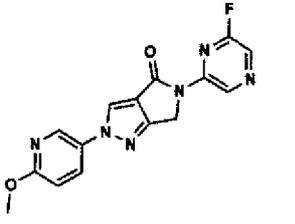
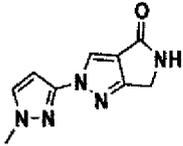
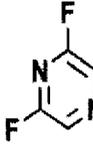
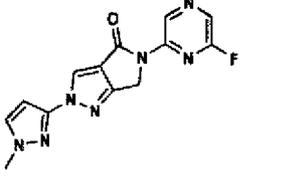
Примеры 140-161

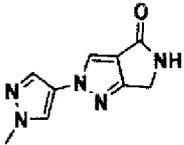
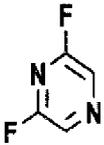
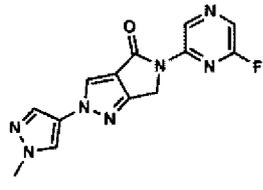
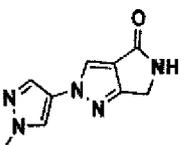
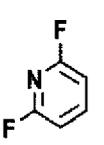
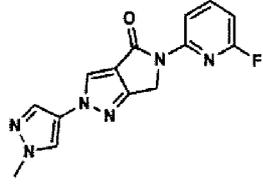
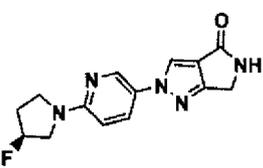
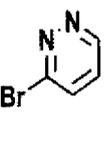
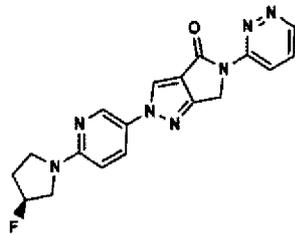
Следуя процедурам, описанным в примере 54, с использованием исходного материала амида и соответствующего амида и фторгетероарила, указанных в таблице 4b ниже, получали следующие примеры.

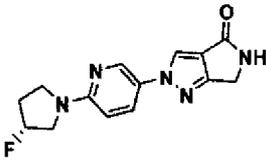
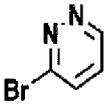
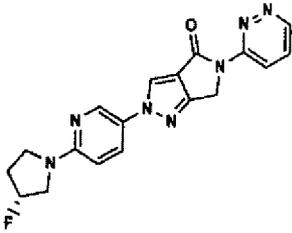
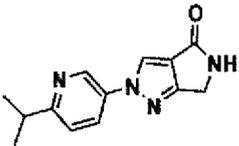
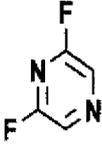
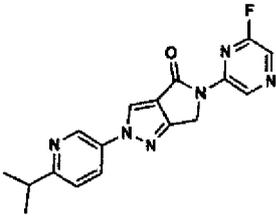
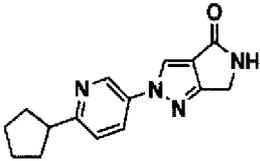
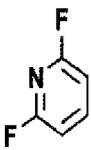
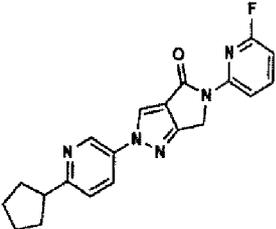
Таблица 4b:

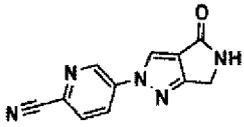
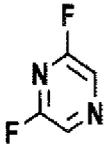
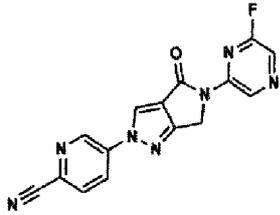
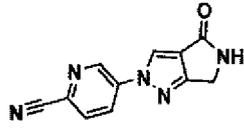
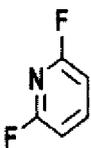
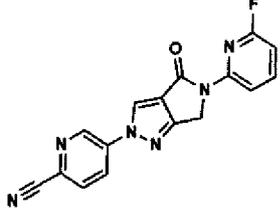
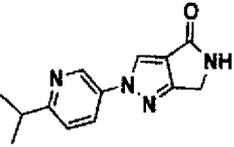
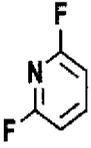
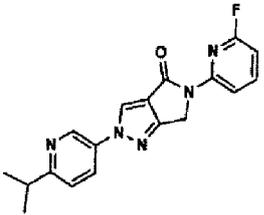
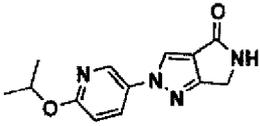
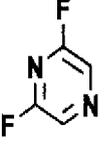
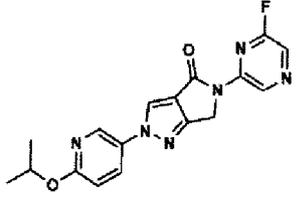
Амид	галогенированный гетероарил	Соединение примера	1. Выход 2. ¹ H-ЯМР 3. МН ⁺ (ESI)
		 <p>140</p>	<p>1. 29%</p> <p>2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,89 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,06-7,94 (м, 2H), 6,89 (дд, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,44 (т, 4H), 2,03-1,91 (м, 4H).</p> <p>3. 365,2</p>
		 <p>141</p>	<p>1. 12%</p> <p>2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,62 (д, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,07 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,72 (т, 4H), 3,53 (т, 4H).</p> <p>3. 382,5</p>

		 <p>142</p>	<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (т, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,07 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,75-3,68 (м, 4H), 3,56-3,45 (м, 4H).</p> <p>3. 382,3</p>
		 <p>143</p>	<p>1. 9%</p> <p>2. ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,67-8,47 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,11 (дд, 1H), 6,75 (д, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,79-3,57 (м, 4H), 2,11-1,80 (м, 4H)</p> <p>3. 366,2</p>
		 <p>144</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,01 (кв, 1H), 7,69 (дд, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,57 (д, 1H), 4,95 (д, 2H), 3,58-3,40 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,01-1,93 (м, 4H).</p> <p>3. 379,2</p>

		 <p>145</p>	<p>1. 8%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,81 (кв, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).</p> <p>3. 299,2</p>
		 <p>146</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,77 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,47 (д, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,54 (с, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,07 (с, 4H).</p> <p>3. 380,2</p>
		 <p>147</p>	<p>1. 2%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,62 (д, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,93 (д, 3H).</p> <p>3. 327,2</p>
		 <p>148</p>	<p>1. 8%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,78 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).</p> <p>3. 300,2</p>

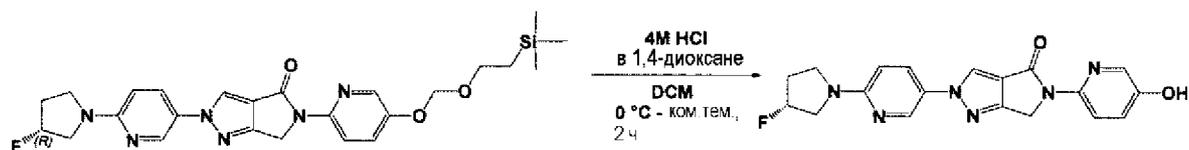
		 <p>149</p>	<p>1. 5%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61 (д, 1H), 8,83 (дд, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,28 (дд, 1H), 7,93 (дд, 1H), 5,28-4,50 (м, 2H), 3,95-3,86 (м, 3H).</p> <p>3. 300,0</p>
		 <p>150</p>	<p>1. 9%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61 (д, 1H), 8,83 (дд, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,28 (дд, 1H), 7,93 (дд, 1H), 5,28-4,50 (м, 2H), 3,95-3,86 (м, 3H).</p> <p>3. 299,2</p>
		 <p>151</p>	<p>1. 4%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF₃COOD) δ 9,71 (д, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,49 (дд, 2H), 8,34 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,63-5,40 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,17-3,80 (м, 4H), 2,62 (с, 1H), 2,52-2,22 (м, 1H).</p> <p>3. 366,2</p>

		 <p>152</p>	<p>1. 4%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 9,73 (д, 1H), 9,32 (дд, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,61-8,47 (м, 2H), 8,36 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,84-5,40 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,17-3,75 (м, 4H), 2,78-2,24 (м, 2H).</p> <p>3. 366,2</p>
		 <p>153</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,63 (д, 1H), 9,21 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,18-3,02 (м, 0H), 1,27 (д, 6H).</p> <p>3. 339,2</p>
		 <p>154</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,14 (с, 1H), 9,05 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,24-8,15 (м, 1H), 8,10-7,98 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,00-6,84 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,24 (д, 1H), 2,02 (с, 2H), 1,83-1,61 (м, 6H).</p> <p>3. 364,0</p>

		 <p>155</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,62 (д, 1H), 9,43-9,36 (м, 2H), 8,59 (дд, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 5,11 (с, 2H).</p> <p>3. 322,2</p>
		 <p>156</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,65-8,52 (м, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,32-8,25 (м, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,06-6,80 (м, 1H), 5,12 (с, 2H).</p> <p>3. 321,0</p>
		 <p>157</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, cdcl₃) δ 8,93 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,13-8,00 (м, 1H), 7,93-7,73 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,33-3,08 (м, 1H), 1,37 (д, 6H).</p> <p>3. 338,2</p>
		 <p>158</p>	<p>1. ND</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,62 (д, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,21 (дд, 1H), 6,96 (д, 1H), 5,33-5,26 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 1,33 (д, 6H).</p> <p>3. 355,2</p>

			1. 23% 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,99 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,93 (д, 3H). 3. 326,2
			1. ND 2. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 9,02 (д, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,19 (дт, 1H), 8,03 (кв, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,90 (дд, 1H), 5,29 (тд, 1H), 5,06 (д, 2H), 1,33 (дд, 6H). 3. 354,2
			1. ND 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,62 (д, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,05 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,30-8,16 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,28-3,11 (м, 1H), 2,13-1,92 (м, 2H), 1,88-1,48 (м, 6H). 3. 365,2

Пример 162



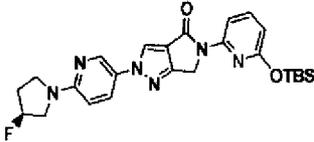
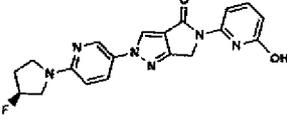
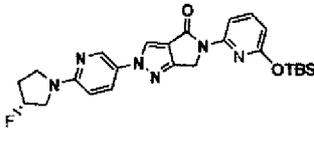
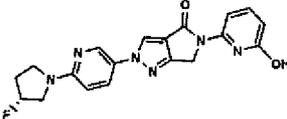
(R)-2-(6-(3-Фторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-4(2H)-он (50 мг, 0,098 ммоль) растворяли в DCM (1,5 мл) и охлаждали до 0°C на бане со льдом

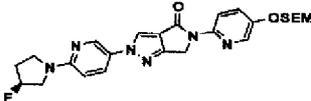
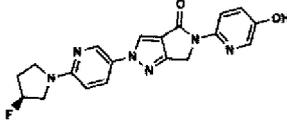
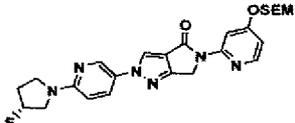
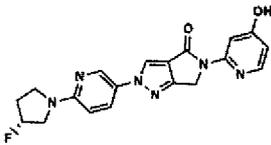
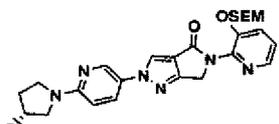
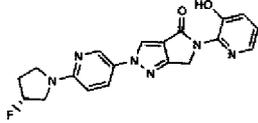
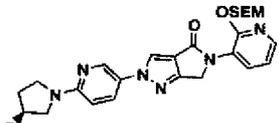
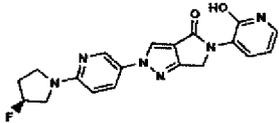
при перемешивании. К раствору добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (0,2 мл) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ледяной воде и подщелачивали водн. насыщ. раствором бикарбонат натрия до pH 8-9. Соединение осаждали и твердые вещества удаляли фильтрованием. Твердое вещество промывали пентаном (3 мл) и дополнительно сушили в высоком вакууме в течение 30 минут с получением целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (10 мг, 27%). ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,85 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,52-8,32 (м, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,86-5,62 (м, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,52-4,01 (м, 4H), 2,87 (с, 1H), 2,75-2,44 (м, 1H). MS: 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

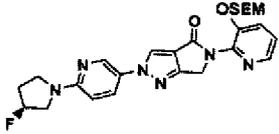
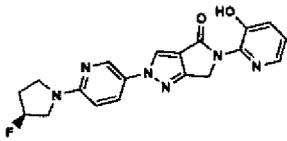
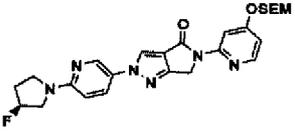
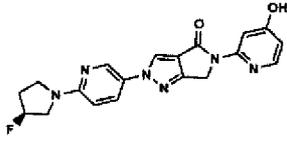
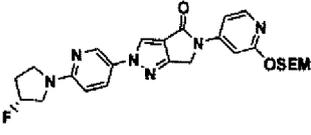
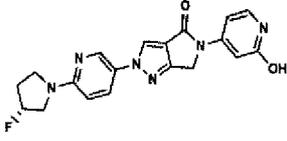
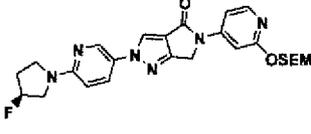
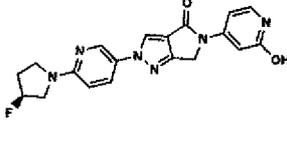
Примеры 163-181

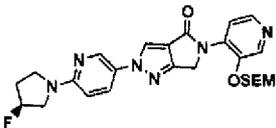
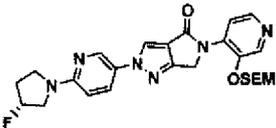
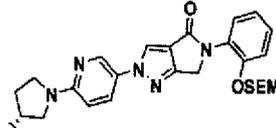
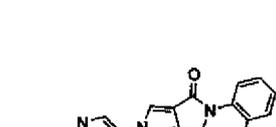
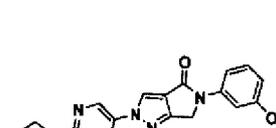
Следуя процедуре снятия защиты, как описано в примере 162, с использованием O-защищенного исходного вещества, указанного в таблице 4с ниже, получали следующие примеры.

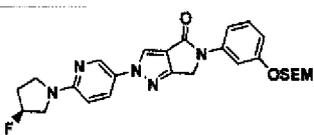
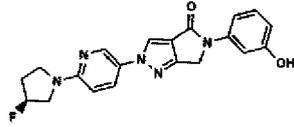
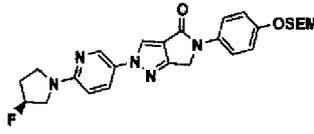
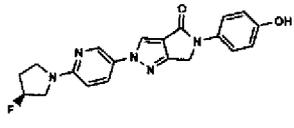
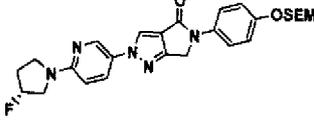
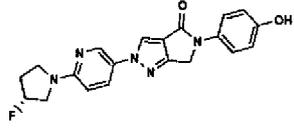
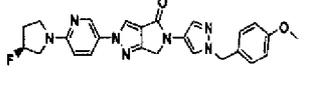
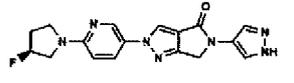
Таблица 4с:

Препаративный пример	Соединение примера	1. Выход 2. ^1H -ЯМР 3. MH^+ (ESI)
	 163	1. ND 2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,41-8,19 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,05 (дд, 2H), 5,72-5,39 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,23-3,77 (м, 5H), 2,63 (с, 1H), 2,53-2,23 (м, 1H). 3. 381,3
	 164	1. ND 2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,55-8,27 (м, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,16 (дд, 2H), 5,77-5,48 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,40-3,85 (м, 4H), 2,73 (д, 1H), 2,65-2,33 (м, 1H). 3. 381,3

 <p>165</p>	 <p>165</p>	<p>1,55%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,42-8,29 (м, 1H), 8,29-8,07 (м, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,63-5,40 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,17-3,83 (м, 4H), 2,63 (с, 1H), 2,52-2,24 (м, 1H).</p> <p>3. 381,1</p>
 <p>166</p>	 <p>166</p>	<p>1,67%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H), 7,01 (д, 1H), 5,72-5,39 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,23-3,65 (м, 4H), 2,62 (с, 1H), 2,51-2,22 (м, 1H).</p> <p>3. 381,3</p>
 <p>167</p>	 <p>167</p>	<p>1,48%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,25-8,00 (м, 2H), 7,58 (дд, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,58-5,34 (м, 1H), 4,17-3,69 (м, 4H), 2,61 (с, 1H), 2,48-2,19 (м, 1H).</p> <p>3. 381,4</p>
 <p>168</p>	 <p>168</p>	<p>1,38%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,66-8,38 (м, 2H), 8,28 (дд, 2H), 8,10-7,85 (м, 1H), 7,36-6,99 (м, 2H), 5,61-5,36 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,14-3,75 (м, 4H), 2,61 (с, 1H), 2,49-2,19 (м, 1H).</p> <p>3. 381,1</p>

	 <p>169</p>	<p>1,42%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,50-8,37 (м, 1H), 8,31-8,13 (м, 2H), 7,67 (дд, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,70-5,36 (м, 1H), 4,31-3,80 (м, 4H), 2,69 (с, 1H), 2,59-2,29 (м, 1H).</p> <p>3. 381,4</p>
	 <p>170</p>	<p>1,50%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 9,01-8,84 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,70-8,58 (м, 1H), 8,52 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,35-7,23 (м, 1H), 6,10-5,62 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,42-4,08 (м, 4H), 2,92 (с, 1H), 2,81-2,47 (м, 1H).</p> <p>3. 381,3</p>
	 <p>171</p>	<p>1,33%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,78-5,39 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,18-3,78 (м, 4H), 2,82-2,20 (м, 2H).</p> <p>3. 381,2</p>
	 <p>172</p>	<p>1,22%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,35-8,09 (м, 2H), 8,01 (дд, 1H), 7,34 (д, 1H), 5,81-5,47 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,37-3,84 (м, 4H), 2,94-2,34 (м, 2H).</p> <p>3. 381,3</p>

 <p>173</p>	<p>1,38%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 9,32-8,07 (м, 5H), 7,31 (с, 2H), 5,81-5,35 (м, 3H), 4,28-3,83 (м, 4H), 2,62-2,32 (м, 2H).</p> <p>3. 381,0</p>
 <p>174</p>	<p>1,40%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,70-8,55 (м, 2H), 8,55-8,35 (м, 3H), 7,34 (с, 1H), 5,58 (с, 3H), 4,24-3,90 (м, 4H), 2,76 (с, 1H), 2,64-2,34 (м, 1H).</p> <p>3. 381,3</p>
 <p>175</p>	<p>1,56%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, CF_3COOD) δ 9,08-8,53 (м, 3H), 8,00-7,24 (м, 5H), 6,05-5,71 (м, 1H), 5,46 (д, 2H), 4,33 (с, 4H), 3,01 (с, 1H), 2,90-2,58 (м, 1H).</p> <p>3. 380,6</p>
 <p>176</p>	<p>1,67%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,47 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,59-7,28 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 5,64-5,38 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,18-3,81 (м, 4H), 2,63 (с, 1H), 2,51-2,24 (м, 1H).</p> <p>3. 380,2</p>
 <p>177</p>	<p>1,54%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,54 (д, 2H), 8,42 (дд, 1H), 7,51 (дт, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 5,76-5,49 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,27-3,89 (м, 4H), 2,74 (с, 1H), 2,63-2,34 (м, 1H).</p> <p>3. 380,2</p>

 <p>178</p>	 <p>178</p>	<p>1,54%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,59 (д, 2H), 8,46 (дд, 1H), 7,56 (дт, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,15 (дд, 1H), 5,94-5,55 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,46-3,93 (м, 4H), 2,79 (с, 1H), 2,68-2,33 (м, 1H).</p> <p>3. 380,2</p>
 <p>179</p>	 <p>179</p>	<p>1,51%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,42 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,06 (д, 1H), 5,77-5,27 (м, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,17-3,65 (м, 2H), 2,61 (с, 1H), 2,51-2,08 (м, 1H).</p> <p>3. 380,3</p>
 <p>180</p>	 <p>180</p>	<p>1,81%</p> <p>2. ^1H ЯМР (500 МГц, CF_3COOD) δ 8,50 (д, 2H), 8,40-8,34 (м, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,14 (д, 2H), 5,78-5,44 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,29-3,73 (м, 4H), 2,69 (с, 1H), 2,61-2,28 (м, 1H).</p> <p>3. 380,3</p>
 <p>Реакцию проводят при 150°C</p> <p>181</p>	 <p>181</p>	<p>1,40%</p> <p>2. ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,09-7,89 (м, 3H), 6,65 (д, 1H), 5,46 (д, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,98-3,65 (м, 4H), 2,25-1,89 (м, 2H).</p> <p>3. 354,1</p>

Предшественник 1

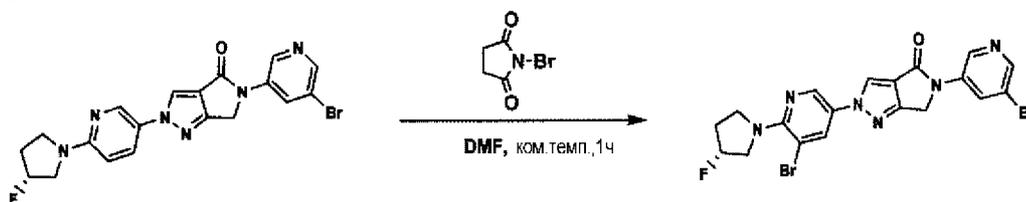


В колбе в атмосфере аргона препаративный пример 7 (135 мг, 0,373 ммоль) растворяли в дихлорметане. Добавляли триэтиламин (1,038 мл, 7,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,290 мл, 3,73 ммоль) к реакционной смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли Метансульфонилхлорид (0,290 мл, 3,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором NaOH и затем трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, силикагель 12 г, колонка; 0-10% метанола в дихлорметане) с получением (S)-1-(5-(4-оксо-5-(пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4H)-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил метансульфоната в виде белого твердого вещества (17,4 мг, 11%). ¹H ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ=9,03 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,44-8,15 (м, 2H), 8,03 (дд, 1H), 7,45 (кв, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,67 (д, 4H), 3,27 (с, 3H), 2,41-2,08 (м, 2H). MS: 441,08 [M+H]⁺

Альтернативная процедура

В пробирке в атмосфере аргона и охлажденной до 0°C, (S)-2-(6-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(пиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(2H)-он (100 мг, 0,276 ммоль), и 4-диметиламинопиридин (337 мг, 2,76 ммоль) смешивали в пиридине (17 мл). Добавляли mesyl-Cl (0,108 мл, 1,380 ммоль) и смесь продували аргоном. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, после чего добавляли 4-диметиламинопиридин (169 мг, 1,380 ммоль) и Mesyl-Cl (0,054 мл, 0,690 ммоль) при 0°C. Через 40 мин к смеси добавляли 0,1 н. раствор NaOH в воде (20 мл) для ее подщелачивания. Раствор выливали в холодную воду и фильтровали. Промывали водой до тех пор, пока pH воды не стал равным 7. Твердое вещество сушили в высоком вакууме в течение 30 мин с получением соединения в виде оранжевого твердого вещества (86 мг, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,86-3,42 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 2,40-2,24 (м, 2H). MS: 441,1 [M+H]⁺

Предшественник 2

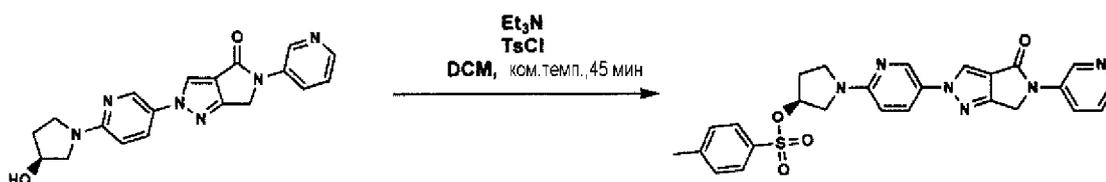


N-бромсукцинимид (22 мг, 0,126 ммоль) добавляли к раствору препаративного примера 8 (43 мг, 0,097 ммоль) в диметилформамиде (3 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, реакционную смесь затем разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в ацетонитриле и твердое вещество собирали фильтрованием. Неочищенное твердое вещество затем очищали флэш-хроматографией (силикагель, колонка с силикагелем 12 г; 2-5% метанола в дихлорметане). Фракции концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали в ацетонитриле. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением (R)-2-(5-бром-6-(3-фторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(5-бромпиридин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(2H)-она в виде бежевого твердого вещества (16 мг, 32%).

