



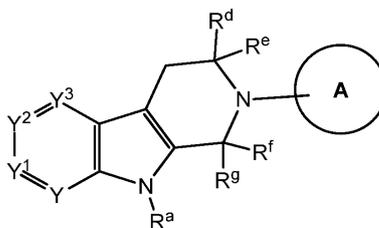
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | | |
|---------------------------------------|------------|---------------|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2023.08.24 | (51) Int. Cl. | C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) |
| (21) Номер заявки | 202092557 | | |
| (22) Дата подачи заявки | 2019.05.30 | | |

(54) СОЕДИНЕНИЯ ТЕТРАГИДРОБЕНЗОФУРО[2,3-С]ПИРИДИНА И БЕТА-КАРБОЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ, ОБЛЕГЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С АГРЕГАТАМИ ТАУ-БЕЛКА

- | | |
|--|--|
| (31) 18175845.9 | Potent and Selective PDE5 Inhibitors", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 150, 16 February 2018 (2018-02-16), pages 30-38, XP055605612, compounds 9k, 9m |
| (32) 2018.06.04 | |
| (33) EP | |
| (43) 2021.04.01 | |
| (86) PCT/EP2019/064144 | |
| (87) WO 2019/233883 2019.12.12 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АС ИММБЮН СА (CH) | |
| (72) Изобретатель:
Нампалли Сринивасачари,
Габелльери Эмануэле (CH), Молетт
Жером (FR) | |
| (74) Представитель:
Угрюмов В.М., Христофоров А.А.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина Е.М.,
Костюшенкова М.Ю., Строкова О.В.
(RU) | |
| (56) HONGBO ZHENG ET AL.: "S1 Supporting Information Design and Synthesis of Furyl/Thineyl Pyrroloquinolones Based on Natural Alkaloid Perlolyrine, Lead to the Discovery of | BOHANG ZHOU ET AL.: "New 2-Aryl-9-methyl-[beta]-carbolinium salts as Potential Acetylcholinesterase Inhibitor agents: Synthesis, Bioactivity and Structure-Activity Relationship", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 8, no. 1, 24 January 2018 (2018-01-24), XP055605537, DOI: 10.1038/s41598-018-19999-3, tables 1-2; compound C1
KINTHADA RAMAKUMAR ET AL.: "Synthesis of Spirooxindoles via the tert-Amino Effect", ORGANIC LETTERS, vol. 19, no. 15, 24 July 2017 (2017-07-24), pages 4014-4017, XP055605614, US, ISSN: 1523-7060, DOI:10.1021/acs.orglett.7b01752, Scheme 4, starting material for 5q and 5r
EP-A1-1136493
WO-A1-2014207240 |

- (57) Изобретение относится к новым соединениям формулы (Ia)



которые могут применяться для лечения, облегчения или профилактики группы расстройств и нарушений, связанных с агрегатами тау-белка (связанного с тубулином), включая, но не ограничиваясь этим, нейрофибриллярные клубки (NFT), например болезнь Альцгеймера (AD).

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым соединениям, которые могут применяться для лечения, облегчения или профилактики группы расстройств и нарушений, связанных с агрегатами тау-белка (связанного с тубулином), включая, но не ограничиваясь этим, нейрофибриллярные клубки (NFT), например, болезнь Альцгеймера (AD).

Уровень техники

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

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

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

Заболевания с вовлеченными агрегатами тау-белка, как правило, указываются как тауопатии, и они включают в себя, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (AD), семейную AD, первичную возрастную тауопатию (PART), болезнь Крейтцфельда-Якоба, деменцию боксеров, синдром Дауна, болезнь Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозит с включенными тельцами, церебральную амилоидную ангиопатию, вызванную прионовым белком, черепно-мозговую травму (TBI), боковой амиотрофический склероз (ALS), паркинсоническую деменцию (синдром Гуам), негуамовскую болезнь двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, кортикобазальную дегенерацию (CBD), диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификаци-

ей, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Галлервордена-Шпатца, множественную системную атрофию (MSA), болезнь Ниманна-Пика типа С, паллидо-понтонигральную дегенерацию, болезнь Пика (PiD), прогрессирующий подкорковый глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию с преобладанием клубков, постэнцефалитный паркинсонизм, миотоническую дистрофию, подострый склерозирующий панэнцефалит, мутации в LRRK2, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, другие лобно-височные лобарные дегенерации, гваделупский паркинсонизм, нейродегенерацию с накоплением железа в мозге, связанную с SLC9A6 задержку умственного развития, тауопатию белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсию, деменцию с тельцами Леви (LBD), легкое когнитивное нарушение (MCI), рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, диабет зрелого возраста, старческий амилоидоз сердца, глаукому, ишемический инсульт, психоз при AD и болезнь Хантингтона.

(Williams et al.,

Intern. Med. J., 2006, 36, 652-60; Kovacs et al., J Neuropathol Exp Neurol. 2008; 67(10): 963–975; Higuchi et al., Neuropsychopharmacology - 5th Generation of Progress, 2002, Section 9, Chapter 94: 1339-1354; Hilton et al., Acta Neuropathol. 1995;90(1):101-6; Iqbal et al., Biochimica et Biophysica Acta 1739 (2005) 198– 210; McQuaid et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 1994 Apr;20(2):103-10; Vessel et al., Lancet Neurol 2017; 16: 311–22; Stephan et al., Molecular Psychiatry (2012) 17, 1056–1076; Anderson et al., Brain (2008), 131, 1736-1748; Savica et al., JAMA Neurol. 2013;70(7):859-866; Brown et al. Molecular Neurodegeneration 2014, 9:40; El Khoury et al., Front. Cell. Neurosci., 2014, том 8, статья 22: 1-18; Tanskanen et al., Ann. Med. 2008;40(3):232-9; Gupta et al., CAN J OPHTHALMOL-VOL. 43, № 1, 2008: 53-60; Dickson et al., Int J Clin Exp Pathol 2010;3(1):1-23; Fernández-Nogales et al., Nature Medicine, 20, 881–885 (2014); Bi et al., Nature Communications volume 8, Article number: 473 (2017); Murray et al., Biol Psychiatry. 2014 April 1; 75(7): 542–552).

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

WO2011/128455 относится к конкретным соединениям, которые пригодны для лечения расстройств, связанных с амилоидными белками или амилоидоподобными белками.