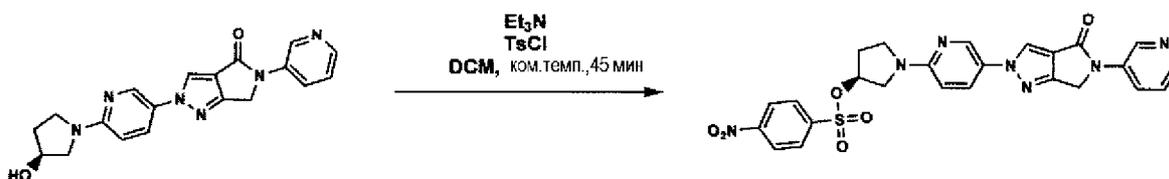
^1H -ЯМР δ 8,88 (д, 1H), 8,83-8,70 (м, 1H), 8,51-8,32 (м, 2H), 8,22-7,83 (м, 2H), 5,75-4,77 (м, 3H), 4,32-3,72 (м, 4H), 0,98-0,67 (м, 2H). MS: 523,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Предшественник 3



К раствору препаративного примера 7 (70 мг, 0,193 ммоль) в DCM (3,5 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,08 мл, 0,5797 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до 0°C , затем порциями добавляли п-толуолсульфонилхлорид (73 мг, 0,3865 ммоль) в течение 10 минут, а затем добавляли DMAP (23 мг, 0,193 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч, процесс реакции отслеживали с помощью TLC. После завершения реакции, смесь разбавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (5 мл) при комнатной температуре и дважды экстрагировали 5% MeOH в DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением твердого вещества бледно-желтого цвета. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле (100-200 меш), элюируя градиентом DCM/MeOH (100/0 \rightarrow 98/2) с получением целевого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (20 мг, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- D_6) δ 9,03 (д, 1H), 8,86 (д, 1H), 8,58 (дд, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,32-8,18 (м, 1H), 7,99 (ддд, 1H), 7,69-7,54 (м, 2H), 7,44 (тд, 3H), 6,62 (дд, 1H), 5,25-5,01 (м, 3H), 3,76-3,39 (м, 4H), 2,39 (д, 3H), 2,36-2,01 (м, 2H). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517,3

Предшественник 4

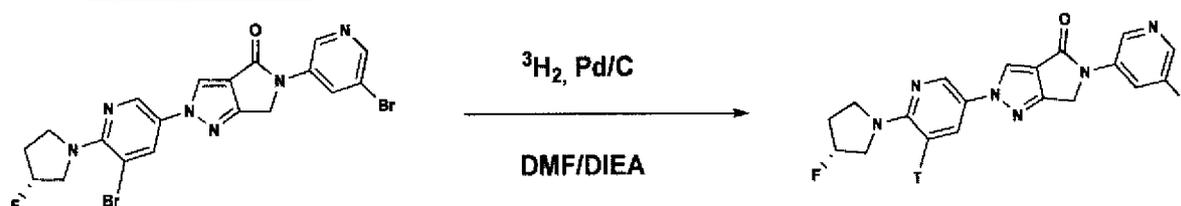


В колбе в атмосфере аргона препаративный пример 7 (700 мг, 1,93 ммоль) и 4-DMAP (236 мг, 1,93 ммоль) суспендировали в 9,4 мл пиридина и охлаждали до 0°C . Добавляли 4-нитробензолсульфонилхлорид (2,14 г, 9,66 ммоль) и суспензию

перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли 4-DMAP (118 мг, 0,97 ммоль) и 4-нитробензолсульфонилхлорид (1,07 г, 4,83 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Далее добавляли 4-DMAP (118 мг, 0,97 ммоль) и 4-нитробензолсульфонилхлорид (1,07 г, 4,83 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 дня при комнатной температуре. Добавляли 40 мл 1М NaOH и полученную смесь центрифугировали в течение 5 мин при 6000 rpm. Пробирку для центрифугирования декантировали и оставшееся твердое вещество промывали 4 раза 40 мл воды. Воду удаляли центрифугированием/декантацией после каждой стадии промывки. Оставшееся твердое вещество суспендировали в воде, переносили в колбу и выпаривали с получением целевого продукта в виде коричневатого твердого вещества (871 мг, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =9,04 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,68-7,90 (м, 8H), 7,46 (bs, 1H), 6,63 (д, 1H), 5,42 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,86-3,39 (м, 4H), 2,36-2,05 (м, 2H). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547,97

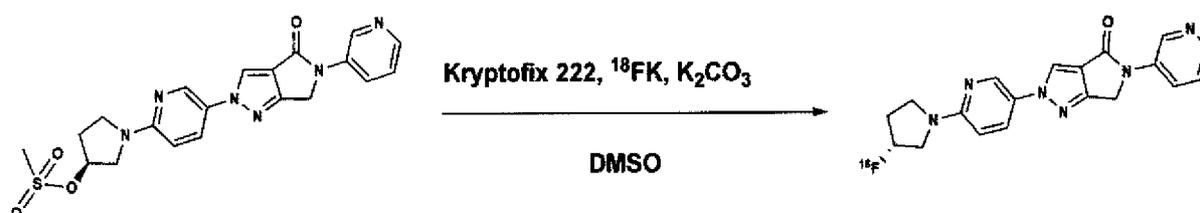
Радиолигандный синтез

Пример-1 [^3H -1]



Предшественник 2 (0,5 мг) растворяли в диметилформамиде (DMF) (0,3 мл) и N, N-диизопропилэтиламине (DIEA) (5 мкл) в тритиевом реакционном сосуде. Добавляли 10% Pd/C (0,5 мг) и сосуд герметизировали до 0,5 атм газообразным тритием при -200°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, охлаждали до -200°C и избыточный газ удаляли. Реакционную колбу промывали 4×1 мл CH₃OH, пропуская каждую промывочную жидкость CH₃OH через слой целита. Объединенный метанол удаляли в вакууме. Материал очищали с помощью ВЭЖХ. Подвижную фазу удаляли и продукт повторно растворяли в абсолютном этаноле. (5 мКи с радиохимической чистотой >99% и удельной активностью 43,6 Ки/ммоль). T означает тритий (^3H). MS (ESI): m/z=369 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 1-[^{18}F -1]



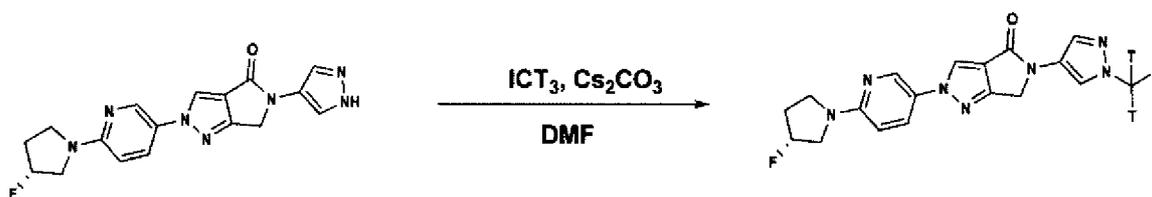
Стадия сушки: В типичной процедуре [^{18}F]фторид в транспортировочном флаконе (целевая вода, полученная из коммерческого циклотрона) переносили на ионообменный картридж и улавливали на нем. Затем его элюировали раствором карбоната калия и Kryptofix 222 в реакционном сосуде (RV1) модуля TRACERlab®. Раствор сначала

выпаривали нагреванием при 95°C в течение 4 мин в вакууме и потоке гелия. В RV1 добавляли ацетонитрил (1 мл) и продолжали выпаривание в тех же условиях в течение 2 мин в вакууме и потоке гелия. После второго добавления ацетонитрила (1 мл) проводили окончательное выпаривание при 95°C в течение 2 мин в вакууме и потоке гелия. Затем реактор охлаждали до 60°C.

Радиомечение: В реакционный сосуд добавляли раствор предшественника 1 (1 мг) в безводном диметилсульфоксиде (0,7 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 10 мин. Реактор охлаждали до 40°C, разбавляли подвижной фазой ВЭЖХ (1,8 мл) и содержимое переносили во флакон с контурной загрузкой (RV2). Реактор промывали водой для инъекций (2,5 мл) и промывную жидкость переносили в RV2. Содержимое RV2 переносили в петлю инжектора ВЭЖХ для очистки.

Очистка ВЭЖХ: Очистку проводили с помощью ВЭЖХ с использованием полупрепаративной колонки Phenomenex Synergi C18 (5 мкм, 250×10 мм) и элюировали смесью раствора ацетонитрил/ацетат аммония (20 мМ) (35/65, об./об.) при скорости потока 4 мл/мин. Фракцию продукта собирали в Колбу1, содержащую 20 мл аскорбата натрия (5 мг/мл) в воде для инъекций. Разбавленную смесь продукта пропускали через картридж для твердофазной экстракции C18 и картридж промывали 10 мл аскорбата натрия (5 мг/мл) в воде для инъекций. Радиоактивно меченый продукт элюировали из картриджа SPE 1,0 мл этанола 200-proof USP в колбу для композиции, предварительно загруженную 10 мл основы композиции (аскорбат натрия (4,67 мг/мл) в физиологическом растворе). Картридж промывали 4,0 мл основы композиции и промывку смешивали с содержимым колбы для композиции. Полученный раствор пропускали через стерилизующий мембранный фильтр 0,2 мкм в стерильный флакон с вентилируемым фильтром (флакон конечного продукта, FPV), предварительно заполненный 15 мл физиологического раствора (выход с поправкой на распад 27%).

Пример-4 [³H-4]



В реакционный сосуд с тритием добавляли соединение примера 4 (1,0 мг), затем карбонат цезия (1,0 мг), затем DMF (0,1 мл), и в конце, йодметан, [3H] (100 мКи). Сосуд герметично закрывали и раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь переносили в колбу большего размера и реакционный сосуд промывали 4 x 2 мл метанола. Объединенный метанол удаляли в вакууме. Неочищенный выход: 38 мКи. Материал очищали на колонке с силикагелем. Подвижную фазу удаляли под вакуумом и продукт повторно растворяли в 0,05% TFA в воде/ацетонитриле. Материал дополнительно очищали полупрепаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Подвижную фазу удаляли в вакууме и продукт повторно растворяли в

абсолютном этаноле. (4,8 мКи, чистота >99%). Удельная активность определена как 79,98 Ки/ммоль с помощью MS.

MS (ESI): $m/z=374$ (100%) $[M+H]^+$

ОПИСАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Получение агрегатов альфа-синуклеина (α -syn) головного мозга при болезни Паркинсона (PD)

Процедура была адаптирована из протокола, описанного Spillantini et al., 1998. Блоки замороженных тканей от доноров с PD размораживали на льду и гомогенизировали с использованием стеклянного гомогенизатора Даунса. Затем гомогенат центрифугировали при 11000 x g (12700 об/мин) в ультрацентрифуге (Beckman, XL100K) в течение 20 минут при 4°C с использованием предварительно охлажденного ротора 70.1 (Beckman, 342184). Осадки ресуспендировали в буфере для экстракции [10 mM Tris-HCl pH 7,4, 10% сахарозы, 0,85 mM NaCl, 1% ингибитора протеазы (Calbiochem 539131), 1 mM EGTA, 1% ингибитора фосфатазы (Sigma P5726 и P0044)] и центрифугировали при 15000 x g (14800 об/мин, ротор 70.1 Ti) в течение 20 минут при 4°C. Осадки отбрасывали и к супернатантам добавляли саркозил (20% исходный раствор, Sigma L7414) до конечной концентрации 1% при комнатной температуре в течение одного часа. Затем этот раствор центрифугировали при 100000 x g (38000 об/мин, ротор 70.1 Ti) в течение одного часа при 4°C. Осадки, содержащие обогащенные агрегаты α -syn, ресуспендировали в PBS и хранили при -80°C до использования.

2. Анализ конкурентного микрорадиосвязывания для определения аффинности связывания

Агрегаты α -syn, полученные из мозга при PD, наносили на предметные стекла для микрочипов. Предметные стекла инкубировали с эталонным лигандом, содержащим тритий, [3 H]- α -syn-Ref (как описано в WO2017/153601) при 20 nM и примерами соединений по настоящему изобретению (радиоактивно немеченых) либо при 1 мкМ, либо при возрастающих концентрациях в диапазон от 50 пМ до 2 мкМ. После инкубации предметные стекла промывали и помещали на люминофорный экран для хранения (GE healthcare, BAS-IP TR 2025). После экспозиции люминофорные экраны для хранения сканировали с помощью системы лазерной визуализации (Typhoon FLA 7000) для считывания сигнала из экспериментов по радиосвязыванию, описанных выше (Typhoon FLA 7000) для считывания сигнала из экспериментов по радиосвязыванию, описанных выше. Количественную оценку сигнала проводили с помощью программного пакета ImageJ. Неспецифический сигнал определяли с избытком радиоактивно немеченого эталонного лиганда (1 мкМ) и специфическое связывание рассчитывали путем вычитания неспецифического сигнала из общего сигнала. Конкуренцию рассчитывали в процентах, где 0% определяли как специфическое связывание в присутствии носителя и 100% как значения, полученные в присутствии избытка радиоактивно немеченого эталонного лиганда. Все измерения проводились не менее чем в двух технических повторах. Значения

K_i рассчитывали в GraphPad Prism7 путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом.

Примеры соединений оценивали на предмет их способности конкурировать со связыванием $[^3\text{H}]$ радиоактивно меченого эталонного лиганда с агрегатами α -syn, происходящими из головного мозга пациентов с PD. Результаты анализа конкурентного микрорадиосвязывания для исследуемых соединений примеров показаны в таблице 5 как: % конкуренции при 1 мкМ и значение K_i . Все измерения проводили на одних и тех же агрегатах α -syn, полученных из мозга при PD. Приведенное здесь значение K_i для соединения 1 представляет собой среднее значение двух независимых экспериментов.

Таблица 5:

Соединение примера по.	Анализ конкурентного микрорадиосвязывания	
	Конкуренция при 1 мкМ (%)	K_i (нМ)
1	94	30
2	68	Не определено

Таблица 5: Оценка аффинности связывания с помощью анализа конкурентного микрорадиосвязывания на агрегатах α -syn, полученных из головного мозга человека при PD. Слева: процент (%) конкуренции за тритированный эталонный лиганд в присутствии 1 мкМ соединений примера 1 и 2. Справа показано значение K_i для соединения примера 1. Как показано в Таблице 5, соединения примеров 1 и 2 по настоящему изобретению демонстрируют хорошее связывание с агрегатами α -syn, происходящими из головного мозга при PD.

3. Оценка целевого воздействия примера-1 $[^3\text{H}-1]$ в α -синуклеинопатиях и тканях AD

3A: С помощью микроауторадиографии высокого разрешения

Протокол был адаптирован из Marquie et al., 2015. Срезы инкубировали с тритиевым соединением примера 1 (пример-1 $[^3\text{H}-1]$) или эталонным тау-лигандом ($[^3\text{H}]-\text{Tau-Ref}$ при 60 нМ в течение одного часа при комнатной температуре (ком.темп.). Затем срезы промывали следующим образом: один раз в ледяном буфере 50 мМ Tris-HCl pH 7,4 в течение одной минуты, два раза в 70% ледяном этаноле в течение одной минуты, один раз в ледяном буфере 50 мМ Tris-HCl pH 7,4 в течение одной минуты и в конце, быстро промывали ледяной дистиллированной водой. Срезы высушивали и затем подвергали воздействию ядерной эмульсии Ilford типа K5 (Agar Scientific, AGP9281) в светонепроницаемом ящике для хранения слайдов. Через пять дней срезы проявляли, последовательно погружая их в следующие растворы: 1.) Ilford Phenisol Developer (разведение 1:5 в H_2O , Agar Scientific, AGP9106), 2.) Ilfostop solution (разведение 1:20 в H_2O , Agar Scientific, AGP9104), 3.) Ilford Nupam Fixer (разведение 1:5 в H_2O , Agar Scientific, AGP9183) и, в конце, промывали H_2O .

По показаниям на том же срезе также проводили иммуноокрашивание. Для получения изображения срезы приготавливали с использованием реагента ProLong Gold

Antifade (Invitrogen P36930) и визуализировали на сканере слайдов Panoramic150 (3DHistech) с 20x объективом, получающим отдельно светлопольные и флуоресцентные изображения.

3В. Путем окрашивания срезов с использованием антител

Срезы головного мозга подвергали иммуноокрашиванию с использованием имеющихся в продаже антител, специфичных к фосфорилированному серину по аминокислоте 129 α -синуклеина (a-syn-pS129, кроличье моноклональное, Abcam 51253) или мышинных конформационно-зависимых антител против тау-белка (MC1, любезно предоставленных Peter Davies, Northwell, US) или коммерчески доступных антител, специфичных к TDP-43, фосфорилированному серину в положении аминокислоты 409/410 (анти-pTDP-43 pS409/410, Biolegend 829901). Срезы фиксировали в течение 15 минут при 4°C с помощью 4% формальдегида (Sigma, 252549) и промывали три раза в течение пяти минут 1x PBS (забуференный фосфатом Дульбекко физиологический раствор, Sigma D1408) при комнатной температуре. Затем срезы насыщали и пермеабелизировали в блокирующем буфере (PBS, 10% NGS, 0,25% Triton X-100) в течение одного часа при комнатной температуре и инкубировали в течение ночи при 4°C с первичным антителом, соответствующим a-syn-pS129 или MC1 (в PBS, 5% NGS, 0,25% Triton X-100). На следующий день срезы промывали три раза в течение пяти минут 1x PBS перед инкубацией со вторичным, AlexaFluor647-меченым козьим анти-кроличьим (Abcam, ab150079) или козьим анти-мышинным (115-605-166, Jackson ImmunoResearch) антителом в течение 45 мин при комнатной температуре. После инкубации со вторичными антителами срезы трижды промывали в PBS перед дальнейшей обработкой. Для получения изображений срезы приготавливали с использованием реагента ProLong Gold Antifade (Invitrogen P36930) и получали изображение с помощью сканера слайдов Panoramic150 Slide Scanner (3DHistech; Hungary).

Результаты: Микроауторадиографию высокого разрешения с примером 1 [^3H -1] выполняли на замороженных срезах головного мозга человека из различных случаев а-синуклеинопатии. Сильный ауторадиографический сигнал от примера-1 [^3H -1] был обнаружен в виде накопления серебряных зерен (фиг. 1 внизу) и локализован вместе с иммунофлуоресцентным сигналом от a-syn-pS129 антитела (фиг. 1 вверху), что свидетельствует о сильном целевом воздействии на тельца Леви и нейриты Леви, а также агрегаты a-syn очень малого размера при PD и других а-синуклеинопатиях, включая множественную системную атрофию (MSA), деменцию с тельцами Леви (DLB), вариант болезни Альцгеймера с тельцами Леви (LBV) и PDD.

4. Оценка специфического связывания примера-1 [^3H -1] в срезах головного мозга от доноров с PD, PDD и контрольных доноров без деменции (NDC) с помощью ауторадиографии

Замороженные срезы головного мозга человека из одного семейного случая PD (миссенс-мутация гена G51D а-синуклеина [SNCA]), помеченного как SNCA (G51D), одного случая PDD и двух контрольных случаев без деменции (NDC) сначала быстро

фиксируют в течение 15 минут при 4°C 4% параформальдегидом (Sigma, 252549) и промывают три раза в течение пяти минут PBS (забуференный фосфатом Дульбекко физиологический раствор, Sigma) при комнатной температуре. Затем все предметные стекла перед использованием в эксперименте уравнивали в течение 20 минут в 50 мМ Tris-HCl pH 7,4 буфере перед использованием в эксперименте. Каждый срез мозга инкубировали с фиксированной концентрацией (10 нМ) тритированного соединения примера 1 (пример-1 [³H-1]) или эталонного α-syn-лиганда ([³H]-α-syn-Ref), или увеличивающимися концентрациями примера-1 [³H-1] в диапазоне от 1,25 нМ до 80 нМ тритированного соединения в Tris-HCl-буфере в течение двух часов при комнатной температуре (общее связывание, '-'). Для определения неспецифического (NS) связывания пример-1 [³H-1] или [³H]-α-syn-Ref смешивали с 1 мкМ радиоактивно немеченого соединения (пример 1 или α-syn-Ref соответственно, самоблокировка, '+'). Предметные стекла промывали и помещали под экраны для визуализации Phosphor (GE Healthcare, BAS-IP TR 2025) в кассетах для визуализации. Экраны изображений сканировали с использованием системы лазерной визуализации (Typhoon, FLA 7000) и полученные изображения анализировали с использованием программного пакета ImageJ. Специфическое связывание определяли путем вычитания неспецифического сигнала из общего сигнала. Значения K_d рассчитывали в GraphPad Prism7 путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом.

Результаты: Пример-1 [³H-1] продемонстрировал дозозависимый ауторадиографический сигнал в различных тканях с α-синуклеинопатией, включая PDD (фиг. 2A) и генетический случай PD (фиг. 3A). Замещающий сигнал в обоих случаях хорошо коррелировал с локализацией патологии α-syn, что определялось окрашиванием α-syn-pS129 антителом, что указывает на специфическое связывание соединения с тканью от PDD и PD (фиг. 2B и 3B). Путем количественной оценки специфического сигнала константу диссоциации (K_d) рассчитывали при 11-13 нМ (фиг. 2C/таблица 6 и фиг. 3C/таблица 6), что свидетельствует о хорошей аффинности связывания с патологическими агрегатами α-синуклеина.

Таблица 6:

Пример-1 [³ H-1]	PDD	Генетическая болезнь Паркинсона (SNCA (G51D))
B max	1104	3004
Kd	11 нМ	13 нМ
R ²	0,93	0,88

Таблица 6: Оценка аффинности связывания примера-1 [³H-1] с тканью головного мозга человека в случае идиопатической PD (PDD) и случае семейной PD (G51D миссенс-мутация) с помощью ауторадиографии. Рассчитывали константу диссоциации (K_d) и занятость сайта связывания (B_{max}) путем применения подбора кривой нелинейной

регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом GraphPad Prism7. R^2 представляет собой коэффициент детерминации.

Кроме того, по сравнению с эталонным α -syn лигандом, пример-1 [^3H -1] продемонстрировал улучшенное общее и превосходное специфическое связывание с тканями из различных случаев α -синуклеинопатии, а также очень слабое связывание с непораженной тканью (NDC), (фиг. 4А и фиг. 4В).

5. Исследования связывания с насыщением агрегатов α -syn, полученных из головного мозга при болезни Паркинсона, с помощью микрорадиосвязывания

Агрегаты α -syn, полученные из мозга при PD, наносили на предметные стекла для микрочипов. Предметные стекла инкубировали с примером-1 [^3H -1] или [3H]- α -syn-Ref при возрастающих концентрациях в диапазон от 300 пМ до 150 нМ. После инкубации предметные стекла промывали и помещали на люминофорный экран для хранения (GE healthcare, BAS-IP TR 2025). После экспозиции люминофорные экраны для хранения сканировали с помощью системы лазерной визуализации (Typhoon FLA 7000) для считывания сигнала из экспериментов по радиосвязыванию, описанных выше. Количественную оценку сигнала проводили с помощью программного пакета ImageJ. Неспецифический сигнал определяли с избытком радиоактивно немеченого эталонного лиганда (пример-1 или α -syn-Ref, respectively, при 2 мкМ) и специфическое связывание рассчитывали путем вычитания неспецифического сигнала из общего сигнала. Значения K_d рассчитывали в GraphPad Prism7 путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом.

Результаты: Пример-1 [^3H -1] оценивали в исследованиях связывания с насыщением гомогенатов тканей PD с помощью микро-радиосвязывания и сравнивали непосредственно с эталонным α -syn связывающим веществом. Как показано на фиг.5, пример-1 [^3H -1] демонстрирует высокую и улучшенную занятость сайта связывания на агрегатах α -syn, полученных из мозга при PD.

6. Оценка замещения примера-1 [^3H -1] с α -syn-Ref на агрегатах α -syn, полученных из головного мозга при болезни Паркинсона, путем микрорадиосвязывания

Агрегаты α -syn, полученные из мозга при PD, наносили на предметные стекла для микрочипов. Предметные стекла инкубировали с примером-1 [^3H -1] при 20 нМ и либо α -syn-Ref, либо соединением примера 1 (радиоактивно немеченых) при возрастающих концентрациях в диапазон от 50 пМ до 2 мкМ. После инкубации предметные стекла промывали и помещали на люминофорный экран для хранения (GE healthcare, BAS-IP TR 2025). После экспозиции люминофорные экраны для хранения сканировали с помощью системы лазерной визуализации (Typhoon FLA 7000) для считывания сигнала из экспериментов по радиосвязыванию, описанных выше. Количественную оценку сигнала проводили с помощью программного пакета ImageJ. Неспецифический сигнал определяли с избытком радиоактивно немеченого соединения примера 1 (2 мкМ) и специфическое связывание рассчитывали путем вычитания неспецифического сигнала из общего сигнала. Конкуренцию рассчитывали в процентах, где 0% определяли как специфическое

связывание в присутствии носителя и 100% как значения, полученные в присутствии избытка радиоактивно немеченого эталонного лиганда. Все измерения проводились не менее чем в двух технических повторах.

Результаты: Оценивали, может ли пример-1 [^3H -1] быть замещен радиоактивно немеченым соединением a-syn-Ref. Соединение a-syn-Ref лишь частично конкурировало с примером-1 [^3H -1] в отношении агрегатов a-syn головного мозга в случаях идиопатической болезни Паркинсона (фиг. 6), что свидетельствует о том, что соединение примера 1 связывается с другим или частично перекрывающимся связывающим карманом патологических агрегатов a-syn по сравнению с соединением a-syn-Ref.

7. Анализ конкурентного радиосвязывания для определения константы ингибирования (K_i) примера соединения 1 на гомогенатах головного мозга при AD

Получение гомогенатов головного мозга человека с болезнью Альцгеймера (AD):

Процедура была адаптирована из протокола, описанного Bagchi et al., 2013. Блоки замороженных тканей от доноров с AD размораживали на льду и гомогенизировали в высокосолевым буфере (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 0,75M NaCl, 5 mM EDTA), дополненном ингибиторами протеазы (Complete; Roche 11697498001) при 4°C с использованием стеклянного гомогенизатора Даунса. Гомогенат центрифугировали при 100000 x g (38000 об/мин) в ультрацентрифуге (Beckman, XL100K) в течение одного часа при 4°C с использованием предварительно охлажденного ротора 70.1 (Beckman, 342184). Осадки ресуспендировали в высокосолевым буфере с добавлением 1% Triton X-100 и гомогенизировали при 4°C с использованием стеклянного гомогенизатора Даунса. Гомогенаты снова центрифугировали при 100000 x g (38000 об/мин, 70.1 ротор) в течение одного часа при 4°C. Осадки ресуспендировали в высокосолевым буфере с добавлением 1% Triton X-100 и 1M сахарозы и гомогенизировали при 4°C с использованием стеклянного гомогенизатора Даунса. Гомогенаты центрифугировали при 100000 x g (38000 об/мин, 70.1 ротор) в течение одного часа при 4°C. Полученные осадки, содержащие нерастворимую фракцию, ресуспендировали в PBS, делили на аликвоты и хранили при -80°C до использования.

Фиксированную концентрацию нерастворимой фракции AD инкубировали с тритиевым эталонным лигандом Abeta (^3H -Abeta-Ref) при 10 nM и увеличивающимися концентрациями радиоактивно немеченого соединения примера 1 в диапазоне от 400 pM до 20 мкМ в течение двух часов при комнатной температуре. Затем образцы фильтровали под вакуумом на фильтровальных планшетах GF/C (PerkinElmer) для улавливания агрегатов со связанным радиолигандом и промывали пять раз 50 mM Tris pH 7,5. Затем фильтры GF/C сушили и в каждую лунку добавляли сцинтилляционную жидкость (UltimateGold, PerkinElmer). Фильтры анализировали на сцинтилляционном счетчике Microbeta2 (PerkinElmer). Неспецифический сигнал определяли с избытком радиоактивно немеченого эталонного лиганда (2 мкМ) и специфическое связывание рассчитывали путем вычитания неспецифического сигнала из общего сигнала. Конкуренцию рассчитывали в процентах, где 0% определяли как специфическое связывание в присутствии носителя и

100% как значения, полученные в присутствии избытка радиоактивно немеченого эталонного лиганда. Значения K_i рассчитывали в GraphPad Prism7 путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом. Измерения проводились не менее чем в двух повторностях.

Результаты: Как показано на фиг. 7 и в таблице 7, значение K_i соединения примера 1 в гомогенатах мозга, полученных при AD, было определено при 330 нМ. Основываясь на аффинности связывания примера-1 [^3H -1] с тканями головного мозга при PD с помощью ауторадиографии и в гомогенатах головного мозга при PD путем микрорадиосвязывания, соединение примера 1 показало хорошую селективность в отношении a-syn по сравнению с патологическими агрегатами Abeta, присутствующими в гомогенатах головного мозга человека при болезни Альцгеймера. Кроме того, пример-1 [^3H -1] не продемонстрировал специфического целевого взаимодействия с агрегатами тау в ткани мозга при AD по сравнению с эталонным тау-связывающим веществом, используемым в качестве положительного контроля (фиг. 8), что свидетельствует о хорошей селективности по отношению к патологическим агрегатам тау. Вдобавок к этому, пример-1 [^3H -1] продемонстрировал очень слабое связывание или отсутствие связывания с агрегатами TAR ДНК-связывающего белка 43 (TDP-43), присутствующими в ткани головного мозга типа С лобно-височной долевого дегенерации TDP (FTLD-TDP) (фиг. 9), что свидетельствует о хорошей селективности по отношению к патологическим агрегатам TDP-43. В целом, эти данные указывают на селективность соединения примера 1.

Таблица 7:

Соединение примера 1	
K_i	330 нМ
R^2	0,97

Таблица 7: Определение значения K_i примера соединения 1 для замены [^3H]-Abeta-Ref немеченым радиоактивным изотопом соединения 1 в гомогенатах, полученных из головного мозга при AD. Значения K_i и R^2 рассчитывали путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом в GraphPad Prism7.

8. ФК исследования на здоровой обезьяне

Примату, не являющемуся человеком (NHP), внутривенно (в/в) вводили ^{18}F -меченый пример-1 [^{18}F -1] (6,5 мКи), используя 1 мл этанола и 14 мл аскорбата/солевого раствора (раствор аскорбата получали в концентрации 9,3 мг/мл). ПЭТ-сканирование обезьян выполняли на Siemens Focus 220. Получение ПЭТ начинали непосредственно перед введением радиоактивной дозы. Изображения были созданы в виде динамических сканирований в течение 120 минут с фокусировкой головы. Пример 1 [^{18}F -1] имел быстрое поглощение (через 3,5 мин после инъекции) при 2,0 SUV_{max} весь мозг. Кроме того, в примере 1 [^{18}F -1] наблюдалось быстрое вымывание с пиком до полупика в течение 14

минут (фиг. 10). Эти данные доказывают, что ФК профиль примера-1 [^{18}F -1] у приматов, не являющихся человеком, подходит для его использования в качестве агента для ПЭТ головного мозга у человека.

9. Оценка специфического связывания примера-1 [^3H -1] в срезах головного мозга от доноров с PD, PDD, MSA, LBV и контрольных доноров без деменции (NDC) с помощью ауторадиографии

Замороженные срезы головного мозга человека из одного случая PD, двух случаев PDD, двух случаев MSA, одного случая LBV и трех контрольных случаев без деменции (NDC) сначала быстро фиксировали в течение 15 минут при 4°C 4% параформальдегидом (Sigma, 252549) и промывали три раза в течение пяти минут PBS (забуференный фосфатом Дульбекко физиологический раствор, Sigma) при комнатной температуре. Затем все предметные стекла перед использованием в эксперименте уравнивали в течение 20 минут в 50 мМ Tris-HCl pH 7,4 буфере перед использованием в эксперименте. Каждый срез мозга инкубировали с фиксированной концентрацией (10 нМ) тритированного соединения примера 1 (пример-1 [^3H -1]) в Tris-HCl буфере в течение двух часов при комнатной температуре (общее связывание, 'Общее'). Для определения неспецифического (NS) связывания пример-1 [^3H -1] смешивали с 5 мкМ радиоактивно немеченого соединения примера 1. Предметные стекла промывали и затем экспонированы и сканировали в системе ауторадиографии в реальном времени (BeaQuant instrument, ai4R).

Результаты: Пример-1 [^3H -1] продемонстрировал связывание с мишенью в различных тканях а-синуклеинопатии, включая два случая MSA, один случай LBV и два случая PDD (фиг. 11A). Замещающий сигнал хорошо коррелировал с локализацией и нагрузкой а-syn патологии, как определено окрашиванием а-syn-pS129 антителом (фиг. 11B), что указывает на специфическое связывание соединения. Кроме того, ауторадиографический сигнал оказался сильнее у больных доноров по сравнению с несколькими контрольными случаями без деменции, в отношении которых сигнал был слабым.

10. Анализ конкурентного микрорадиосвязывания для определения аффинности связывания

Агрегаты а-syn, полученные из мозга при PD, наносили на предметные стекла для микрочипов. Предметные стекла инкубировали с примером-1 [^3H -1] при 6 нМ или 20 нМ и соединениями примера (радиоактивно немечены) при 1 мкМ и 100 нМ. В некоторых случаях радиоактивно немеченые соединения примеров дополнительно оценивали в диапазоне различных концентраций от 0,05 нМ до 2 мкМ. После инкубации предметные стекла промывали и сканировали с помощью системы ауторадиографии в реальном времени (BeaQuant, ai4R). Количественную оценку сигнала проводили с помощью программного обеспечения для анализа изображений BeaImage (ai4R). Неспецифический сигнал определяли с избытком радиоактивно немеченого примера-1 (2 мкМ) и специфическое связывание рассчитывали путем вычитания неспецифического сигнала из общего сигнала. Конкуренцию рассчитывали в процентах, где 0% определяли как

специфическое связывание в присутствии носителя и 100% как значения, полученные в присутствии избытка радиоактивно немеченого примера-1. Значения K_i рассчитывали в GraphPad Prism7 путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом. Все измерения проводились не менее чем в двух технических повторностях. Для соединений, протестированных более чем в одном эксперименте, приводится среднее значение повторов или значения K_i в независимых экспериментах.

Результаты: Примеры соединений оценивали на предмет их способности конкурировать со связыванием лиганда [^3H -1] примера-1 с агрегатами α -syn, происходящими из головного мозга пациента с PD. Результаты анализа конкурентного микрорадиосвязывания для исследуемых соединений примеров показаны в таблице 8 как: % конкуренции при 1 мкМ и 100 нМ. В таблице 8 также представлены значения K_i .

Таблица 8

Соединение примера по.	Анализ конкурентного микрорадиосвязывания		
	Конкуренция при 1 мкМ (%)	Конкуренция при 100 нМ (%)	K_i (нМ)
2	98	72	7
3	89	45	57
4	92	58	50*
5	98	68	26
6	98	87	19
7	101	87	5
8	91	67	
9	90	69	
10	90	58	61**
11	98	50	
12	25		
13	31	4	
14	77	42	
15	91	61	
16	70	32	
17	100	68	21
18	86	23	111
19	83	23	74
20	90	48	

21		84	
22		72	
23		81	
24		97	
25	94	64	68
26	108	87	20
27	99	87	13
28	99	89	
29		91	
30	95	80	
31		86	
32	25	16	
33		75	
34	89	80	
35		73	
36	91	74	
37		37	
38		70	
39	66	43	
40	77	50	49
41	93	61	
42	89	57	
43	88	47	
44		90	
45	92	78	52**
46		61	
47		39	
48	77	42	132
49	84	48	
50	103	94	8
51	100	80	
52	29	26	
53	54	27	
54	88	71	19

55	38	11	
56		93	
57		88	
58	98	85	
59		86	
60	71	70	
61	80	53	
62	27	8	
63	96	79	
64	95	54	2
65		64	
66	92	72	
67		71	
68		63	
69	48	16	
70		65	
71	51	18	
72	79	45	
73	66	33	
74	39	22	
75	73	58	
76	93	69	
77	94	95	
78		60	
79		74	
80	83	51	56
81	90	56	118
82		84	
83		47	
84	38	14	
85	99	72	
86		64	
87	92	67	15**
88		75	

89	75	29	
90	51	18	
91	84	44	42
92	73	32	
93	47	12	
94	70	18	
95	68	34	54
96	39	24	
97	84	33	84
98	76	38	89
99	92	56	82
100		78	
101	75		311
102	68	59	
103	70	41	
104	98	86	
105	83	57	149
106	100	95	
107	100	92	
108	81	54	182
109		67	
110	105	75	
111	97	82	
112	105	85	
113	91	75	40
114	99	92	
115	98	92	
116	97	71	
117	67	17	
118	94	61	
119	51	12	
120	83	45	
121	84	40	
122	61	34	

123	58	32	
124	98	61	
125	99	80	
126	83	75	
127	86	71	
128	85	55	
129	74	25	
130	85	74	
131	98	72	
132	93	63	
133		59	
134		74	
135	96	67	
136		75	
137	84	35	
138	57	32	
139	77	58	7
140		67	
141	66	51	
142	99	92	6
143	91	80	8
144	68	49	
145	76	46	
146	53	32	
147	86	72	
148	91	77	40
149	53		
150	46	37	
151	81	51	226
152	86	39	
153	57	31	
154	99	81	
155	94	51	
156	85	80	

157	43	21	
158	54	19	
159	67	46	
160	73	51	
161	65	42	
162	110	92	
163	99	49	67
164	87	44	
165	107	88	
166	96	72	55
167	93	68	56
168	36	30	
169	96	73	45
170	102	65	
171		48	
172	85	44	
173	54	12	
174	64	46	
175	65	32	
176	54	13	
177	100	76	
178	103	77	
179	95	80	
180	96	77	
181	75	67	136

Таблица 8: Оценка аффинности связывания с помощью анализа конкурентного микрорадиосвязывания на агрегатах α -syn, полученных из головного мозга человека при PD. Процент (%) конкуренции с тритиевым пример-1 [^3H -1] лигандом в присутствии 1 мкМ и 100 нМ соединений примера 2-181. Значения K_i также показаны для выбранных примеров соединений. *, средние значения K_i в независимых экспериментах с использованием гомогенатов мозга, полученных при PD, от трех разных доноров. ** средние значения K_i в независимых экспериментах с использованием гомогенатов мозга, полученных при PD, от двух разных доноров. Как показано в таблице 8, примеры соединений 2-181 по настоящему изобретению демонстрируют сильное связывание с агрегатами α -syn, происходящими из головного мозга при PD.

11. Оценка целевого воздействия примера-4 [^3H -4] при α -синуклеинопатиях

11А: С помощью микроавторадиографии высокого разрешения

Протокол был адаптирован из Marquie et al., 2015. Срезы инкубировали с тритиевым соединением примера 4 (пример-4 [^3H -4]) или эталонным тау-лигандом ([^3H]-Tau-Ref при 20 нМ в течение одного часа при комнатной температуре. Затем срезы промывали следующим образом: один раз в ледяном буфере 50 мМ Tris-HCl pH 7,4 в течение одной минуты, два раза в 70% ледяном этаноле в течение одной минуты, один раз в ледяном буфере 50 мМ Tris-HCl pH 7,4 в течение одной минуты и в конце, быстро промывали ледяной дистиллированной водой. Срезы высушивали и затем подвергали воздействию ядерной эмульсии Ilford типа K5 (Agar Scientific, AGP9281) в светонепроницаемом ящике для хранения слайдов. Через пять дней срезы проявляли, последовательно погружая их в следующие растворы: 1.) Ilford Phenisol Developer (разведение 1:5 в H_2O , Agar Scientific, AGP9106), 2.) Ilfostop solution (разведение 1:20 в H_2O , Agar Scientific, AGP9104), 3.) Ilford Nupam Fixer (разведение 1:5 в H_2O , Agar Scientific, AGP9183) и, в конце, промывали H_2O .

По показаниям на том же срезе также проводили иммуноокрашивание. Для получения изображения срезы приготавливали с использованием реагента ProLong Gold Antifade (Invitrogen P36930) и визуализировали на сканере слайдов Panoramic150 (3DHistech) с 20x объективом, получающим отдельно светлопольные и флуоресцентные изображения.

11В. Путем окрашивания срезов с использованием антител

Срезы головного мозга подвергали иммуноокрашиванию с использованием имеющихся в продаже антител, специфичных к фосфорилированному серину по аминокислоте 129 α -синуклеина (α -syn-pS129, кроличье моноклональное, Abcam 51253). Срезы фиксировали в течение 15 минут при 4°C с помощью 4% формальдегида (Sigma, 252549) и промывали три раза в течение пяти минут 1x PBS (забуференный фосфатом Дульбекко физиологический раствор, Sigma D1408) при комнатной температуре. Затем срезы насыщали и пермеабелизировали в блокирующем буфере (PBS, 10% NGS, 0,25% Triton X-100) в течение одного часа при комнатной температуре и инкубировали в течение ночи при 4°C с первичным антителом, соответствующим α -syn-pS129. На следующий день срезы промывали три раза в течение пяти минут 1x PBS перед инкубацией со вторичным, AlexaFluor647-меченым козым анти-кроличьим (Abcam, ab150079) антителом в течение 45 мин при комнатной температуре. После инкубации со вторичными антителами срезы трижды промывали в PBS перед дальнейшей обработкой. Для получения изображений срезы приготавливали с использованием реагента ProLong Gold Antifade (Invitrogen P36930) и получали изображение с помощью сканера слайдов Panoramic150 Slide Scanner (3DHistech; Hungary).

Результаты: Микроавторадиографию высокого разрешения с примером 4 [^3H -4] выполняли на замороженных срезах головного мозга человека от донора с PD. Сильный ауторадиографический сигнал от примера-4 [^3H -4] был обнаружен в виде накопления серебряных зерен (фиг. 12 внизу) и локализован вместе с иммунофлуоресцентным

сигналом от α -syn-pS129 антитела (фиг. 12 вверху), что свидетельствует о сильном целевом воздействии на тельца Леви и нейриты Леви, а также агрегаты α -syn очень малого размера в ткани PD.

12. Оценка специфического связывания примера-4 [^3H -4] в срезах головного мозга от доноров с PD, MSA и контрольных доноров без деменции (NDC) с помощью ауторадиографии

Замороженные срезы головного мозга человека из одного семейного случая PD (миссенс-мутация гена G51D α -синуклеина [SNCA]), помеченного как SNCA, одного случая идиопатической PD, one MSA case и двух контрольных случаев без деменции (NDC) сначала быстро фиксировали в течение 15 минут при 4°C 4% параформальдегидом (Sigma, 252549) и промывали три раза в течение пяти минут PBS (забуференный фосфатом Дульбекко физиологический раствор, Sigma) при комнатной температуре. Затем все предметные стекла перед использованием в эксперименте уравнивали в течение 20 минут в 50 mM Tris-HCl pH 7,4 буфере перед использованием в эксперименте. Каждый срез мозга инкубировали с фиксированной концентрацией (10 nM) тритированного соединения примера 4 (пример-4 [^3H -4]) в Tris-HCl буфере в течение двух часов при комнатной температуре (общее связывание, 'Общее'). Для определения неспецифического (NS) связывания пример-4 [^3H -4] смешивали с 5 мкМ радиоактивно немеченого соединения (пример 4, 'NSB'). Предметные стекла промывали, затем экспонировали и сканировали в системе ауторадиографии в реальном времени (BeaQuant instrument, ai4R).

Результаты: Пример-4 [^3H -4] продемонстрировал специфическое связывание в различных тканях α -синуклеинопатии, включая случай MSA, случай семейной PD и случай идиопатической PD (фиг. 13A). Ауторадиографический сигнал оказался более выраженным у больных доноров по сравнению с контрольной группой без деменции, что подтверждает взаимодействие с мишенью, и хорошо коррелировал с распределением патологической нагрузки α -синуклеина (фиг. 13B). Кроме того, пример-4 [^3H -4] показан замещающий сигнал в различных исследованных случаях α -синуклеинопатий и очень слабый сигнал в нескольких контрольных случаях без заболеваний.

13. Исследования связывания с насыщением агрегатов α -syn, полученных из головного мозга при болезни Паркинсона, с помощью микрорадиосвязывания

Агрегаты α -syn, полученные из мозга при PD, наносили на предметные стекла для микрочипов. Предметные стекла инкубировали с примером-4 [^3H -4] при возрастающих концентрациях в диапазон от 1,56 nM до 80 nM. После инкубации предметные стекла сканировали с помощью системы ауторадиографии в реальном времени (BeaQuant instrument, ai4R). Количественную оценку сигнала проводили с помощью программного обеспечения для анализа изображений Veamage (ai4R). Неспецифический сигнал определяли с избытком радиоактивно немеченого эталонного лиганда (пример-4 при 2 мкМ) и специфическое связывание рассчитывали путем вычитания неспецифического сигнала из общего сигнала. Значения K_d рассчитывали в GraphPad Prism7 путем

применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом.

Результаты: Пример-4 [^3H -4] оценивали в исследованиях насыщения связывания гомогенатов тканей PD с помощью микрорадио-связывания (фиг. 14). Рассчитывали константу диссоциации (K_d) при 21 нМ (фиг. 14/таблица 9), что указывает на хорошую аффинность связывания с патологическими агрегатами α -синуклеина.

Таблица 9:

Пример-4 [^3H -4]	PD гомогенаты
K_d	21 нМ
R^2	0,86

Таблица 9: Оценка аффинности связывания примера-4 [^3H -4] на гомогенатах ткани головного мозга человека с болезнью Паркинсона путем микрорадио-связывания. Рассчитывали константу диссоциации (K_d) и занятость сайта связывания (B_{max}) путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом в GraphPad Prism7. R^2 представляет собой коэффициент детерминации.

14. Анализ конкурентного радиосвязывания для определения константы ингибирования (K_i) соединения примера 4 на гомогенатах головного мозга при AD

Гомогенаты головного мозга человека с болезнью Альцгеймера (AD) получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7 (см. выше).

Фиксированную концентрацию нерастворимой фракции AD инкубировали с тритиевым эталонным лигандом Abeta (^3H -Abeta-Ref) при 10 нМ и увеличивающимися концентрациями радиоактивно немеченого соединения примера 1 в диапазоне от 400 пМ до 2 мкМ в течение двух часов при комнатной температуре. Затем образцы фильтровали под вакуумом на фильтровальных планшетах GF/C (PerkinElmer) для улавливания агрегатов со связанным радиолигандом и промывали пять раз 50 мМ Tris pH 7,5. Затем фильтры GF/C сушили и в каждую лунку добавляли сцинтилляционную жидкость (UltimateGold, PerkinElmer). Фильтры анализировали на сцинтилляционном счетчике Microbeta2 (PerkinElmer). Неспецифический сигнал определяли с избытком радиоактивно немеченого эталонного лиганда (2 мкМ) и специфическое связывание рассчитывали путем вычитания неспецифического сигнала из общего сигнала. Конкуренцию рассчитывали в процентах, где 0% определяли как специфическое связывание в присутствии носителя и 100% как значения, полученные в присутствии избытка радиоактивно немеченого эталонного лиганда. Значения K_i рассчитывали в GraphPad Prism7 путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом. Измерения проводили в двух независимых экспериментах с двумя техническими повторами.