Описание графических материалов

На чертеже проиллюстрировано уменьшение внутриклеточного неправильного сворачивания тау-белка посредством иммуноцитохимии в дифференцированных клетках нейробластомы с использованием примера 44. Данные показаны как среднее + стандартное отклонение.

Сущность изобретения

Целью данного изобретения было получение соединений, которые можно применять при лечении, облегчении или профилактике группы расстройств и нарушений, связанных с агрегатами тау-белка, включая, но не ограничиваясь ими, NFT, например, болезнь Альцгеймера (AD). Кроме того, в данной области существует потребность в соединениях, которые можно применять в качестве терапевтических средств для: (а) уменьшения агрегатов тау-белка/NFT посредством распознавания агрегированного тау-белка и дезагрегации тау-белка, например, посредством изменения молекулярной конформации агрегата тау-белка, и/или (b) предотвращения образования агрегатов тау-белка, и/или (c) внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау-белка. Авторы данного изобретения неожиданно обнаружили, что эти цели могут быть достигнуты с использованием соединений формулы (I), как описано в данном документе ниже.

Соединения формулы (I) демонстрируют высокую способность к уменьшению агрегатов тау-белка посредством распознавания агрегированного тау-белка и дезагрегации тау-белка, например, посредством

изменения молекулярной конформации агрегата тау-белка. Некоторые соединения формулы (I) предотвращают образование агрегатов тау-белка и/или взаимодействуют внутриклеточно с агрегатами тау-белка. Не привязываясь к какой-либо теории, предполагают, что соединения формулы (I) ингибируют агрегацию тау-белка или дезагрегируют предварительно образованные агрегаты тау-белка, в том числе, когда присутствуют внутриклеточно. Благодаря своим уникальным структурным особенностям, эти соединения проявляют такие свойства, как соответствующая липофильность и молекулярная масса, поглощение мозгом и фармакокинетика, проницаемость клеток, растворимость и метаболическая стабильность для того, чтобы быть успешным лекарственным препаратом для лечения, облегчения или профилактики тауопатий.

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

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

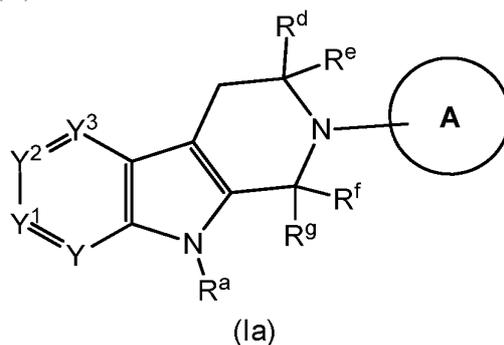
В данном изобретении раскрыты новые соединения формулы (I), обладающие способностью уменьшать агрегаты тау-белка, распознавать агрегированный тау-белок и дезагрегировать тау-белок, например, посредством изменения молекулярной конформации агрегата тау-белка.

В данном изобретении раскрыты некоторые новые соединения формулы (I), обладающие способностью предотвращать образование агрегатов тау-белка и/или взаимодействовать внутриклеточно с агрегатами тау-белка.

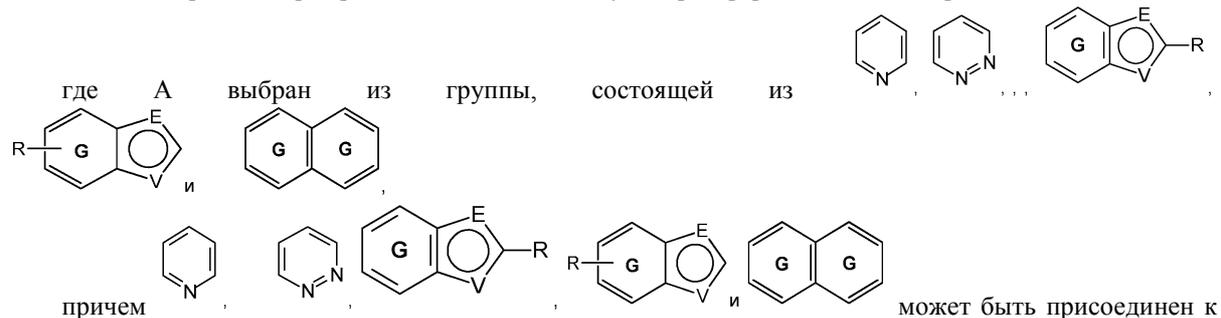
В данном изобретении предложены способы лечения расстройств и нарушений, связанных с агрегатами тау-белка, включая, но не ограничиваясь ими, NFT, с применением соединения формулы (I) или его фармацевтической композиции. В данном изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

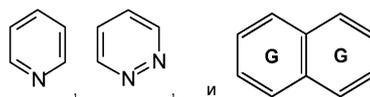
Данное изобретение обобщено в следующих пунктах.

1. Соединение формулы (Ia)



или его стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли;





атому N в любом доступном положении и при этом, более заместителями R^j;

V представляет собой NR^a;

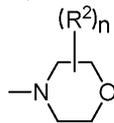
E и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, NR⁵, O и S;

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

J выбран из группы, состоящей из O, N-R¹ и CH₂ или J выбран из группы, состоящей из CH или C, если J присоединен к R²;

Y, Y¹, Y² и Y³ представляют собой CZ;

Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, O-(C₁-C₆ алкила), C₁-C₆ алкила и CN;



R независимо выбран из группы, состоящей из

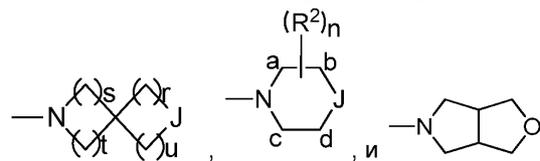
R^a выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

R^d, R^e, R^f и R^g представляют H или один из R^d и R^e, и один из R^f, R^g могут быть соединены с образованием 5-7-членного кольца;



где когда A представляет собой

R^j независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -O-(C₁-C₆ алкила), -NR³R⁴, -CN,

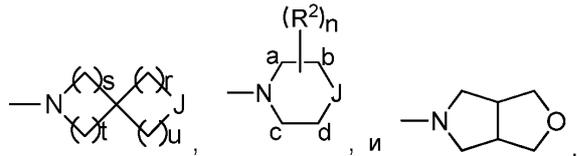


где мостик или связь, содержащие атом углерода C₁₋₂, может присутствовать между атомом углерода a и атомом углерода c или d, или где мостик или связь, содержащие атом углерода C₁₋₂, может присутствовать между атомом углерода b и атомом углерода c или d;



и где когда A представляет собой

R^j независимо выбран из группы, состоящей из -F, -O-(C₁-C₆ алкил), -NR³R⁴, -CN,



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

R¹ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила;

R² независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила или -O-(C₁-C₆алкила), и при этом если два R² являются геминальными, то они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца;

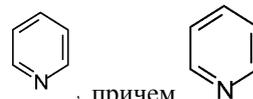
R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила;

R⁵ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

g и s независимо равны 0, 1, 2 или 3; а также

t и u независимо равны 1, 2 или 3.