Результаты: Как показано на фиг. 15 и в таблице 10, значение K_i соединения примера 4 в гомогенатах мозга, полученных при AD, было определено при 297 нМ. На

основании аффинности связывания примера-4 [^3H -4] в гомогенатах мозга при PD путем микрорадиосвязывания, как указано в примере 13 (выше) со значением 21 нМ, и специфического связывания в ткани мозга при а-синуклеинопатии с помощью ауторадиографии, соединение примера 4 показало хорошую селективность в отношении а- syn по сравнению с патологическими агрегатами Abeta, присутствующими в гомогенатах головного мозга человека при AD. Кроме того, пример-4 [^3H -4] не продемонстрировал специфического целевого взаимодействия с агрегатами тау в ткани головного мозга при болезни Альцгеймера по сравнению с референсным связывающим тау веществом, используемым в качестве положительного контроля (фиг. 16), что свидетельствует о хорошей селективности по отношению к патологическим агрегатам тау. В целом, эти данные указывают на желаемую селективность в отношении агрегатов а- syn соединения примера 4.

Таблица 10:

Соединение примера 4	
K_i	297 нМ
R^2	0,97

Таблица 10: Определение значения K_i соединения примера 4 для замены [^3H]-Abeta-Ref радиоактивно немеченым соединением примера 4 в гомогенатах, полученных из головного мозга при AD. Значения K_i , и R^2 рассчитывали путем применения подбора кривой нелинейной регрессии с использованием модели специфического связывания с одним сайтом в GraphPad Prism7.

15. Первое исследование с участием человека (FII)

Исследование фазы 1 для оценки ^{18}F -примерф 1 в качестве потенциального радиолиганда ПЭТ для визуализации отложений а-синуклеина в головном мозге пациентов с подозрением на патологию а-синуклеина по сравнению со здоровыми добровольцами (HV) продолжается. Цели исследования заключаются в том, чтобы охарактеризовать безопасность, а также визуализирующие и фармакокинетические свойства ^{18}F -примера 1 у индивидов с подозрением на идиопатическую болезнь Паркинсона (PD) и у здоровых добровольцев (HV). Всего может быть зачислено до 10 субъектов (до 5 субъектов HV и до 5 субъектов с идиопатической болезнью Паркинсона).

Критерии включения для всех субъектов:

- Субъект может предоставить письменное информированное согласие, которое должно быть получено до проведения любой оценки.
- Женщины не должны иметь репродуктивный потенциал или, если они имеют репродуктивный потенциал, должны согласиться использовать контрацептивы и не сдавать яйцеклетки. По усмотрению исследователя, субъекты без документального подтверждения отсутствия детородного потенциала могут пройти тестирование на беременность.
- Мужчины со своими партнерами с репродуктивным потенциалом должны

использовать 2 метода контрацепции, 1 из которых является барьерным методом для мужчин на время исследования и в течение 90 дней после завершения исследования.

- Мужчины не должны сдавать сперму во время исследования и в течение 90 дней после завершения исследования.

- Для субъектов, которым проводится артериальная канюляция, достаточное кровообращение в руке для безопасного размещения артериальной линии (как определено тестом Аллена) и свертывания крови (протромбиновое время [PT] и частичное тромбопластиновое время [PTT]).

- Если субъект принимает бупропион, субъект должен согласиться принимать это лекарство в течение по меньшей мере 12 часов до визуализации DaTscan (если она проводится).

Дополнительные критерии включения для субъектов HV:

- Мужчины и женщины в возрасте ≥ 21 года.
- Здоров, без клинически значимых результатов физического осмотра во время скрининга и при поступлении в клинику для визита с визуализацией с отслеживанием.

- Отсутствие в семейном анамнезе α -синуклеинопатии, включая болезнь Паркинсона, или другие неврологические заболеваний с ранним началом, связанных с деменцией.

- Отсутствие в анамнезе клинически значимых неврологических и/или психических расстройств.

- Отсутствие признаков дефицита переносчика дофамина при сканировании активного переносчика дофамина (DaT), выполненном как в рамках скрининга, так и при ранее полученном DaTscan (в течение 6 месяцев до подписания согласия).

- Иметь ≥ 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA).

- Отсутствие когнитивных нарушений по оценке ответственного лица (PI)

Дополнительные критерии включения для субъектов с α -синуклеинопатией:

- Мужчины и женщины в возрасте ≥ 40 лет.

- Субъекты, у которых диагностировано любое из следующих заболеваний:

- Идиопатическая болезнь Паркинсона

- Болезнь Паркинсона с генетическим фактором риска (за исключением мутации с богатой лейциновыми повторами киназой 2 [LRRK2])

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, соответствующая диагнозу α -синуклеинопатии, без признаков очагового заболевания для объяснения неврологических симптомов субъекта.

- Доказательства дефицита переносчика дофамина на DaTscan, выполненном либо как часть скрининга, либо на ранее полученном DaTscan.

- Лекарственные средства, принимаемые для симптоматического лечения α -синуклеинопатии, должны поддерживаться в стабильном режиме дозирования в течение по меньшей мере 30 дней до визита для скрининга.

- Способность переносить нахождение в сканере до ~180 минут без чрезмерного тремора головы или челюсти или дискинезии, достаточной для возникновения значительного артефакта движения на ПЭТ-сканах.

После регистрации субъекты получают 1 внутривенную инъекцию ^{18}F -Примера 1 не более 10 мКи. Поглощение ^{18}F -Примера 1 мозгом и фармакокинетика у субъекта-человека будут визуально и количественно оценены, и получены данные о безопасности. Сигнал ПЭТ ^{18}F -Примера 1 при подозрении на идиопатическую болезнь Паркинсона будет сравниваться в поперечном сечении с НУ.

16: Получение

Улавливание и элюирование ^{18}F : [^{18}F]-фторид переносили на ионообменный картридж и захватывался ионообменным картриджем. Затем элюировали водным ацетонитрильным раствором карбоната калия (1,6 мг) и Kryptofix 222 (10 мг) в реакционный сосуд (RV1). Раствор сначала выпаривали нагреванием при 95°C в течение 4 мин в вакууме и потоке гелия. Затем в RV1 добавляли ацетонитрил (1 мл) и продолжали выпаривание в тех же условиях в течение 2 мин в вакууме и потоке гелия. После второго добавления ацетонитрила (1 мл) проводили окончательное выпаривание при 95°C в течение 2 мин в вакууме и потоке гелия. Наконец, реактор охлаждали до 60°C .

Реакция радиоактивного мечения: В реакционный сосуд добавляли раствор предшественника (1,0 мг) в безводном диметилсульфоксиде и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 10 мин. Реактор охлаждали до 40°C , разбавляли подвижной фазой ВЭЖХ (1,8 мл) и содержимое переносили во флакон с контурной загрузкой (RV2). Реактор промывали водой для инъекций (2,5 мл) и промывную жидкость переносили в RV2. Содержимое RV2 переносили в петлю инжектора ВЭЖХ для очистки.

Очистка и композиция лекарственного препарата: Очистку осуществляли с помощью ВЭЖХ с использованием полупрепаративной колонки Agilent Eclipse XDB C18 (5 мкм, $250 \times 9,4$ мм) и элюировали смесью метанол/раствор ацетата аммония (20 мМ, 50/50, об./об.) при скорости потока 4 мл/мин. Фракцию продукта собирали в колбу, содержащую 20 мл аскорбата натрия (5 мг/мл) в воде для инъекций (WFI). Разбавленную смесь продуктов пропускали через картридж для твердофазной экстракции C18 и картридж промывали 10 мл аскорбата натрия (5 мг/мл) в воде для инъекций. Радиоактивно меченый продукт элюировали из картриджа SPE 1,0 мл этанола 200-proof USP в колбу для композиции, предварительно загруженную 10 мл аскорбата натрия (10 мг/мл) в физиологическом растворе. Картридж промывали 4,0 мл аскорбата натрия в солевом растворе и промывку смешивали с содержимым колбы для композиции. Полученный раствор пропускали через стерилизующий мембранный фильтр 0,2 мкм в стерильный флакон с вентилируемым фильтром (флакон конечного продукта, FPV), предварительно заполненный 15 мл физиологического раствора.

Была изучена стабильность радиоактивно меченого продукта во времени и подтверждено, что он остается в пределах характеристик в течение 8 часов после окончания синтеза.

Количества состава партии представлены в Таблице 11:

Предшественник	1 мг ^a
[18F]фторид	< 4 Ки
Физиологический раствор	50 мл
Этанол	1 мл
аскорбат натрия	500 мг

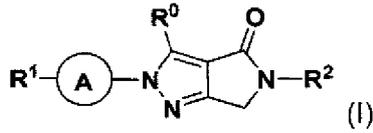
^a Удаляется во время обработки

Окончательная композиция радиоактивно меченого продукта, разработанная для данного исследования, имеет объем 30 мл, с целью достижения следующего содержания на основе вводимого объема 10 мл в конечной лекарственной форме показана в таблице 12:

Радиоактивное количество	носитель	Физиологический раствор	аскорбат натрия	Этанол
≤ 10 мКи	≤ 10 мкг	≤ 9,67 мл	≤ 46,7 мг	≤ 0,33 мл

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

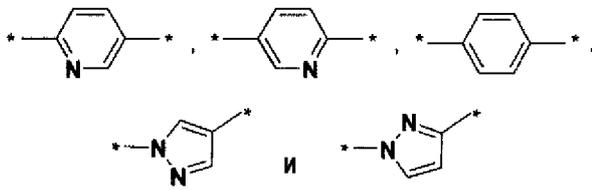


или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват,

где



представляет собой арил или гетероарил, который целенаправленно выбран из нижеследующих:

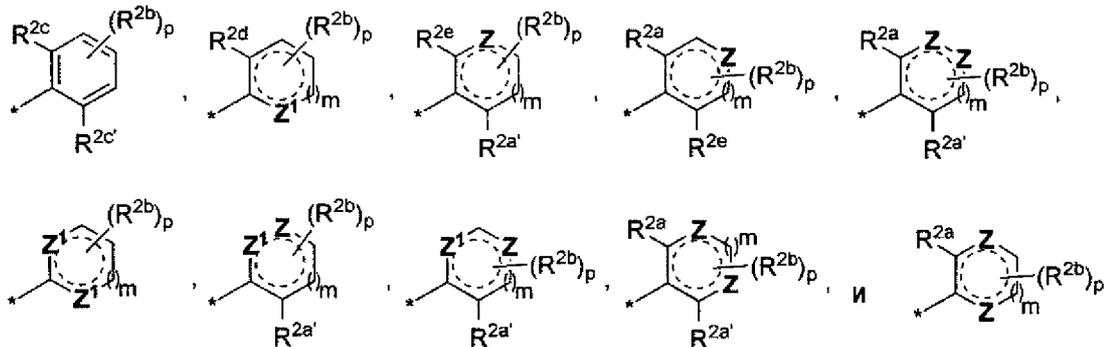


R^0 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^1 представляет собой -CN; или галоген; или C_1 - C_4 алкил; или C_1 - C_4 алкокси; или - $N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$; или -NH(C_1 - C_4 алкил); или H; или

R^1 представляет собой -NH- C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

R^2 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^2 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, NH_2 , CN или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или OH;

R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1$ - C_4 алкил), N (галоген C_1 - C_4 алкил), O

или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

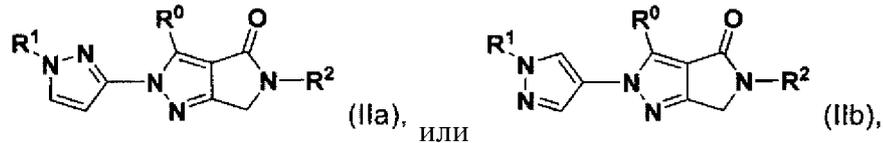
r имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, * представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей; и

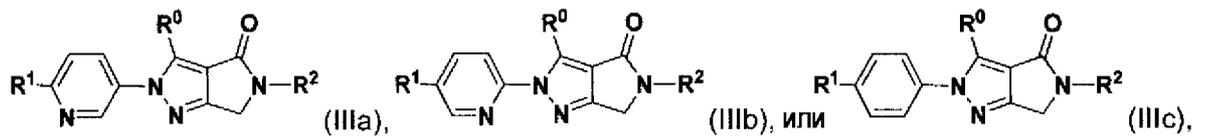
* представляет собой положение связывания.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IIa) или (IIb),



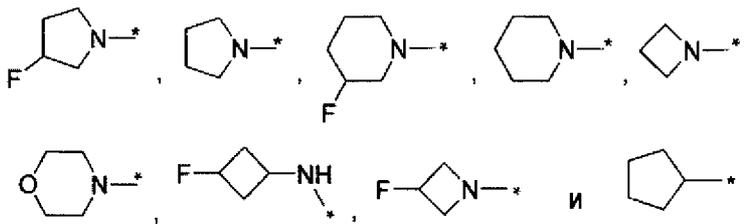
или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

3. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IIIa), (IIIb) или (IIIc),

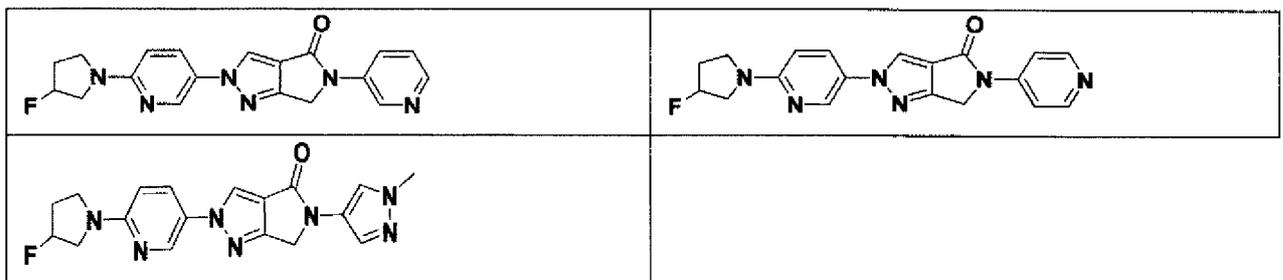


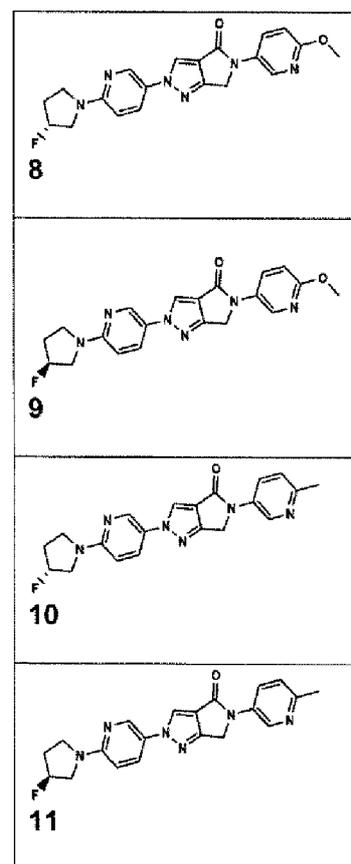
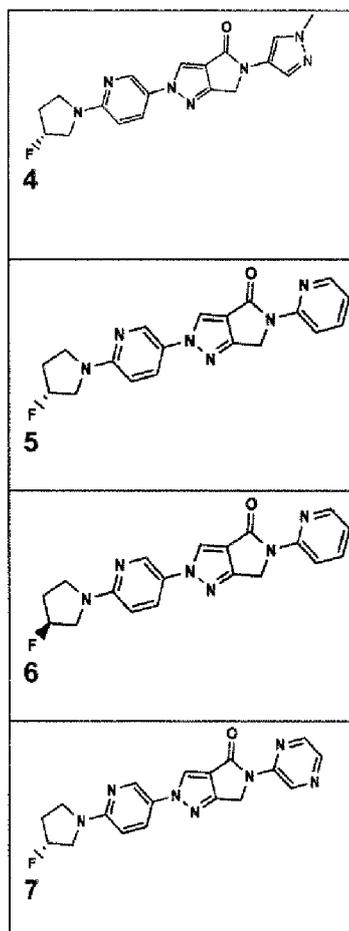
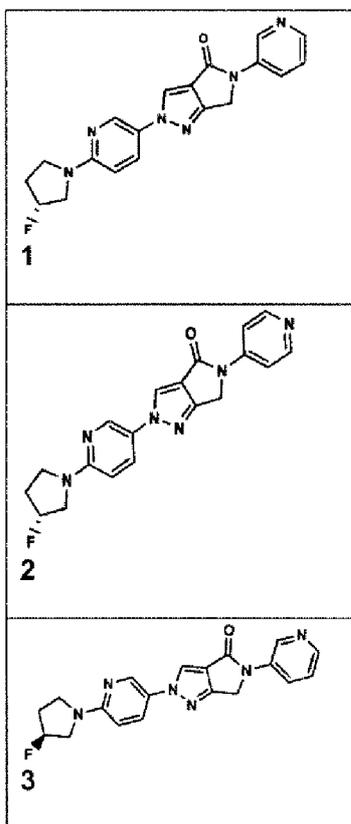
или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

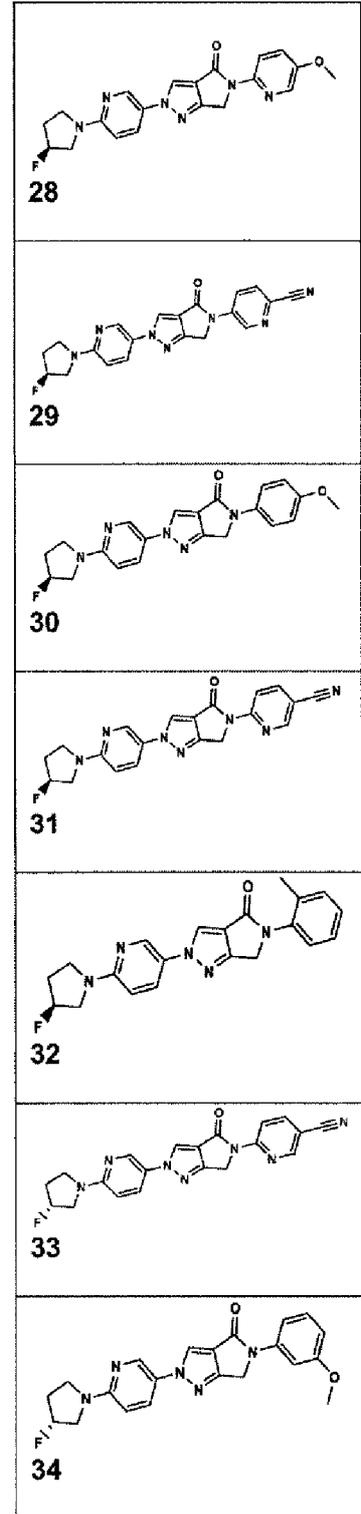
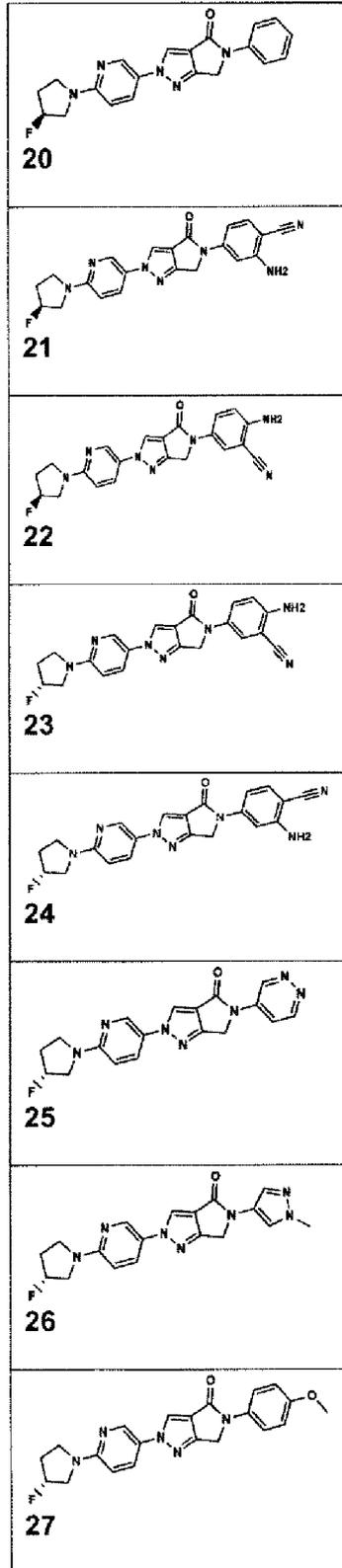
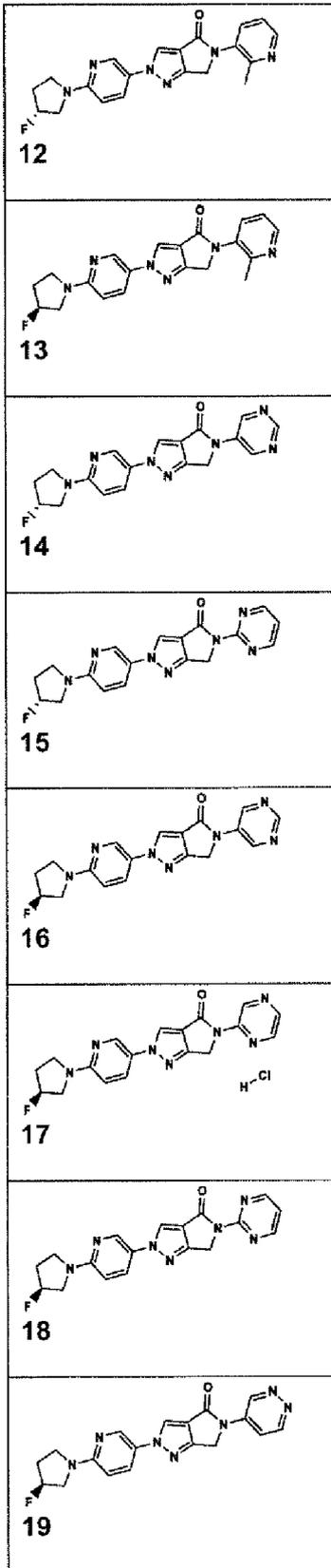
4. Соединение по п. 1 или 3, где R^1 представляет собой $-NH-C_3-C_6$ циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно R^1 выбран из нижеследующих:

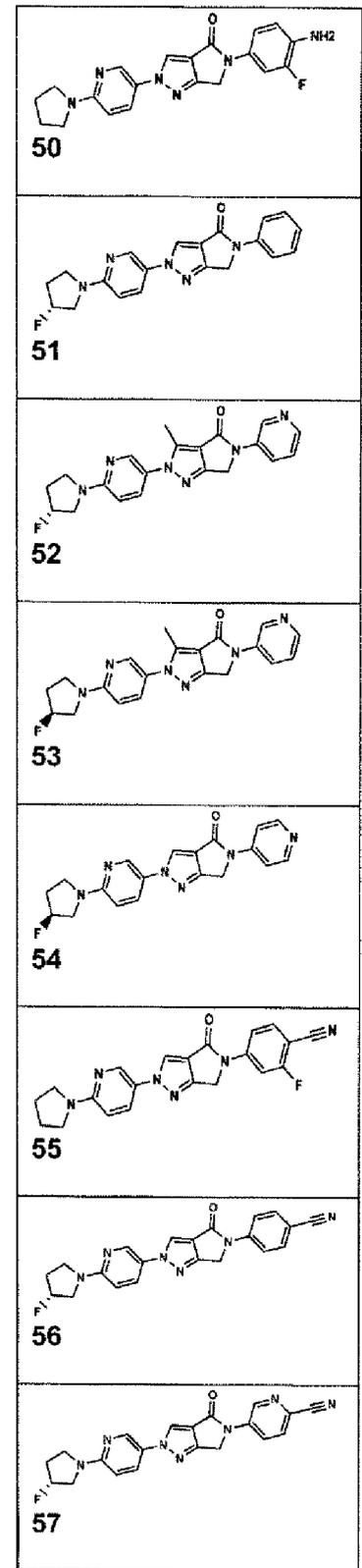
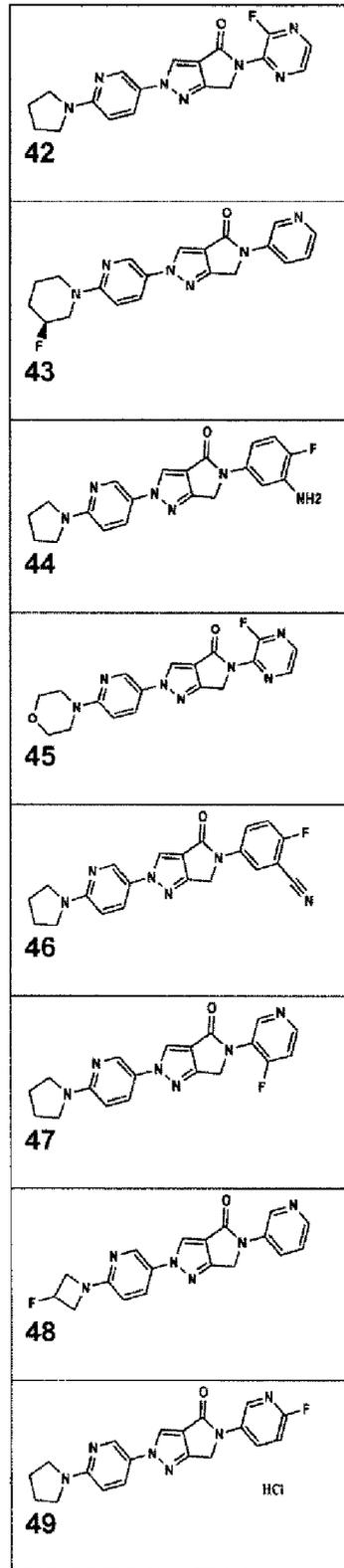
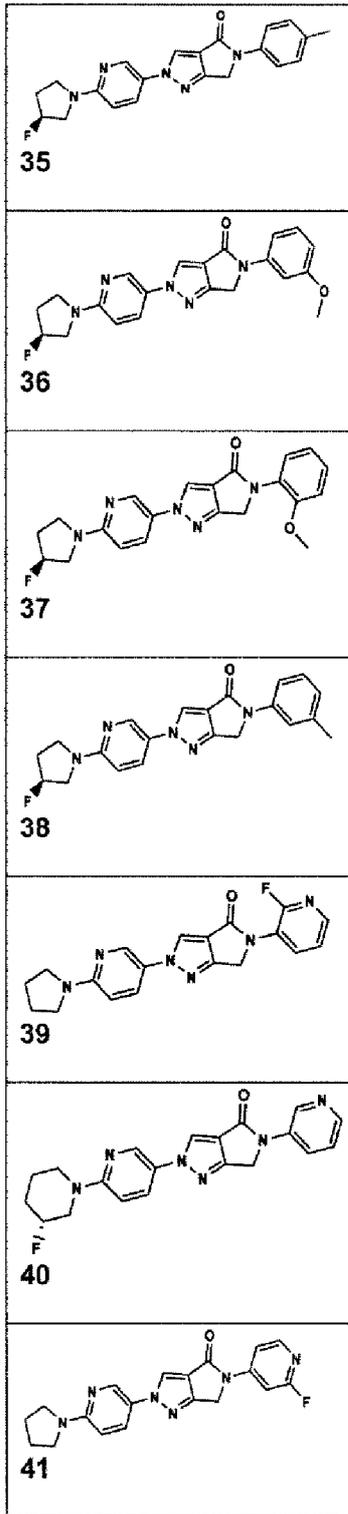


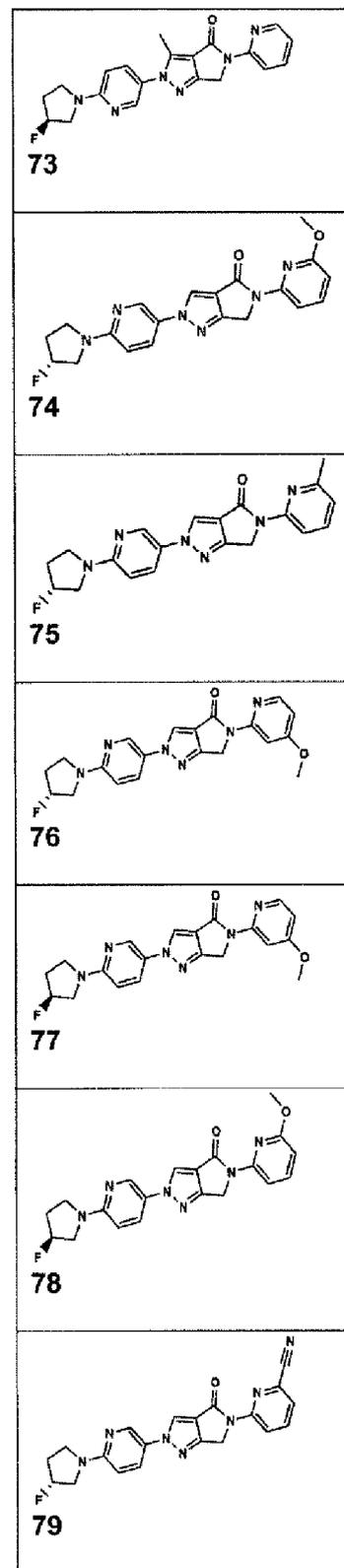
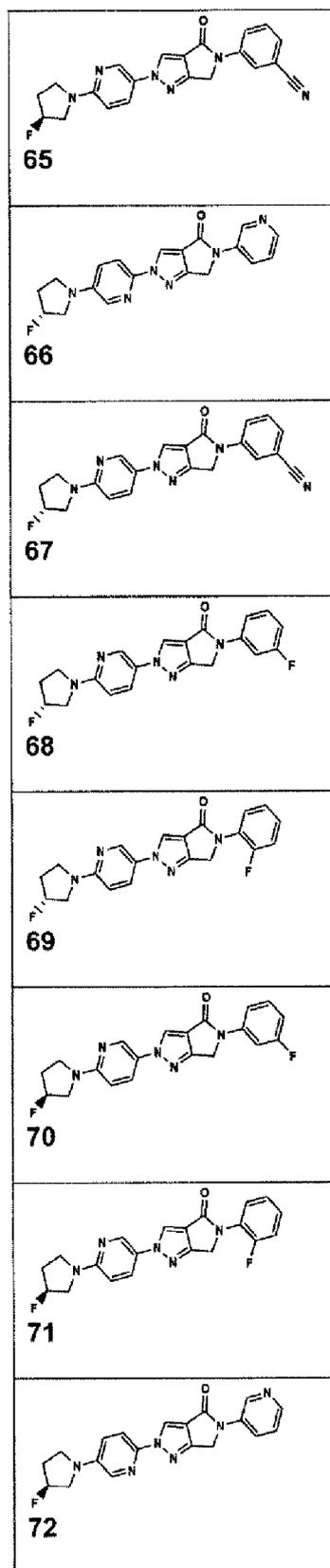
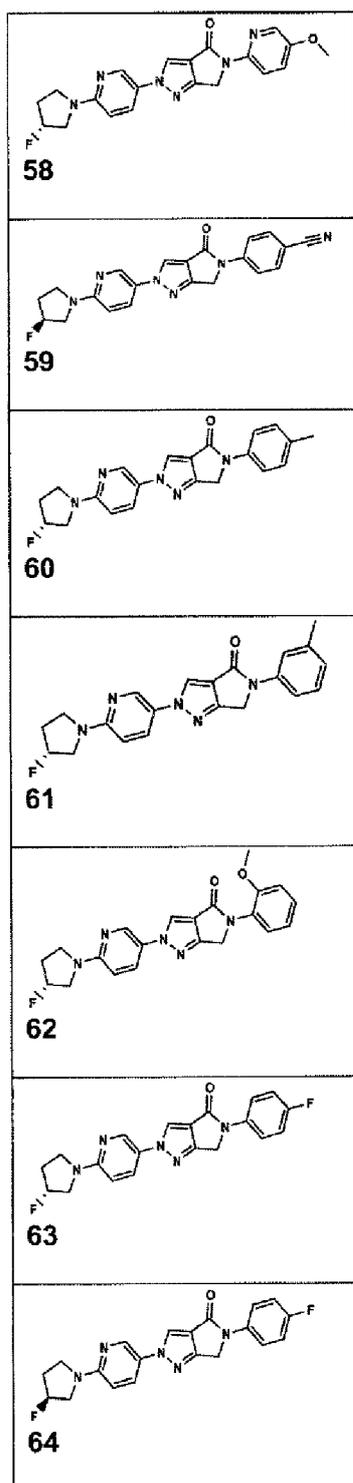
5. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение выбрано из:

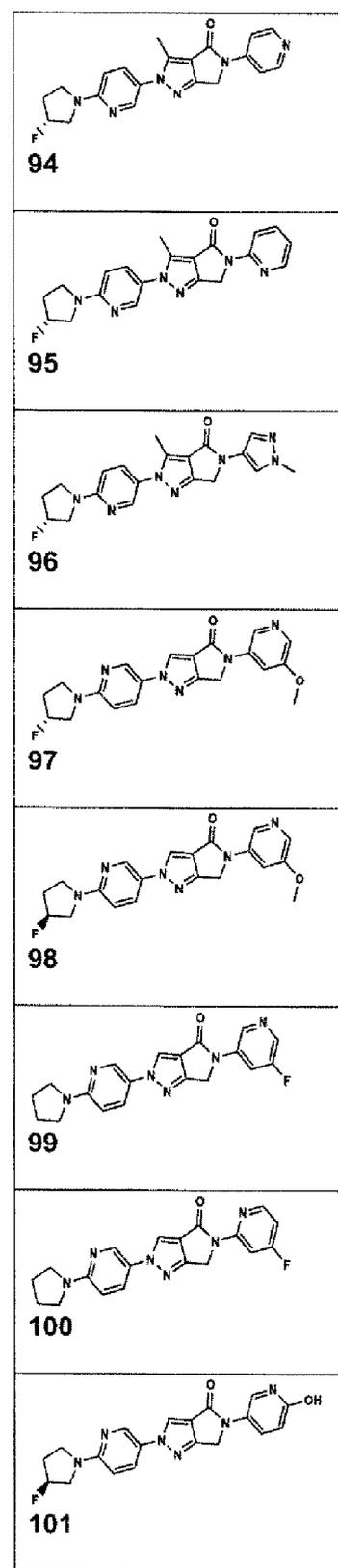
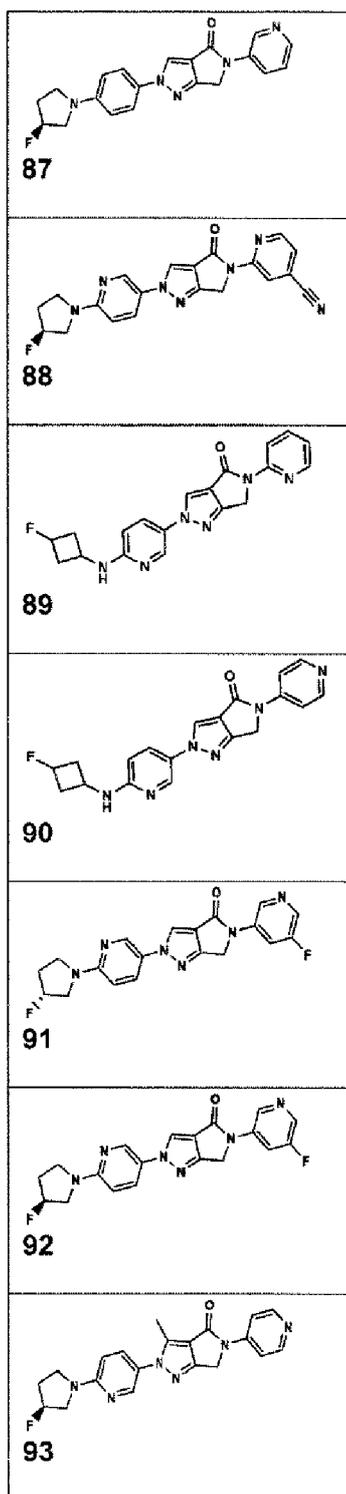
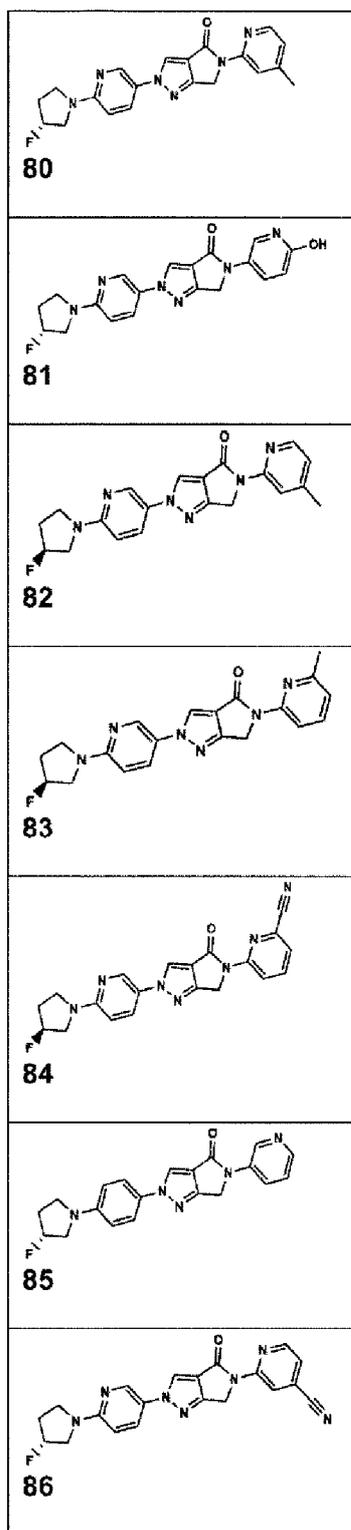


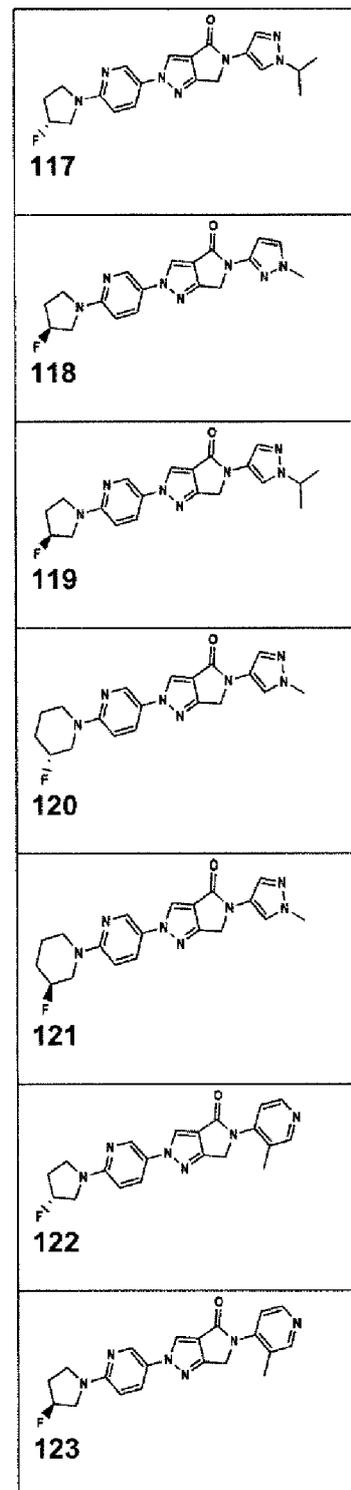
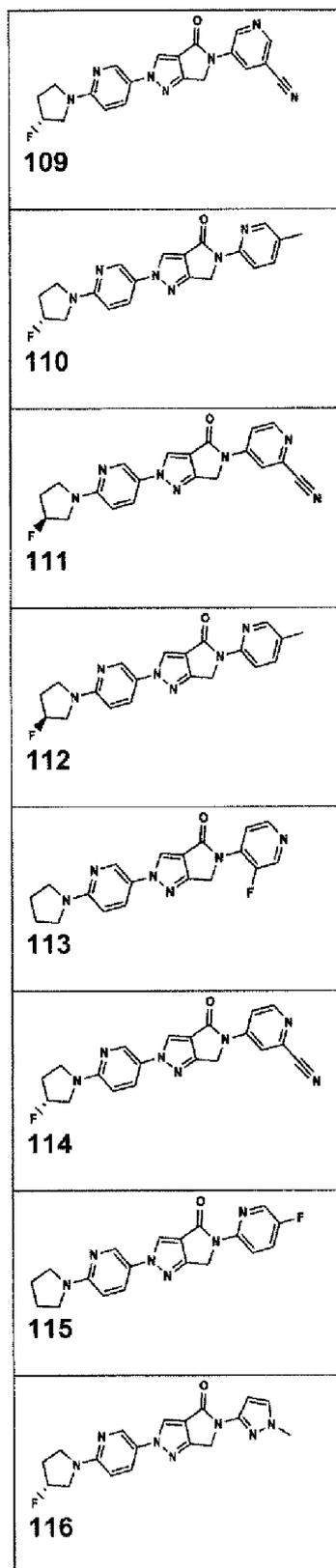
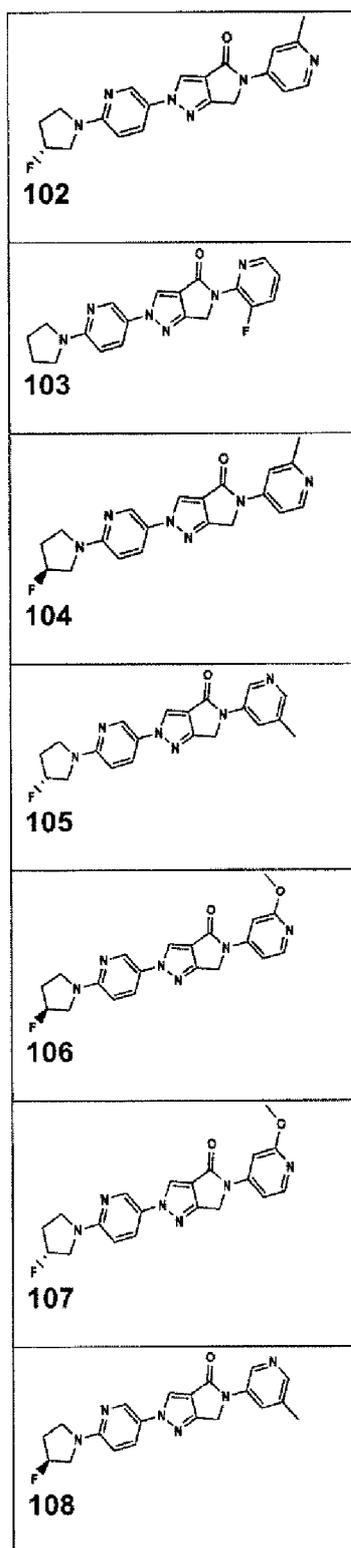


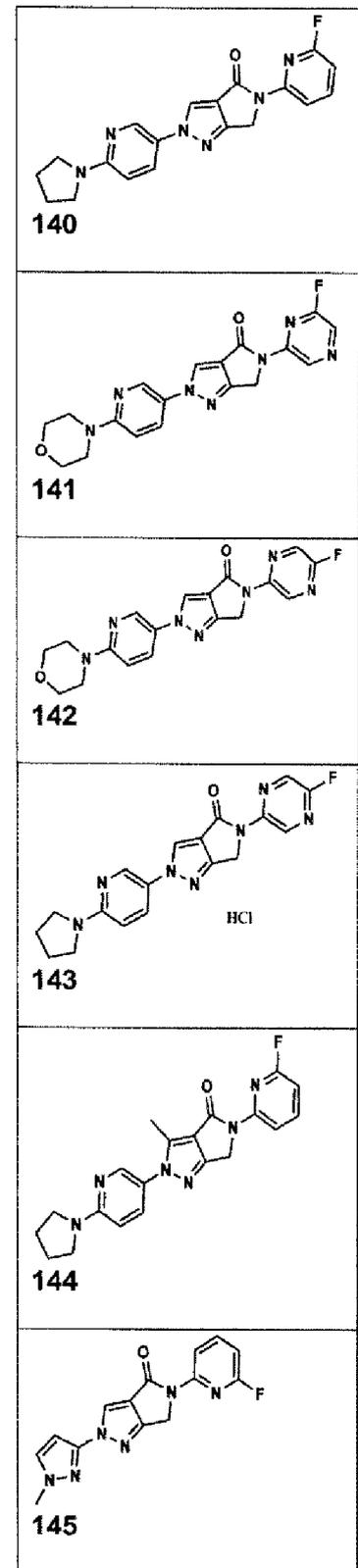
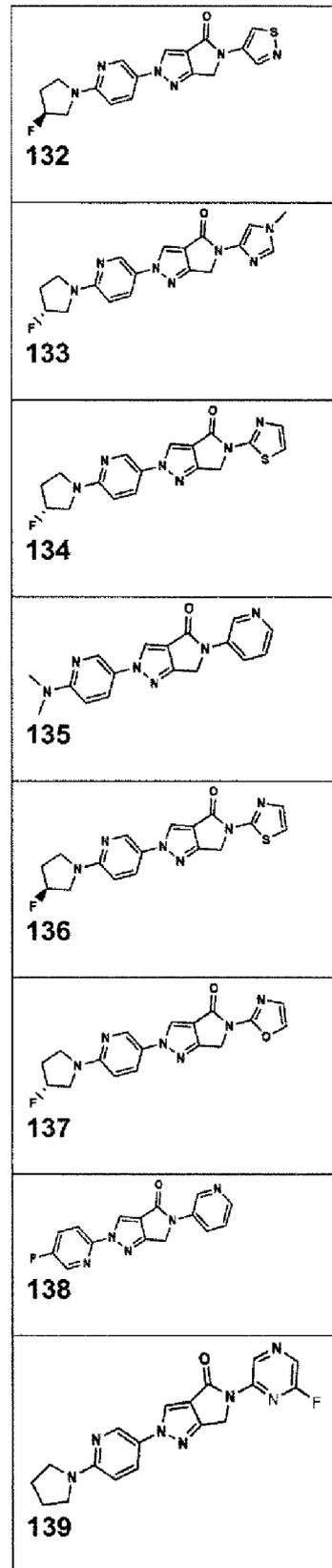
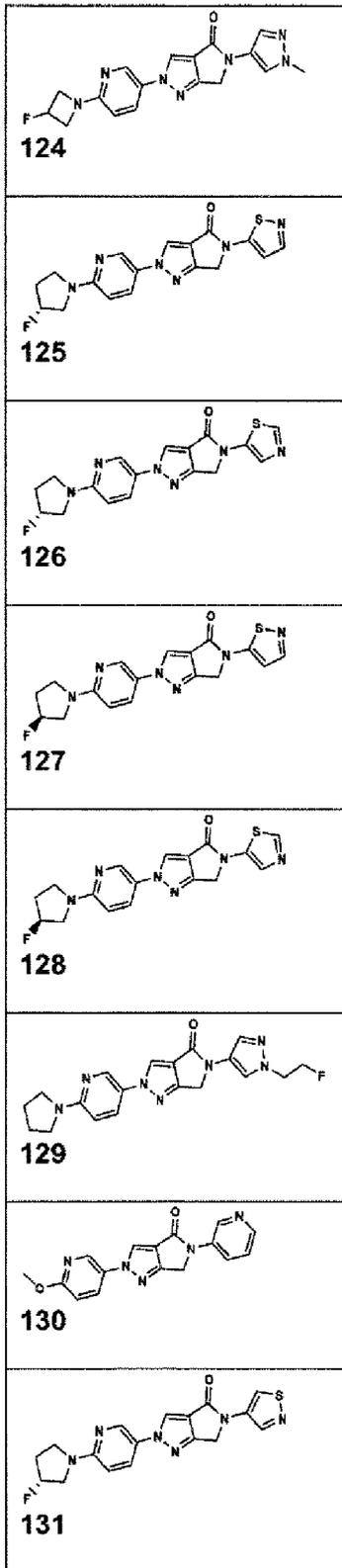