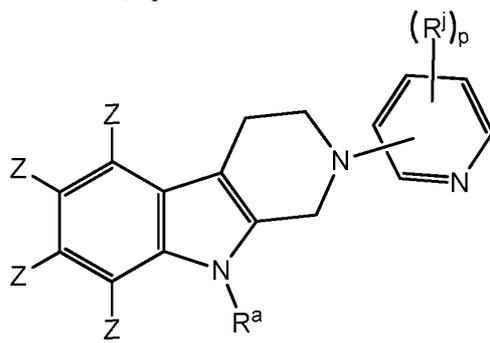


2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что A представляет собой



быть присоединен к атому N в любом доступном положении, при этом заместителями R^j, и при этом R^j является таким, как определено в п.1.

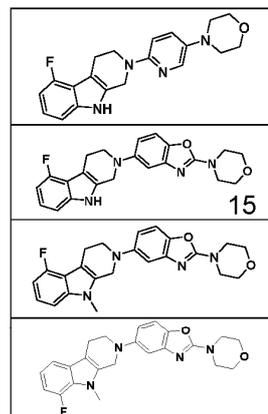
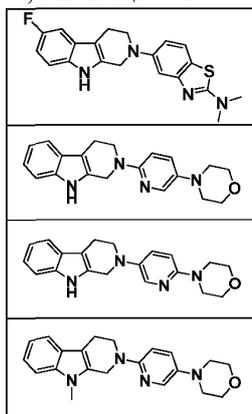
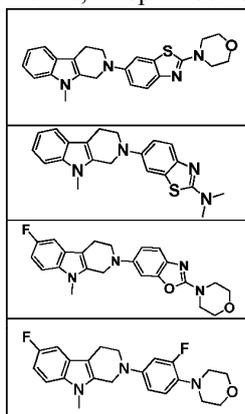
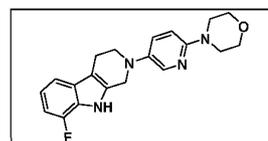
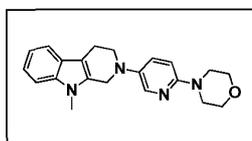
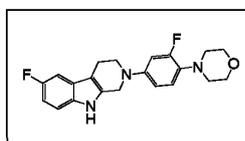
3. Соединение по любому из пп.1 и 2, представляющее собой соединение формулы (Ib)