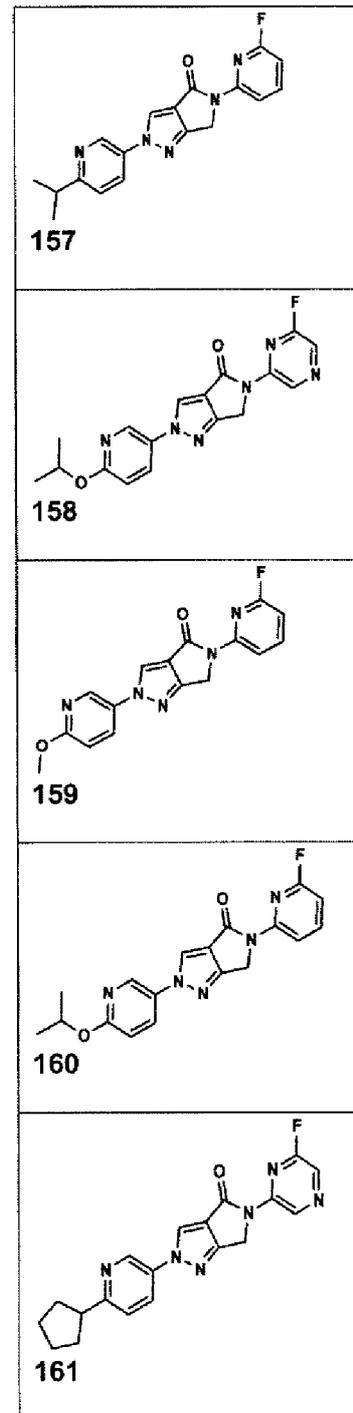
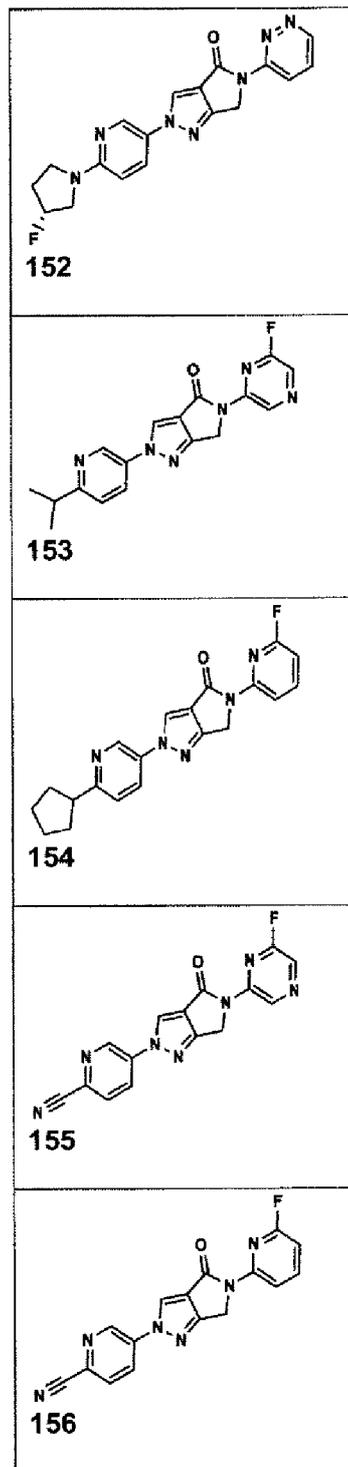
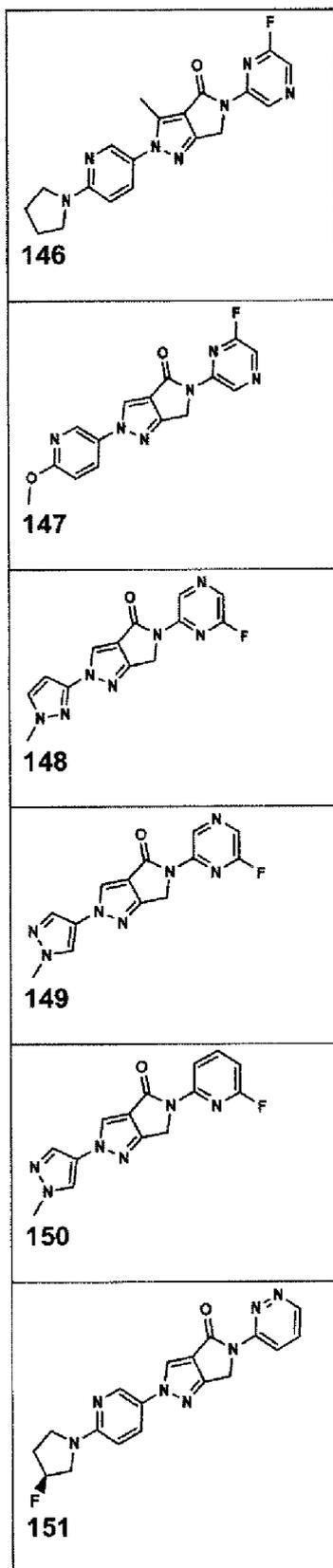


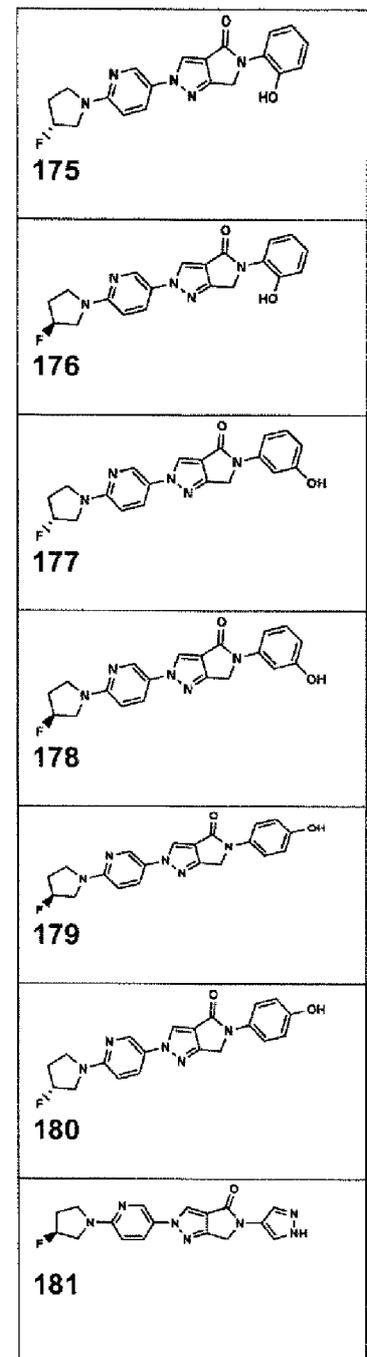
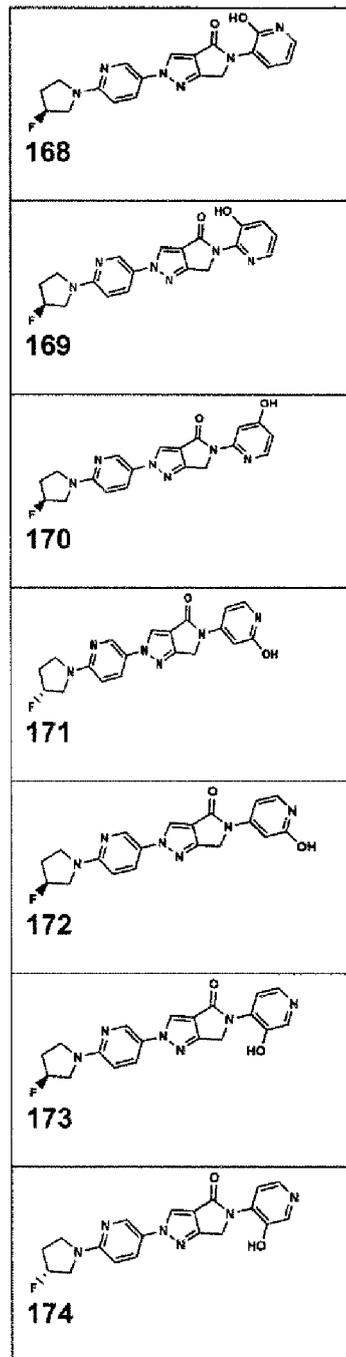
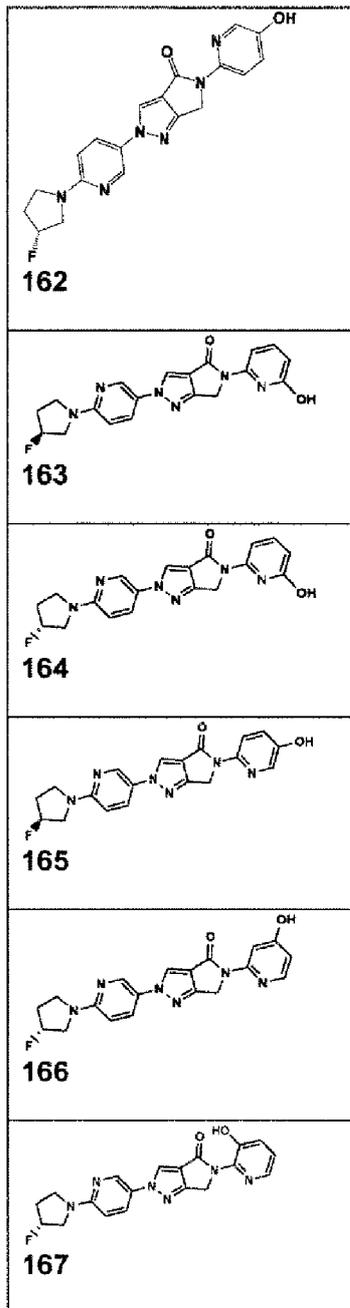










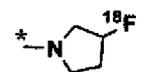


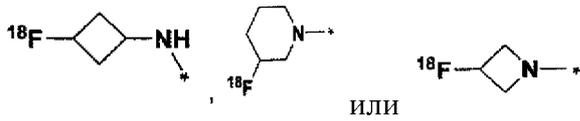
или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

6. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов, где соединение представляет собой детектируемо меченое соединение.

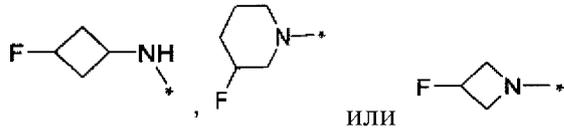
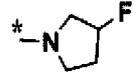
7. Соединение формулы (I) по п.6, где детектируемо меченое соединение включает детектируемую метку, выбранную из радиоизотопа, предпочтительно ^2H , ^3H или ^{18}F .

8. Соединение формулы (I) по п. 6 или 7, где \mathbf{R}^1 представляет собой



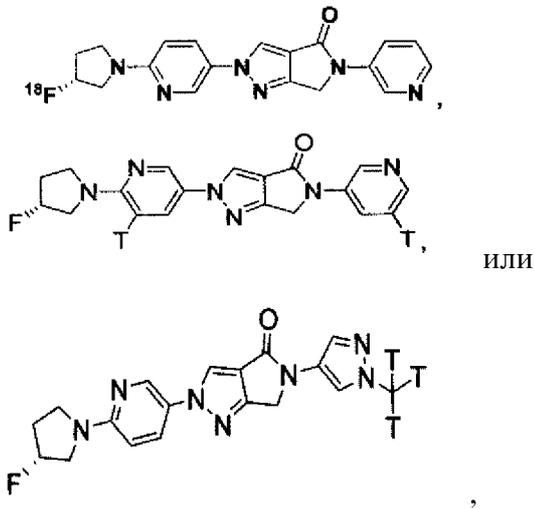


9. Соединение формулы (I) по п. 6 или 7, где R^1 представляет собой



, где F означает ^{19}F ; и соединение формулы (I) является детектируемо меченым по меньшей мере в одном доступном положении ^3H (третий).

10. Соединение по любому из п.п. 6-9, где детектируемо меченое соединение представляет собой



где T означает ^3H (третий) и F означает ^{19}F ;

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

11. Соединение по любому из п.п. 6-10, или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничивающихся ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

12. Соединение по любому из п.п. 6-10, или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в позитронно-эмиссионной томографии для визуализации агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограничивающихся ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

13. Соединение для применения по п. 11 или 12, где применение предназначается для *in vitro* визуализации, *ex vivo* визуализации или *in vivo* визуализации, предпочтительно используют для визуализации *in vivo*, более предпочтительно используют для визуализации головного мозга.

14. Соединение по любому из п.п. 6-10 или его стереоизомер, рацемическая смесь,

фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в диагностике.

15. Соединение для применения по п. 14, где диагностика представляет собой диагностику заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, или предрасположенности к ним, где заболевание, расстройство или аномалия необязательно выбраны из болезни Паркинсона (включая спорадическую, семейную с мутациями альфа-синуклеина, семейную с мутациями, отличными от альфа-синуклеина, чистую вегетативную недостаточность или дисфагию с тельцами Леви), носителя дубликации SNCA, болезни телец Леви (LBD), деменции с тельцами Леви (DLB) (включая “чистую” деменцию с тельцами Леви), деменции при болезни Паркинсона (PDD), болезни диффузных телец Леви (DLBD), болезни Альцгеймера, спорадической болезни Альцгеймера, семейной болезни Альцгеймера с мутациями APP, семейной болезни Альцгеймера с мутациями PS-1, PS-2 или другими мутациями, семейной британской деменции, варианта болезни Альцгеймера с тельцами Леви, синдрома Дауна, множественной системной атрофии (MSA) (включая синдром Шая-Дрейджера, стриатонигральную дегенерацию или оливопонтocerebellарную атрофию), черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, деменции боксеров, таупатии (включая болезнь Пика, лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Ниманна-Пика тип C1, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17), болезни Крейтцфельда-Якоба, болезни Гентингтона, болезни двигательных нейронов, бокового амиотрофического склероза (включая спорадический, семейный или комплекс Гуама ALS-деменцию), нейроаксональную дистрофию, нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге типа 1 (синдром Галлервордена-Спатца) (включая синдром Галлервордена-Шпатца), прионных болезней, атаксии-телеангиэктазии, синдрома Мейжа, подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, миозита с включениями, болезни Гоше, болезни Краббе, а также других лизосомных болезней накопления (включая синдром Куфора-Ракеба и синдром Санфилиппо) и расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (REM).

16. Соединение для применения по п. 15, где заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

17. Соединение для применения по п. 15, где заболевание представляет собой множественную системную атрофию.

18. Соединение для применения по п. 15, где заболевание представляет собой деменцию с тельцами Леви.

19. Соединение для применения по п. 15, где заболевание представляет собой деменцию при болезни Паркинсона.

20. Соединение для применения по п. 15, где заболевание представляет собой носитель дубликации SNCA.

21. Соединение для применения по п. 15, где заболевание представляет собой

болезнь Альцгеймера.

22. Соединение для применения по любому из п.п. 11-21, где применение осуществляется у человека.

23. Диагностическая композиция, включающая соединение по любому из п.п. 6-10, или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, разбавитель или адъювант.

24. Способ визуализации заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающий следующие стадии:

(а) введение соединения по любому из п.п.6-10, или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; или диагностической композиции по п. 23 субъекту;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

25. Способ визуализации заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающий следующие стадии:

(а) введение соединения по любому из п.п. 6-10, или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; или диагностической композиции по п. 23 субъекту; и

(b) визуализация головного мозга субъекта.

26. Способ визуализации заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, по п. 24 или 25, включающий следующие стадии:

(а) введение соединения по любому из п.п. 6-10, или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; или диагностической композиции по п. 23 субъекту;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) получение изображения, представляющего расположение и/или количество соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

27. Способ визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или

нейриты Леви, в ткани субъекта, включающий следующие стадии:

(а) введение соединения по любому из п.п. 6-10, или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; или диагностической композиции по п. 23 субъекту;

(b) обеспечение проникновения соединения в ткани субъекта; и

(с) получение изображения ткани субъекта с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ);

где ткань представляет собой ткань центральной нервной системы (ЦНС), ткань глаз или мозга, предпочтительно, где ткань представляет собой ткань мозга.

28. Способ детекции неврологического заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у субъекта, включающий следующие стадии:

(а) введение соединения по любому из п.п. 6-10, или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; или диагностической композиции по п. 23 субъекту;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(с) измерение радиоактивного сигнала соединения, которое связывается с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви.

29. Способ детекции и/или количественного определения агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в ткани субъекта, включающий следующие стадии:

(а) приведение в контакт ткани с соединением по любому из п.п. 6-10 или его стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или диагностической композиции по п. 23 у субъекта;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(с) детекция и/или количественное определение соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с использованием позитронно-эмиссионной томографии.

30. Способ диагностической визуализации головного мозга субъекта, включающий следующие стадии:

(а) введение соединения по любому из п.п. 6-10, или его стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; или диагностической композиции по п. 23 субъекту; и

(b) получение изображения головного мозга субъекта с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

31. Способ сбора данных для диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающий следующие стадии:

(а) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по любому из п.п.6-10, или его стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или диагностической композицией по п. 23;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела.

32. Способ сбора данных для определения предрасположенности к заболеванию, расстройству или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающий следующие стадии:

(а) приведение образца или определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по любому из п.п.6-10, или его стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или диагностической композицией по п. 23;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(с) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви; и

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела.

33. Способ сбора данных для прогнозирования заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, где способ включает стадии:

(а) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не

ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по любому из п.п.6-10, или его стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или диагностической композицией по п. 23;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно повторение стадий (a)-(c) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

34. Способ сбора данных для мониторинга прогрессирования заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, у пациента, включающий следующие стадии:

(a) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по любому из п.п.6-10, или его стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или диагностической композицией по п. 23;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно повторение стадий (a)-(c) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

35. Способ сбора данных для прогнозирования реакции пациента, страдающего от заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, на лечение заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, включающий следующие стадии:

(a) приведение образца, определенной части тела или участка тела, предположительно содержащего агрегаты альфа-синуклеина, включающие, но не ограниченные ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в контакт с соединением по любому из п.п.6-10, или его стереоизомером, рацемической смесью, фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или диагностической композицией по п. 23;

(b) обеспечение возможности связывания соединения с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(c) детекция соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви;

(d) необязательно корреляцию присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

(e) необязательно повторение стадий (a)-(c) и, если присутствует, необязательной стадии (d) по меньшей мере один раз.

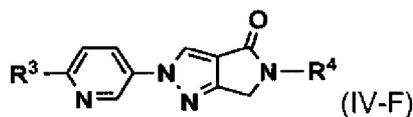
36. Способ по любому из п.п.31-35, где стадия необязательной корреляции присутствия или отсутствия соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с присутствием или отсутствием агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; включает

- определение количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или Леви;

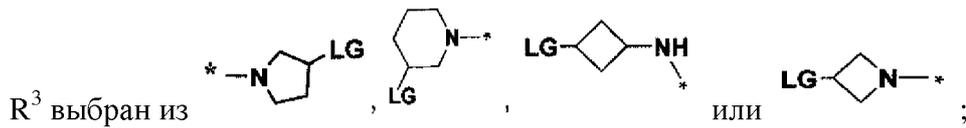
- корреляцию количества соединения, связанного с агрегатами альфа-синуклеина, включающими, но не ограниченными ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, с количеством агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела; и

- необязательно сравнение количества агрегатов альфа-синуклеина, включающих, но не ограниченных ими, тельца Леви и/или нейриты Леви, в образце или определенной части тела или области тела с нормальным контрольным значением у здорового контрольного субъекта.

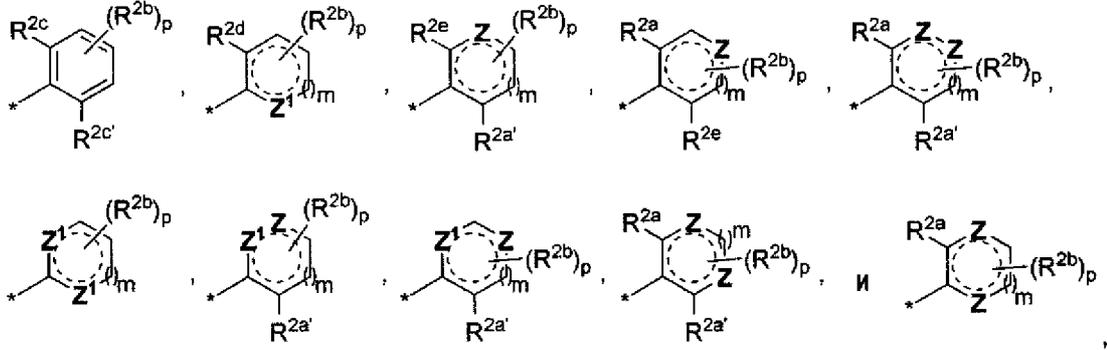
37. Соединение формулы (IV-F)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где



R^4 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^4 выбран из:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, -CN или C_1 - C_4 алкокси;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из H, F или -OH;

R^{2e} выбран из H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1$ - C_4 алкил), $N(галогенC_1$ - C_4 алкил), O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

p имеет значение 0, 1 или 2;

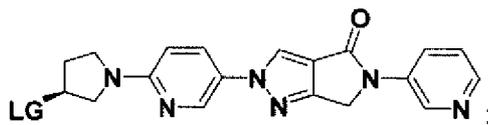
m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, \curvearrowright представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей; и

* представляет собой положение связывания.

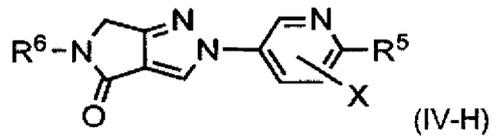
38. Соединение формулы (IV-F) по п.37, где LG выбрана из брома, хлора, йода, C_{1-4} алкилсульфоната и C_{6-10} арилсульфоната, где C_{6-10} арил может быть необязательно замещен $-CH_3$ или $-NO_2$.

39. Соединение формулы (IV-F) по п.37 или 38, которое представляет собой

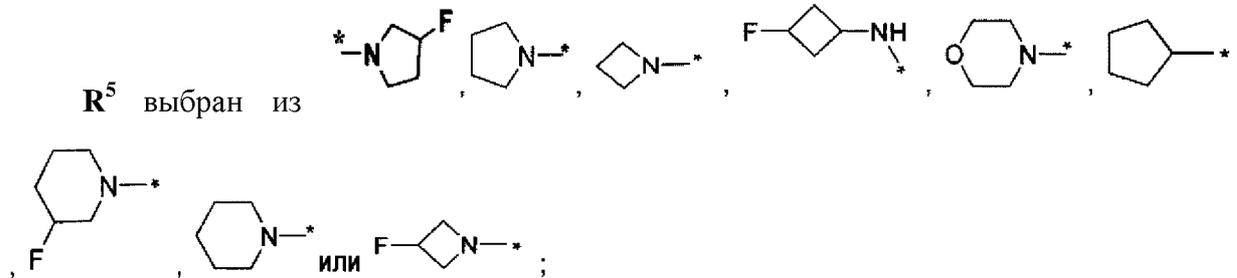


или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, где LG представляет собой мезилат или нозилат.

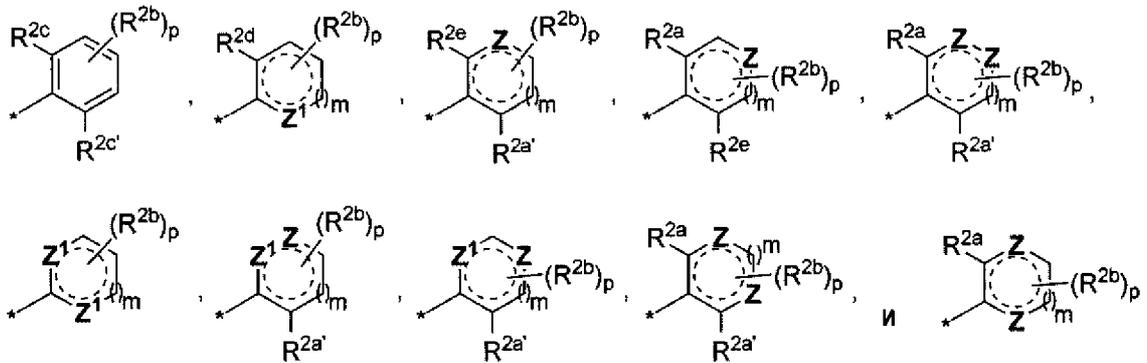
40. Соединение формулы (IV-H)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где



R^6 представляет собой арил, или 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^6 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $R^{2a'}$ независимо выбраны из H, X или F;

R^{2b} независимо выбран из X, F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-NH_2$, $-CN$ или C_1 - C_4 алкокси, и где C_1 - C_4 алкил, галоген C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси необязательно включает один или несколько X;

R^{2c} , $R^{2c'}$ независимо выбраны из X, H, F, OH, OCH_3 или CH_3 ;

R^{2d} выбран из X, H, F или -OH;

R^{2e} выбран из X, H, OH, CH_3 или F;

Z независимо представляет собой N, NH, $N(C_1$ - C_4 алкил), N (галоген C_1 - C_4 алкил), O или S;

Z^1 независимо представляет собой N, NH, O или S;

p имеет значение 0, 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1;

как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\curvearrowleft}$ представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей;

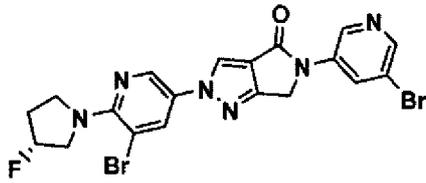
* представляет собой положение связывания;

Фтор представляет собой ^{19}F ;

X представляет собой бром, хлор или йод; и

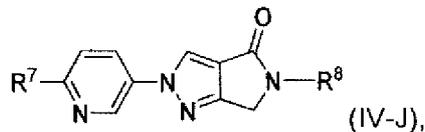
где R^6 включает по меньшей мере один **X**.

41. Соединение формулы (IV-H) по п.40, которое представляет собой

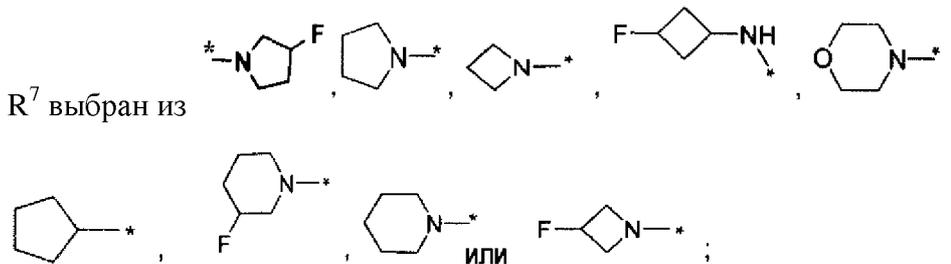


или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

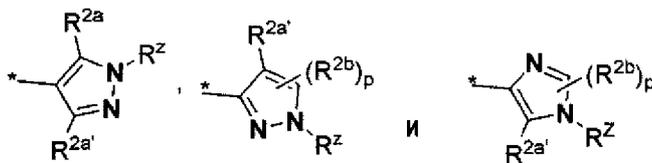
42. Соединение формулы (IV-J)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, где



R^8 выбран из нижеследующих:



где

R^{2a} , $\text{R}^{2a'}$ независимо выбраны из H или F;

R^{2b} независимо выбран из F, -OH, C_1 - C_4 алкила, галоген C_1 - C_4 алкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ или C_1 - C_4 алкокси;

p имеет значение 0, 1 или 2;

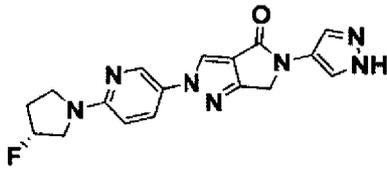
R^Z выбран из H, C_1 - C_4 алкила или галоген C_1 - C_4 алкила;

как допускает валентность, R^Z представляет собой комбинацию одинарных и двойных связей;

Фтор представляет собой ^{19}F ; и

* представляет собой положение связывания.

43. Соединение формулы (IV-J) по п. 42, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

44. Способ получения соединения по п.п. 6, 7 или 8, включающий взаимодействие соединения по любому из п.п. 37-39 с ^{18}F -фторирующим агентом так, что LG замещается ^{18}F .

45. Способ по п. 44, где ^{18}F -фторирующий агент выбран из K^{18}F , Rb^{18}F , Cs^{18}F , Na^{18}F , Rb^{18}F , КRYPTOFIX[222] K^{18}F , тетра(C_{1-6} алкил)аммониевой соли ^{18}F и [^{18}F]фторида тетрабутиламмония.

46. Способ получения соединения по п.п. 6, 7 или 8, включающий взаимодействие соединения по п.40 или 41 с агентом для радиоактивного мечения ^3H .

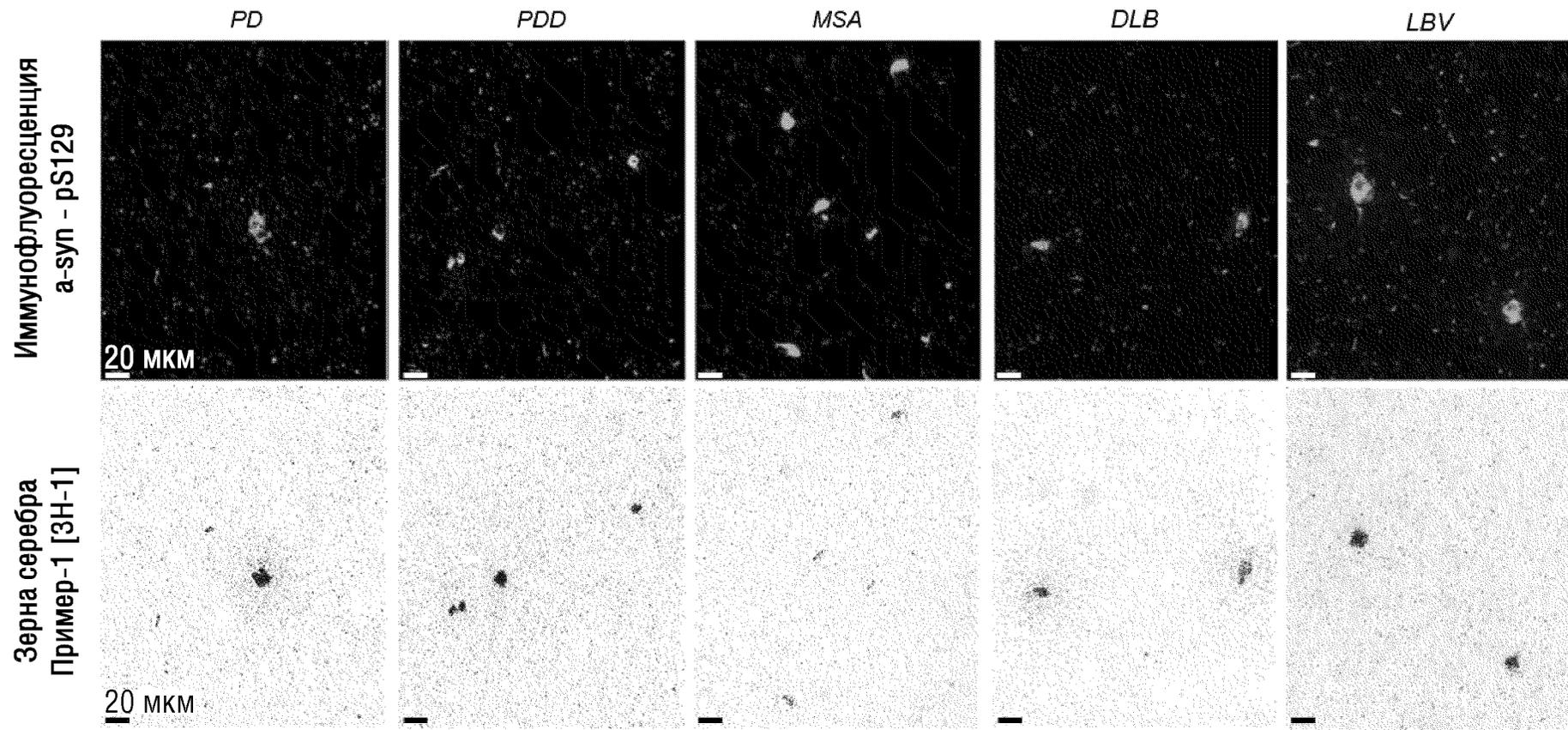
47. Способ получения соединения по п.п. 6, 7 или 8, включающий взаимодействие соединения по п. 39 или 40 с агентом для радиоактивного мечения ST_3 , где Т представляет собой ^3H .

48. Применение соединения по любому из п.п. 1-10, или его детектируемо меченого соединения, стереоизомера, рацемической смеси, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в качестве *in vitro* аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга.

49. Аналитический набор для детекции и/или диагностики заболевания, расстройства или аномалии, связанных с агрегатами альфа-синуклеина, где аналитический набор включает по меньшей мере одно соединение по любому из п.п. 1-10, или его детектируемо меченое соединение, стереоизомер, рацемическую смесь, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

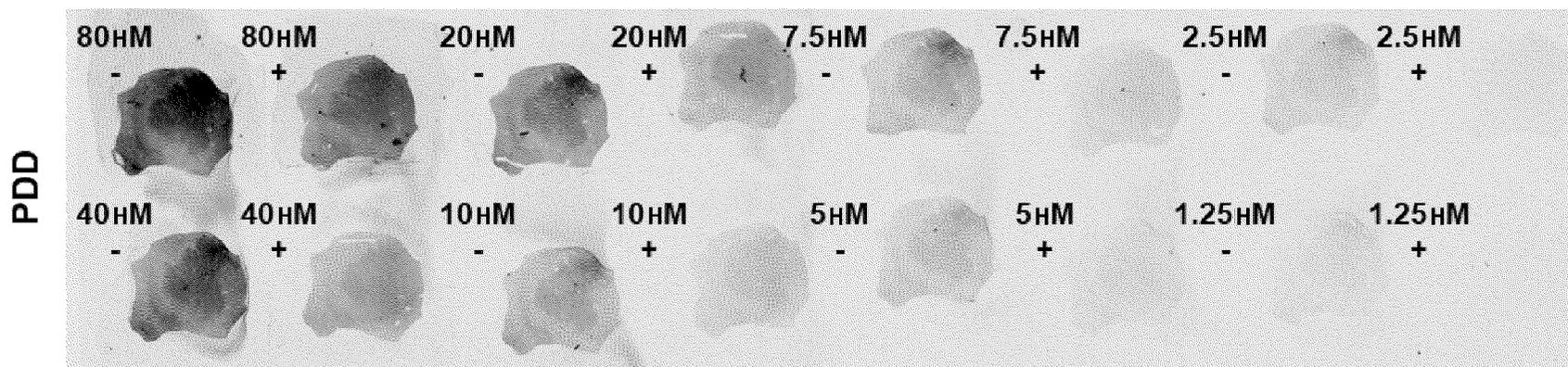
50. Набор для получения радиофармацевтического препарата, где набор включает герметичный флакон, содержащий по меньшей мере одно соединение по любому из п.п. 37-43.

ФИГ.1



ФИГ.2А

A

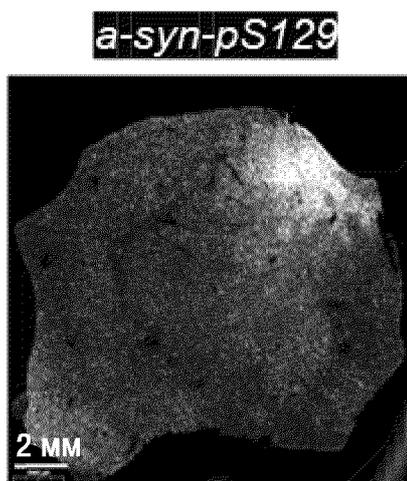


- = Общее связывание
+ = Неспецифическое связывание (1 мкМ)

PDD: PD с деменцией

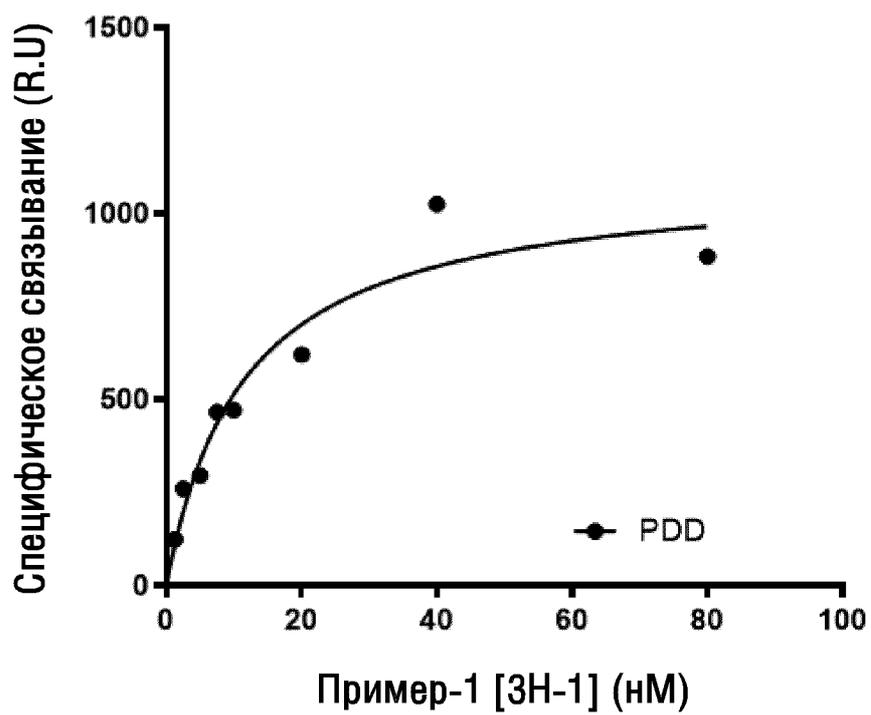
ФИГ.2В

В



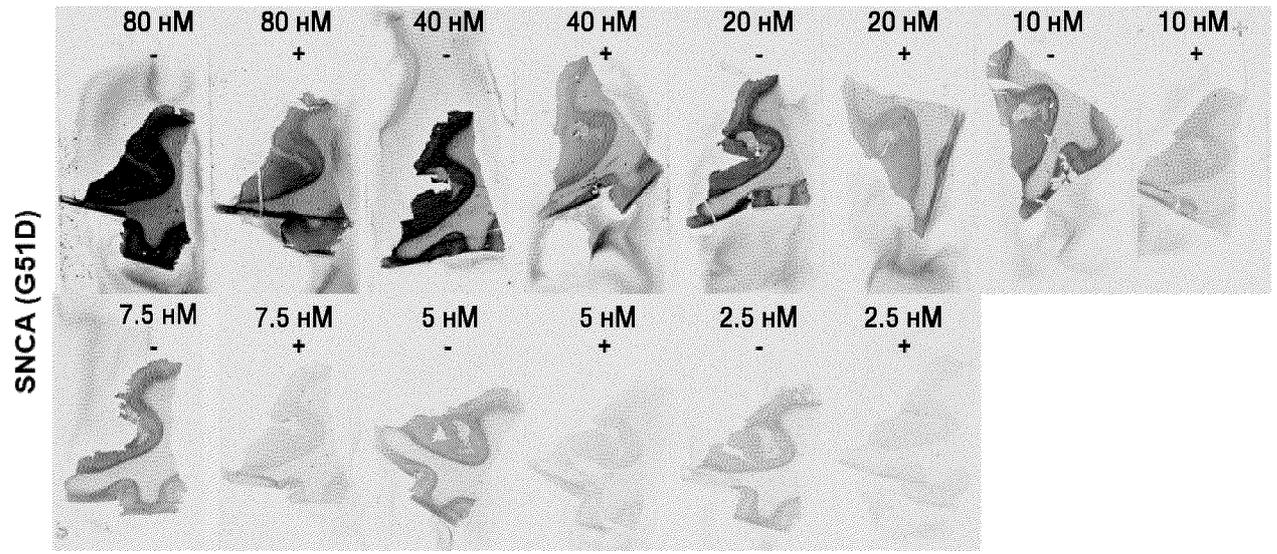
ФИГ.2С

С



ФИГ.3А

А



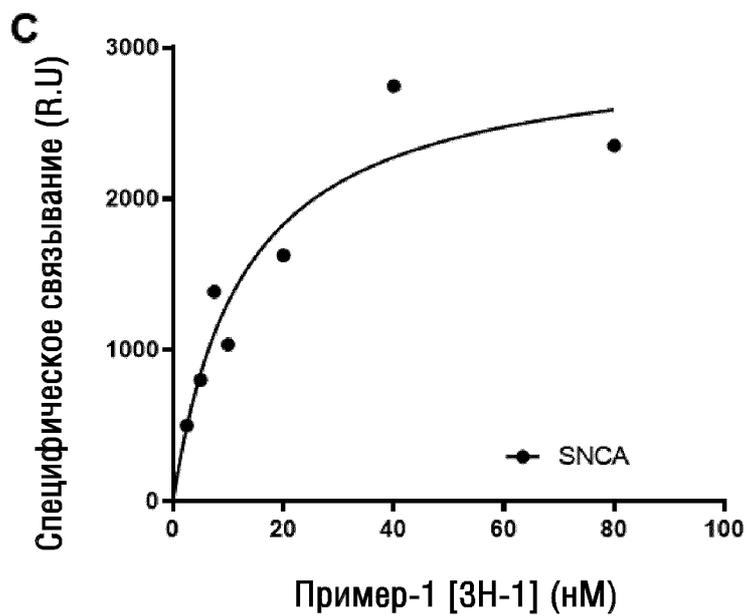
- = Общее связывание
+ = Неспецифическое связывание (1 мкМ)