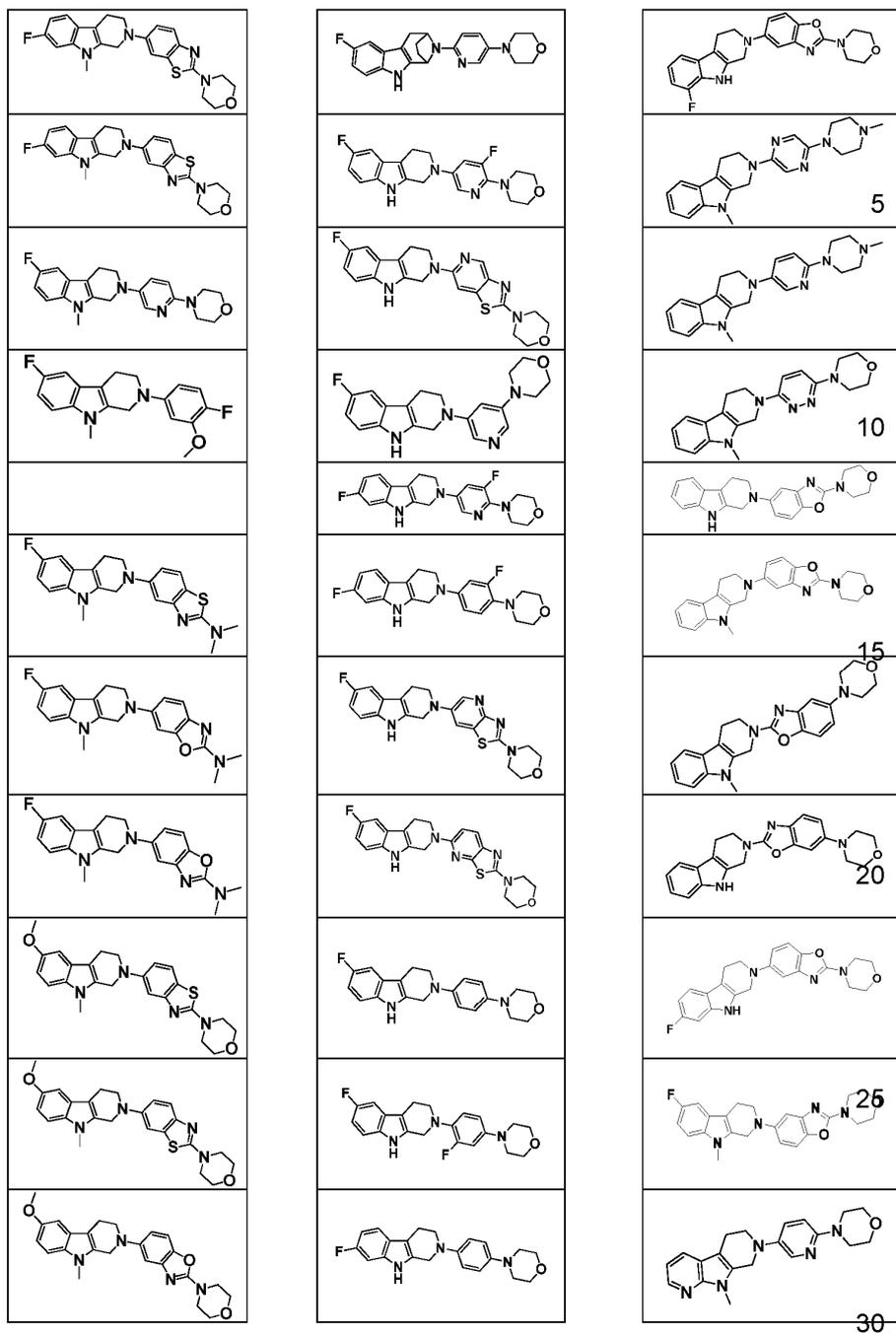


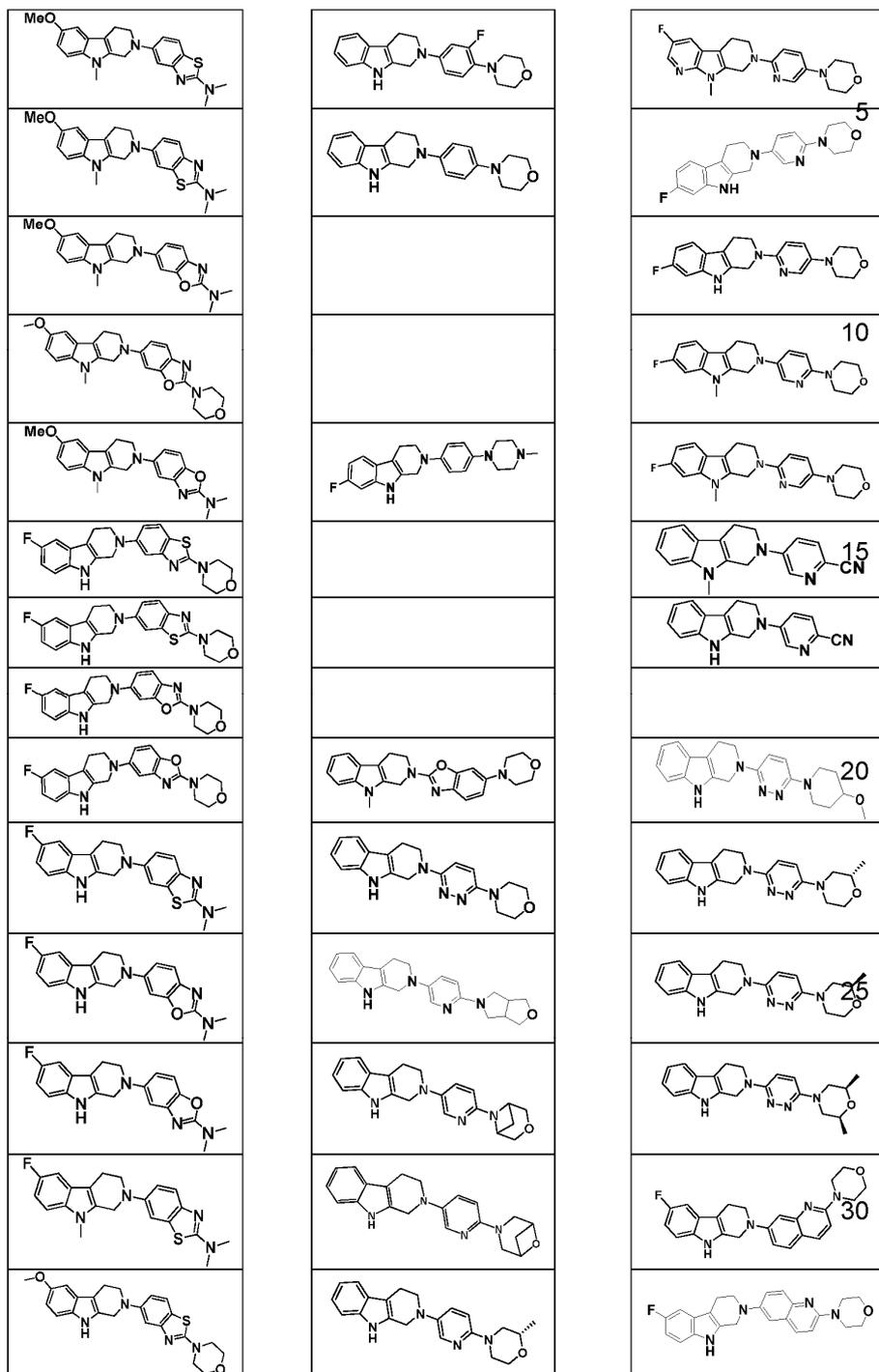
(Ib)

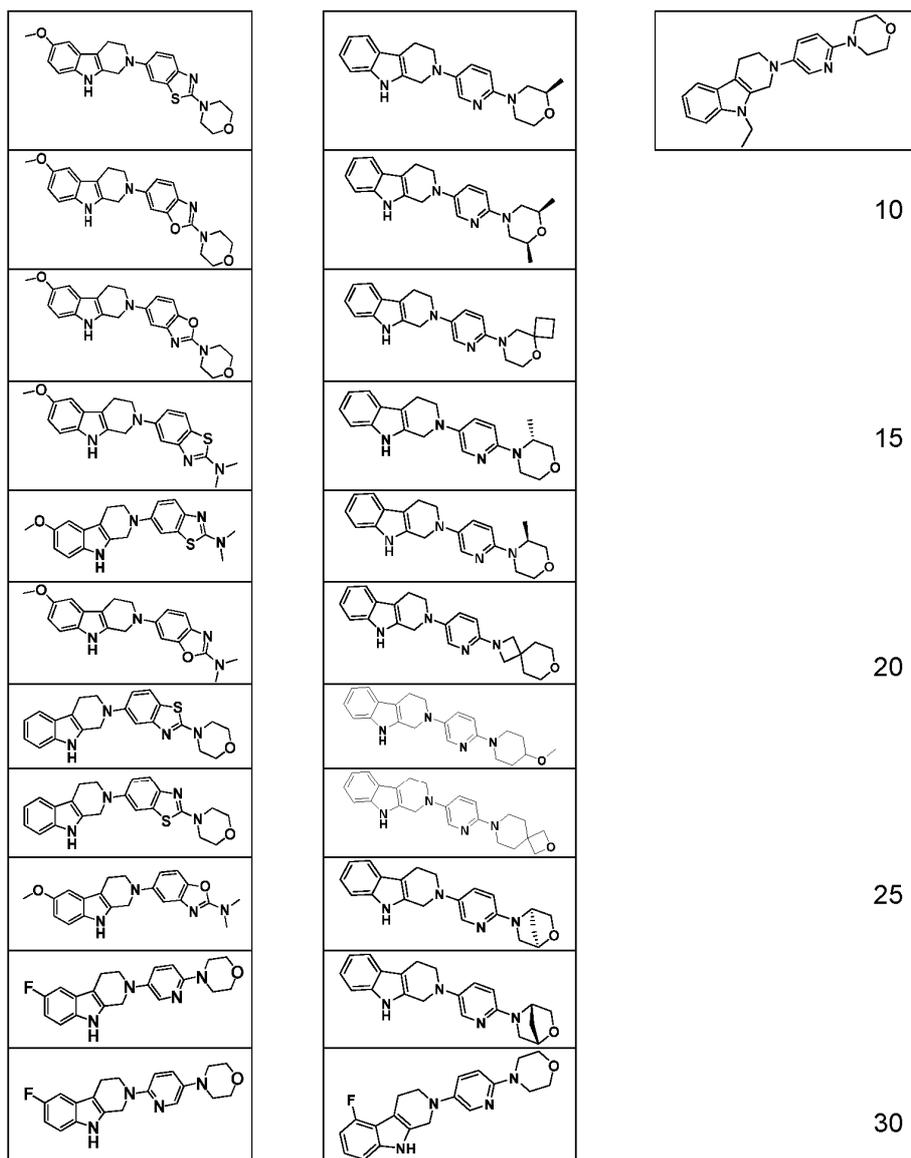
где R^a , R^j и Z являются такими, как определено в п.1, а p равен 1 или 2.

4. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

15
20







5. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

6. Применение соединения по любому из пп.1-4 для лечения, облегчения или профилактики расстройства или нарушения, связанного с агрегатами тау-белка.

7. Способ лечения, профилактики или облегчения расстройства, связанного с агрегатами тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

8. Применение соединения по любому из пп.1-4 при изготовлении лекарственного препарата для лечения расстройства или нарушения, связанного с агрегатами тау-белка.

9. Применение соединения по любому из пп.1-4 при изготовлении лекарственного препарата для лечения болезни Альцгеймера.

10. Применение соединения по любому из пп.1-4 для изготовления лекарственного препарата для лечения прогрессирующего надъядерного паралича (PSP).

11. Способ лечения, профилактики или облегчения болезни Альцгеймера, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

12. Способ лечения, профилактики или облегчения PSP, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

13. Способ уменьшения агрегации тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

14. Способ профилактики образования агрегатов тау-белка и/или ингибирования агрегации тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

15. Способ внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

16. Способ по любому из пп.11-15, отличающийся тем, что субъектом является животное или человек.

17. Комбинированная фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-4 и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного биологически активного соединения, выбранного из терапевтического средства, отличного от соединения по любому из пп.1-4, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и эксципиент.

18. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что дополнительное биологически активное соединение представляет собой соединение, применяемое при лечении амилоидоза.

19. Композиция по п.17 или п.18, отличающаяся тем, что дополнительное биологически активное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений против окислительного стресса, антиапоптотических соединений, хелаторов металлов, ингибиторов репарации ДНК, 3-амино-1-пропансульфоновой кислоты (3APS), 1,3-пропандисульфоната (1,3PDS), активаторов α -секретазы, ингибиторов β - и γ -секретазы, тау-белков, нейротрансмиттеров, разрушителей β -листа, аттрактантов для клеточных компонентов, очищающих/истощающих бета-амилоид, ингибиторов усеченного на N-конце бета-амилоида, включая пироглутаматный бета-амилоид 3-42, противовоспалительных соединений или ингибиторов холинэстеразы (ChE), агонистов M1, амилоид или тау-модифицирующих лекарственных средств и пищевых добавок, антитела, включая любое функционально эквивалентное антитело или его функциональные части или вакцину.

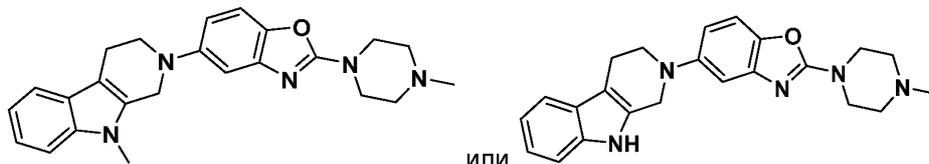
20. Композиция по любому из пп.17-19, отличающаяся тем, что соединение и/или дополнительное биологически активное соединение присутствует/присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

21. Применение по п.6 или 8, отличающееся тем, что расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, прионовой церебральной амилоидной ангиопатии, черепно-мозговой травмы (ТБИ), бокового амиотрофического склероза (ALS), паркинсонической деменции (синдрома Гуам), негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенераций, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, связанной с SLC9A6 умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза при AD и болезни Хантингтона.

22. Способ по п.7, отличающийся тем, что расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, прионовой церебральной амилоидной ангиопатии, черепно-мозговой травмы (ТБИ), бокового амиотрофического склероза (ALS), паркинсонической деменции (синдрома Гуам), негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-понтонигральной дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенераций, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, связанной с SLC9A6 умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза при AD и болезни Хантингтона.

23. Применение соединения по любому из пп.1-4 в качестве аналитического стандарта или инструмента скрининга *in vitro* для характеристики ткани с патологией Тау-белка или для тестирования соединений, нацеленных на патологию Тау-белка в такой ткани.

24. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

Определения.

В контексте данного изобретения применяются следующие определения.

Термин "алкил" относится к насыщенному органическому фрагменту с прямой или разветвленной цепью, состоящему из атомов углерода и водорода. Примеры подходящих алкильных групп имеют от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, и включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, трет-бутил и изобутил.