ФИГ.3В

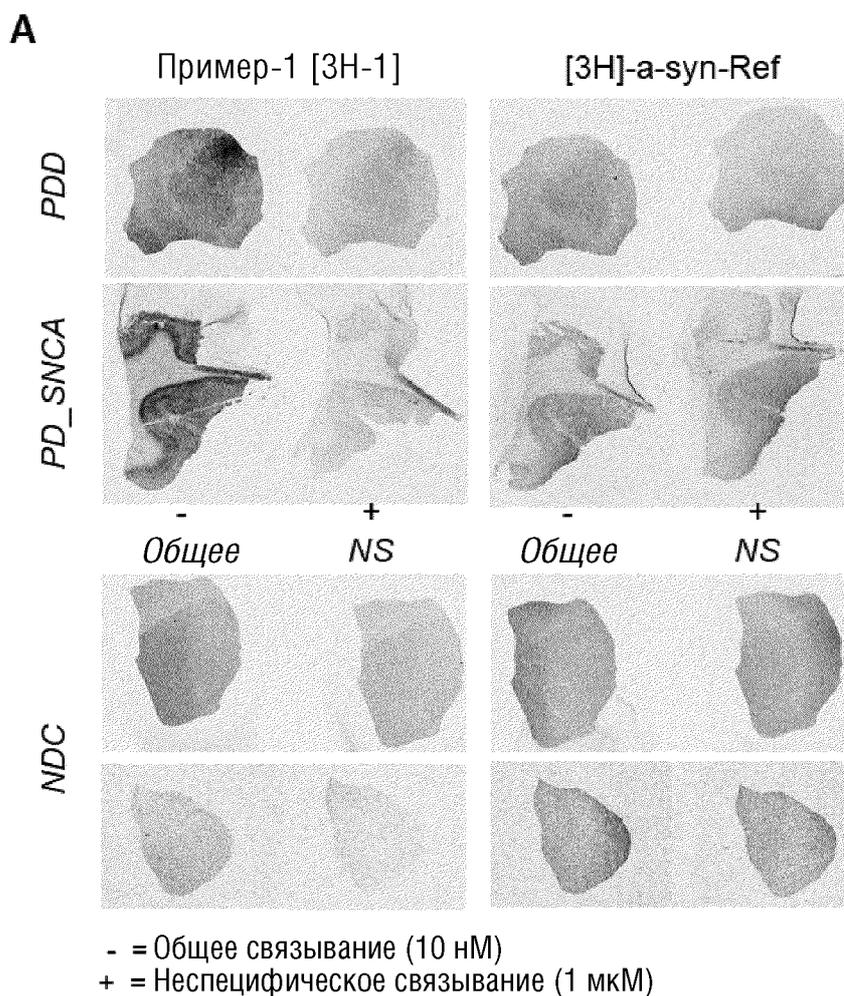
В



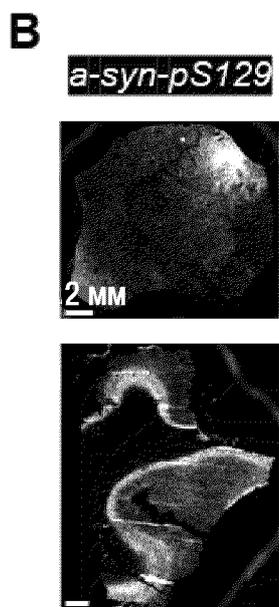
ФИГ.3С



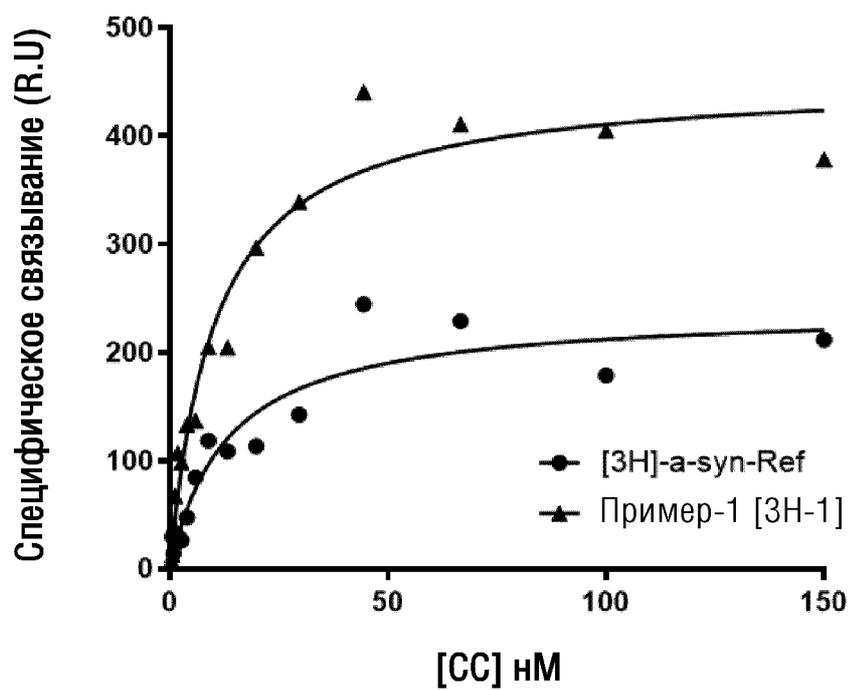
ФИГ.4А



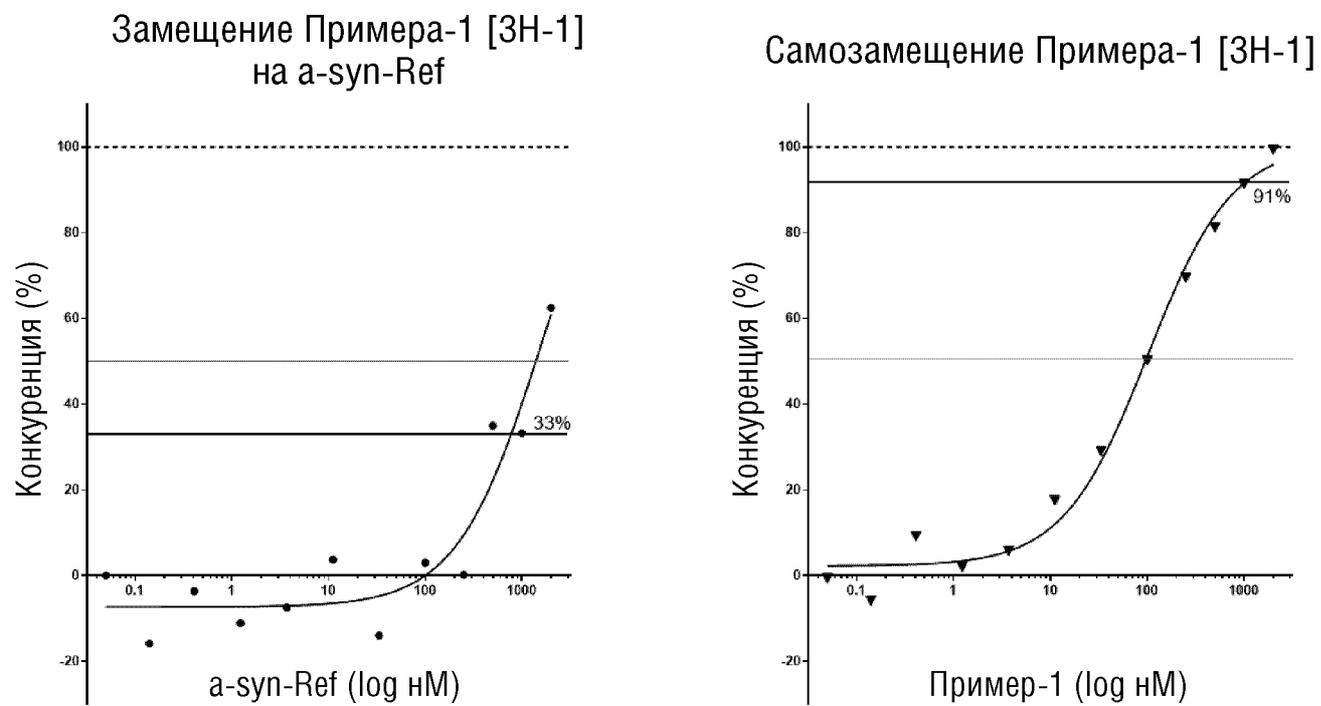
ФИГ.4В



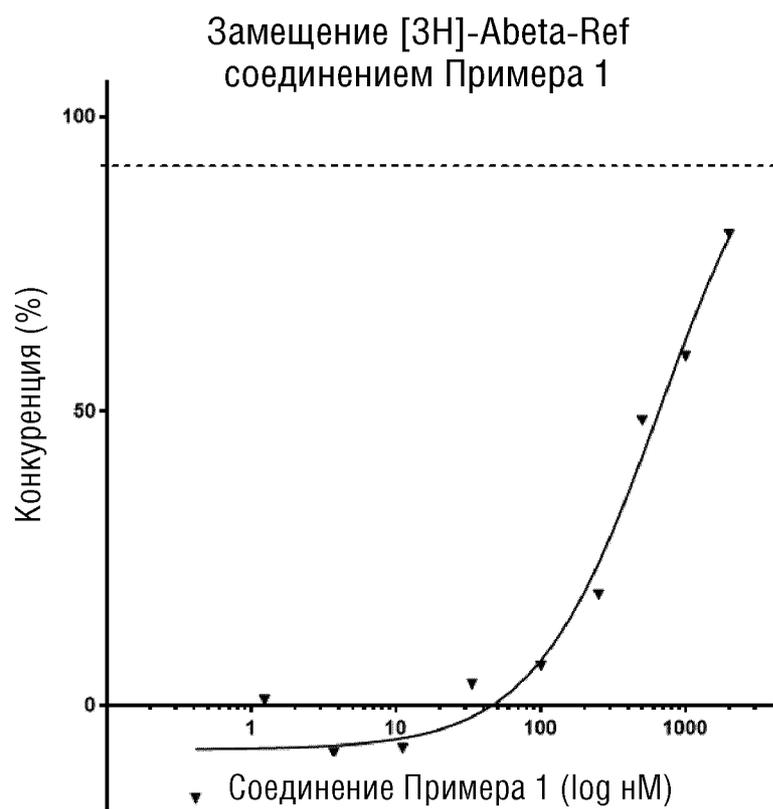
ФИГ.5



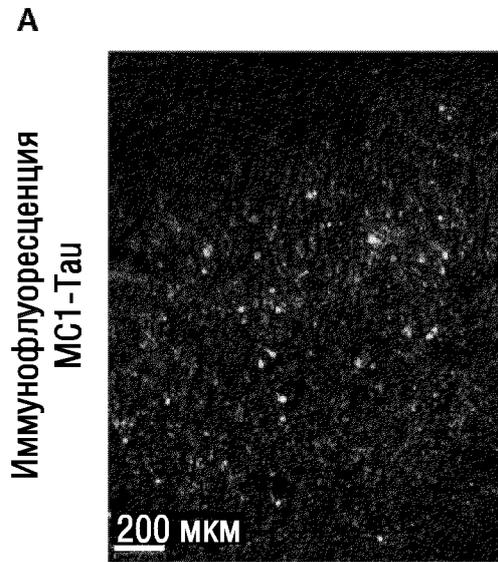
ФИГ.6



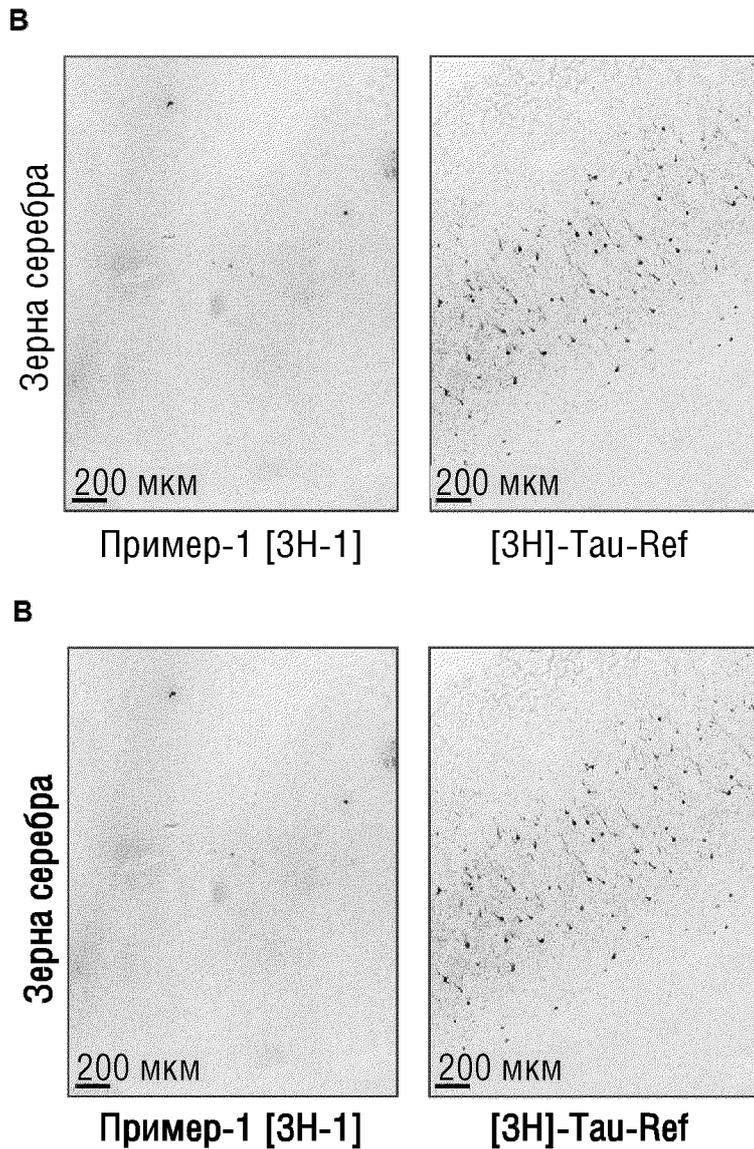
ФИГ.7



ФИГ.8А

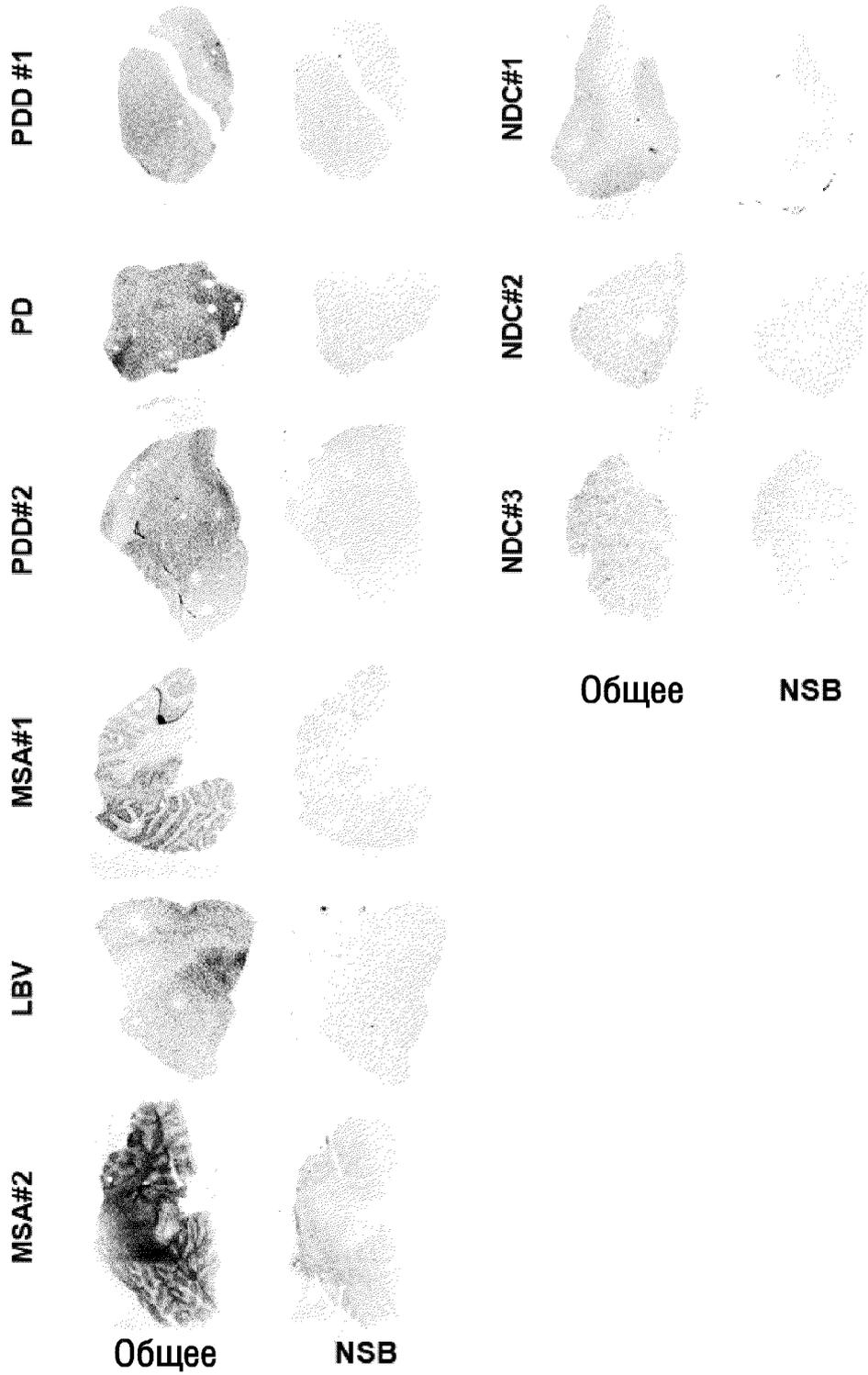


ФИГ.8В

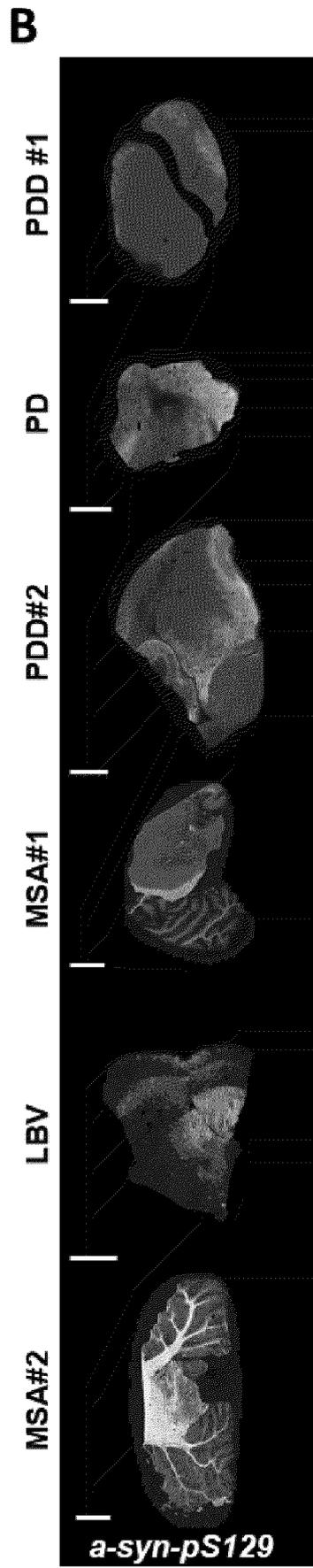


ФИГ.11А

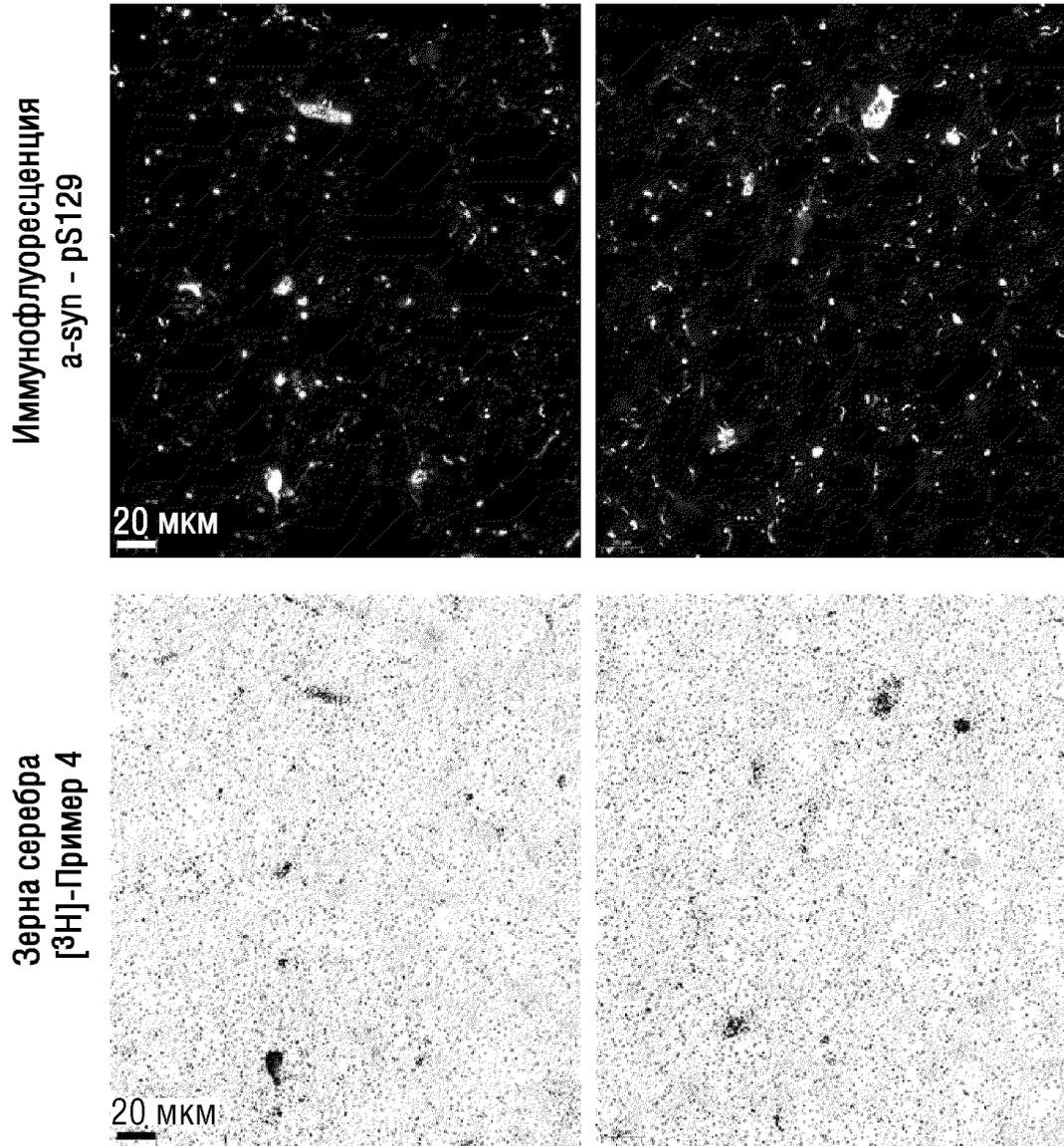
A



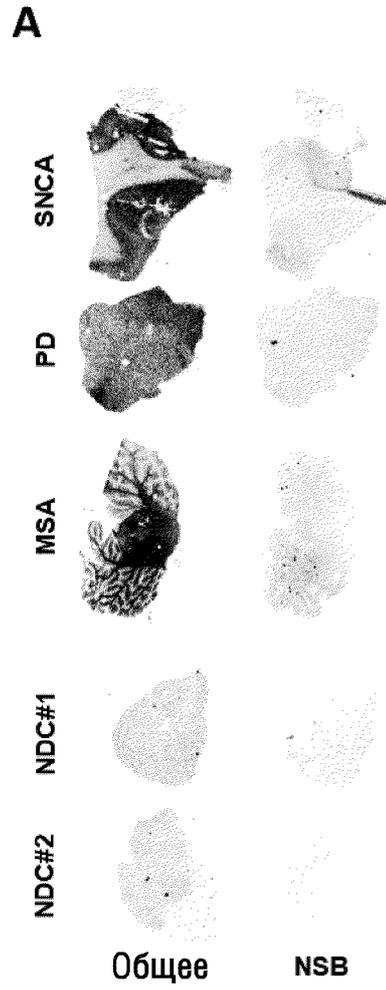
ФИГ.11В



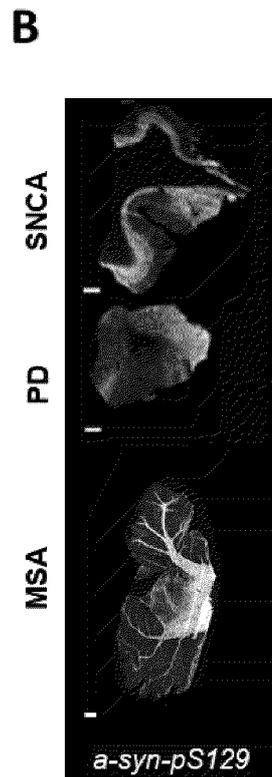
ФИГ.12



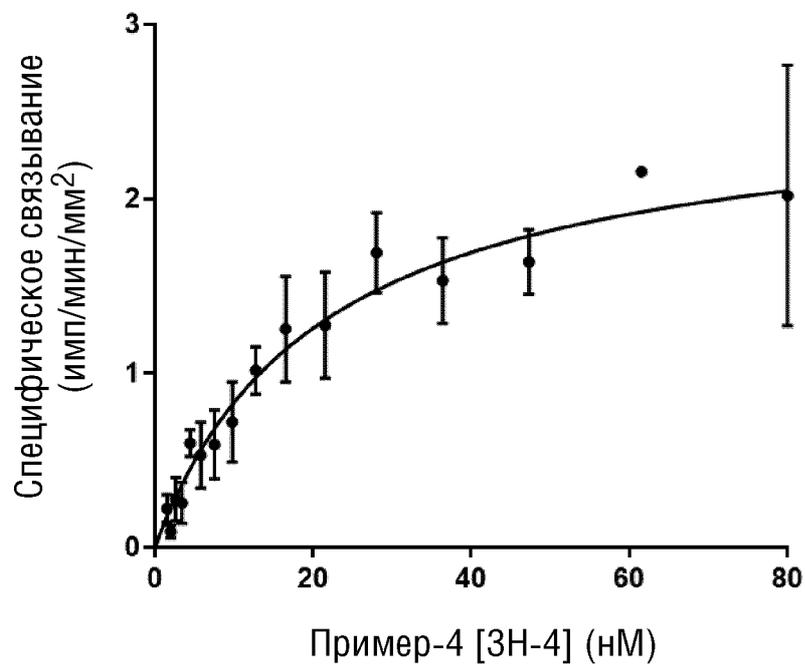
ФИГ.13А



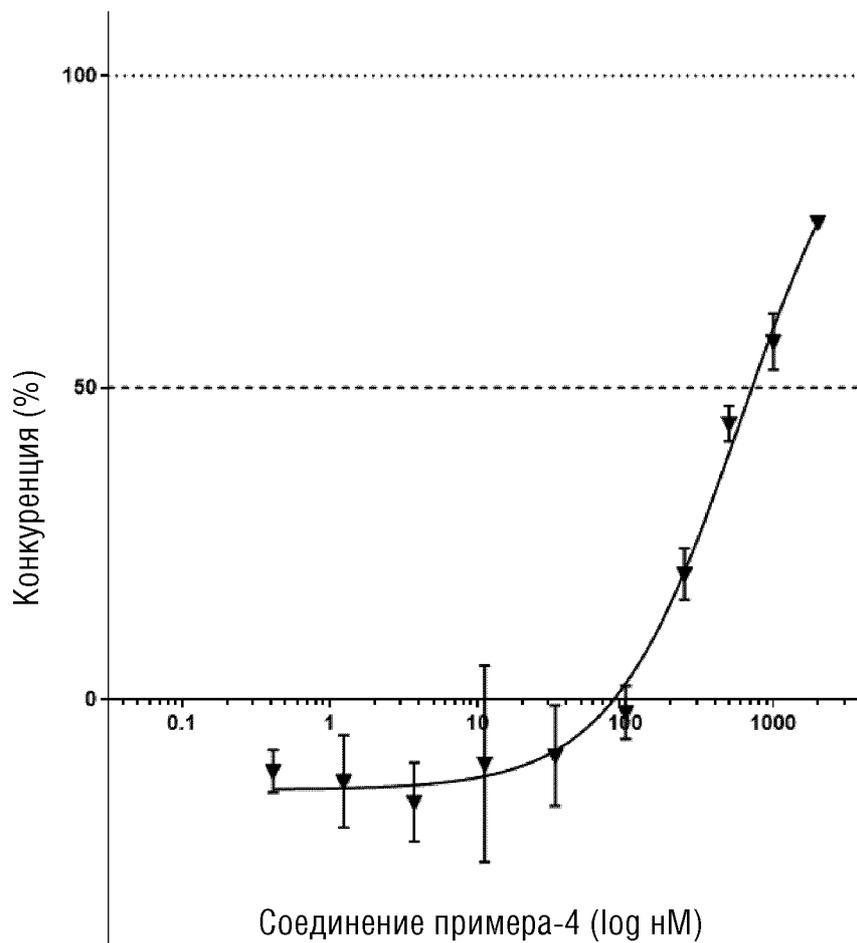
ФИГ.13В



ФИГ.14



ФИГ.15



ФИГ.16