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

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

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

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

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

"Фармацевтически приемлемые соли" определяются, как производные раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицируют посредством получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, например, аминов, соли щелочных металлов или органические соли кислотных остатков, например, карбоновых кислот, и аналогичные соли. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционно принятые нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, например, но не ограничиваясь ими, соляной, бромистоводородной, серной, сульфаминовой, фосфорной, азотной кислоты и аналогичных кислот; и соли, полученные из органических кислот, например, но не ограничиваясь ими, уксусной, пропионовой, янтарной, гликолевой, стеариновой, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, памовой, малеиновой, гидроксималеиновой, фенилуксусной, глутаминовой, бензойной, салициловой, сульфаниловой, 2-ацетоксибензойной, фумаровой, толуолсульфоновой, метансульфоновой, этандисульфоновой, щавелевой, изетионовой кислоты и аналогичных кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими методами. Как правило, такие соли могут быть получены посредством взаимодействия свободнокислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси воды и органического растворителя. Органические растворители включают в себя, но не ограничиваются ими, неводные среды, например, простые эфиры, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей также можно найти в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, с. 1445, описание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения по данному изобретению также могут быть получены в форме пролекарства, а именно, соединения, которое метаболизируется *in vivo* до активного метаболита. Используемый далее в описании изобретения и в формуле изобретения термин "пролекарство" означает любое ковалентно связанное соединение, которое высвобождает активный исходный лекарственный препарат благодаря биотрансформации *in vivo*. Ссылка на публикацию Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8 ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", с. 13-15), описывающую пролекарства, как правило, включена в данный документ посредством ссылки.

В данном документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, материалам, композициям и/или дозированным лекарственным формам, которые по результатам тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с приемлемым соотношением пользы к риску.

Пациентами или субъектами по данному изобретению, как правило, являются животные, в частности, млекопитающие, более конкретно, люди.

Термин "тау-белок", используемый в контексте данного документа, относится к высокорастворимому белку, связывающему микротрубочки, главным образом, находящемуся в нейронах, и включает в себя основные 6 изоформ, расщепленные или процессированные формы и другие модифицированные формы, например, возникающие в результате фосфорилирования, гликозилирования, гликирования, изомеризации пролила, нитрования, ацетилирования, полиаминирования, убиквитинирования, сумоилирования и окисления.

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

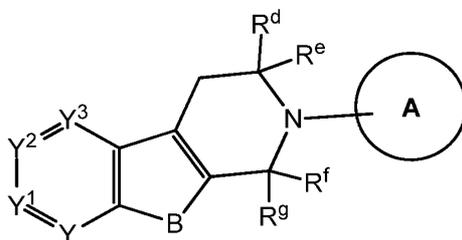
Термин "нейрофибрилярные клубки" (NFT), используемый в контексте данного документа, относится к нерастворимым агрегатам гиперфосфорилированного тау-белка, содержащим парные спиральные филаменты (PHF) и прямые филаменты. Их наличие является характерным признаком AD и других заболеваний, известных как тауопатии.

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

Подробное описание сущности изобретения

Соединения по данному изобретению будут описаны ниже. Следует понимать, что также предусмотрены все возможные комбинации приведенных ниже определений.

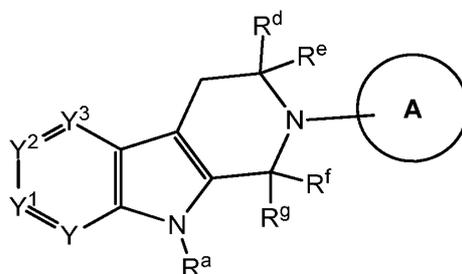
В одном варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

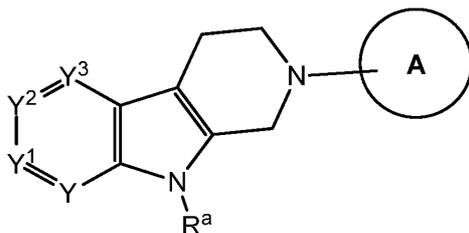
или его стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам, сольватам и полимерам.

Предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы (I) является

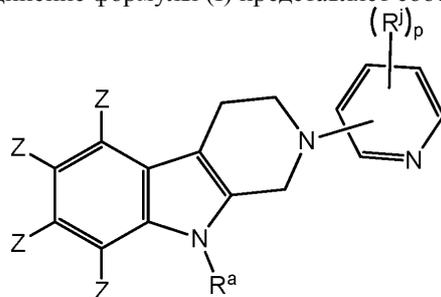


(Ia)

Дополнительным предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы (I) является

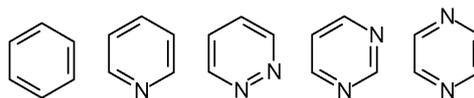


Более предпочтительно соединение формулы (I) представляет собой

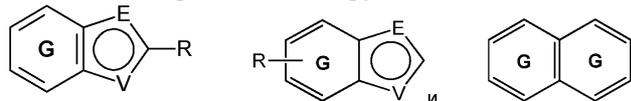


(Ib)

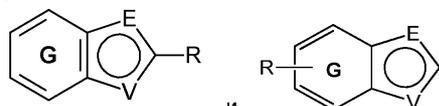
Следующие определения А применяются к соединениям формулы (I) и ее предпочтительным вариантам осуществления.



А выбран из группы, состоящей из

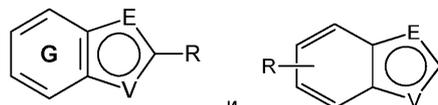


В формуле

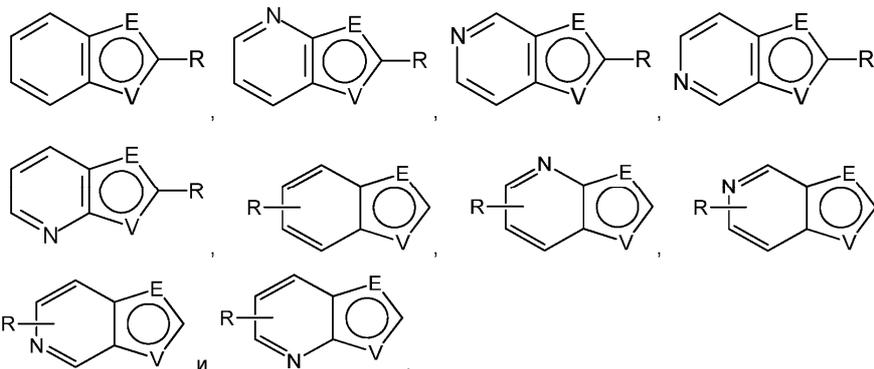


G выбран из бензольного кольца и пиридинового

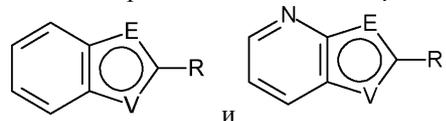
кольца. Следовательно,



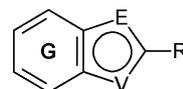
охватывают следующие варианты осуществления изобретения:

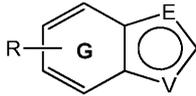


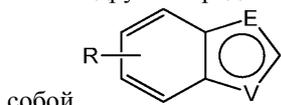
В предпочтительном варианте осуществления изобретения



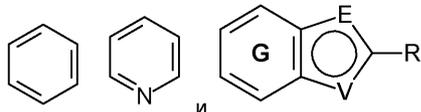
выбран из



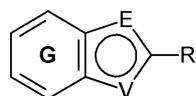
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения  представляет собой



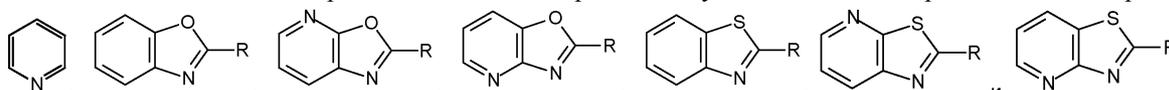
В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения А представляет собой



В более предпочтительном варианте осуществления изобретения А выбран из

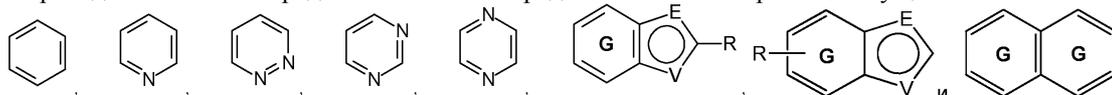


В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретения А выбран из



В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретения А представляет собой

В приведенных выше определениях А и его предпочтительных вариантах осуществления

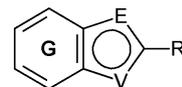


может быть присоединен к атому N в любом доступном положении.

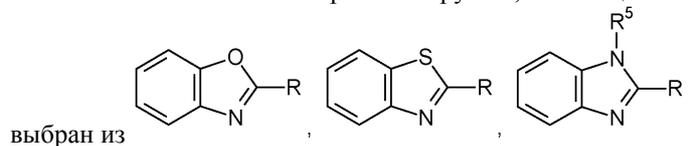
В приведенных выше определениях А и его предпочтительных вариантах осуществления, А замещен одним или более заместителями R^j , например, R^j может присутствовать один или два раза. Если А представляет собой фенильное кольцо, то предпочтительно могут присутствовать 1 или 2 заместителя. Если А представляет собой пиридиновое кольцо, то предпочтительно может присутствовать 1 заместитель.

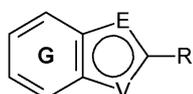
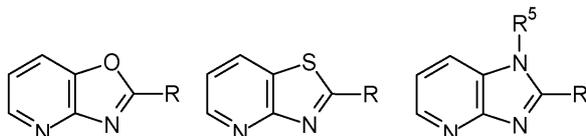
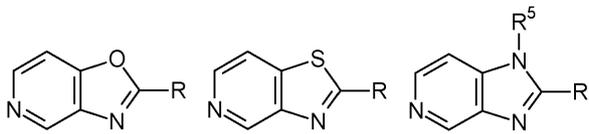
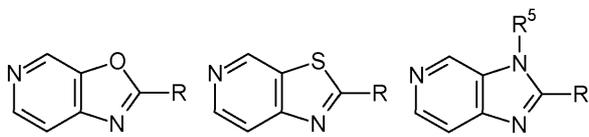
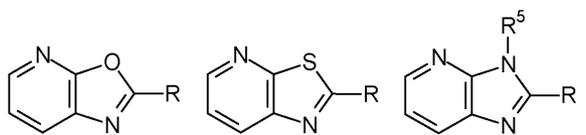
Следующие определения и их предпочтительные варианты осуществления применимы к формуле (I), если уместно.

В выбран из группы, состоящей из O и NR^a . Более предпочтительно, В представляет собой NR^a .



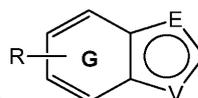
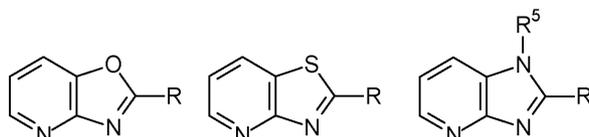
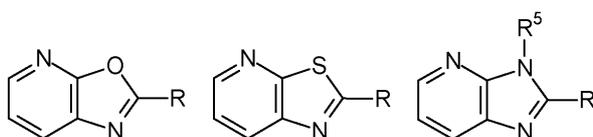
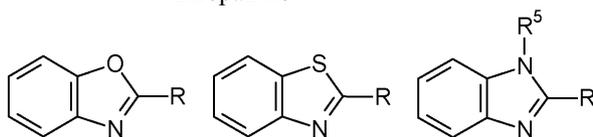
Е и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, NR^5 , O и S, таким образом,





Предпочтительно,

выбран из

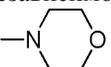


Такие же комбинации E, V и G можно рассматривать для

J выбран из группы, состоящей из O, N-R¹ и CH₂ или J выбран из группы, состоящей из CH или C, если J присоединен к R². В одном варианте осуществления изобретения J представляет собой O, в другом варианте осуществления изобретения J представляет собой N-R¹ (предпочтительно N-Me) и в дополнительном варианте осуществления изобретения J представляет собой CH₂, CH или C.

Y, Y¹, Y² и Y³ представляют собой CZ, более предпочтительно Y, Y¹, Y² и Y³ представляют собой CH.

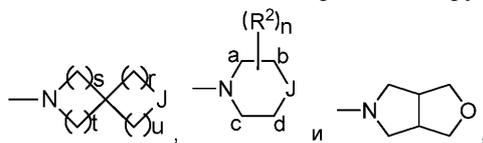
Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена (предпочтительно F), O-алкила, алкила и CN, предпочтительно H, галогена (предпочтительно F) и O-алкила. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения один Z представляет собой галоген (предпочтительно F) или O-алкил, а другие Z представляют собой H. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения один Z представляет собой галоген (предпочтительно F), а другие Z представляют собой H.

R независимо выбран из группы, состоящей из  и -NR³R⁴, предпочтительно R представляет собой

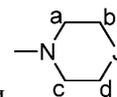
R^a выбран из группы, состоящей из H и алкила, более предпочтительно H и Me.

R^d , R^e , R^f и R^g независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, или любые два из R^d , R^e , R^f и R^g могут быть соединены с образованием 3-8-членного кольца. Предпочтительно R^d , R^e , R^f , R^g , независимо представляющие собой H или R^d и R^f , могут соединяться вместе с образованием мостика, содержащего атомы углерода C_{1-2} . Более предпочтительно, R^d , R^e , R^f , и R^g представляют собой H.

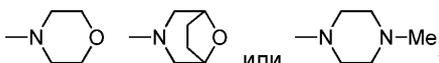
R^j независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -О-алкила, $-NR^3R^4$, $-CN$,

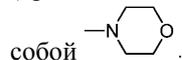


где мостик или связь, содержащие атом углерода C_{1-2} , может присутствовать между атомом углерода a и атомом углерода c или d, или где мостик или связь, содержащие атом углерода C_{1-2} , может присутствовать между атомом углерода b и атомом углерода c или d. Более предпочтительно, R^j выбран из



группы, состоящей из -галогена (предпочтительно -F), -О-алкила (предпочтительно -О-Me) и

(предпочтительно ) , еще более предпочтительно R^j представляет собой



R^1 выбран из группы, состоящей из H и алкила, предпочтительно алкила, более предпочтительно CH_3 .

R^2 независимо выбран из группы, состоящей из алкила или -О-алкила, и при этом если два R^2 являются геминальными, то они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца. В одном варианте осуществления изобретения R^2 представляет собой алкил, в другом варианте осуществления изобретения R^2 представляет собой -О-алкил, в дополнительном варианте осуществления изобретения два R^2 , которые являются геминальными, могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца.

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила. В одном варианте осуществления изобретения R^3 или R^4 представляет собой алкил, а другой представляет собой H. В другом варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой алкил и R^4 представляет собой алкил. В дополнительном варианте осуществления изобретения R^3 и R^4 представляют собой H.

R^5 выбран из группы, состоящей из H и алкила. В одном варианте осуществления изобретения R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления изобретения R^5 представляет собой алкил.

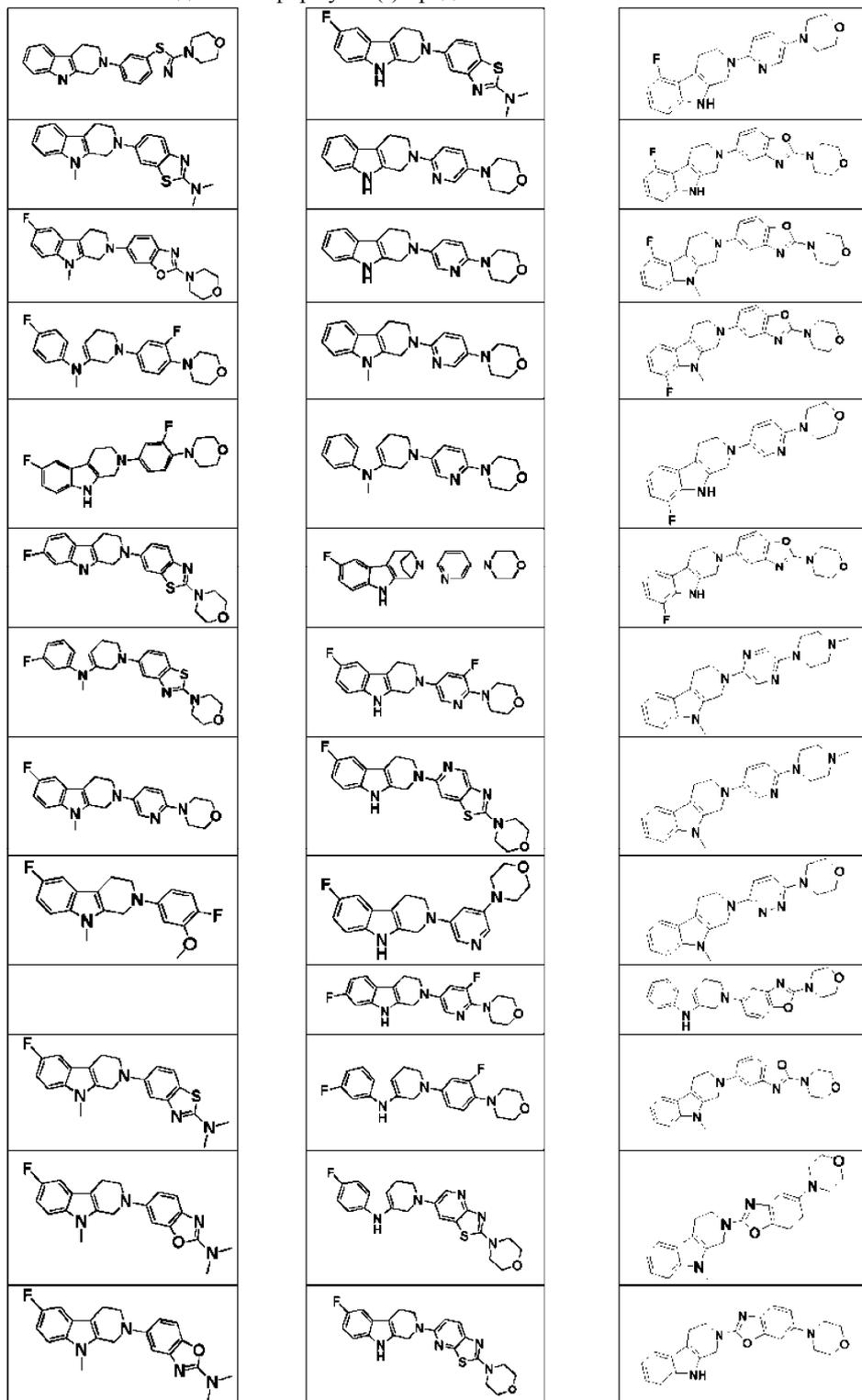
n равен 0, 1, 2, 3 или 4, более предпочтительно 0, 1 или 2, еще более предпочтительно n равен 0.

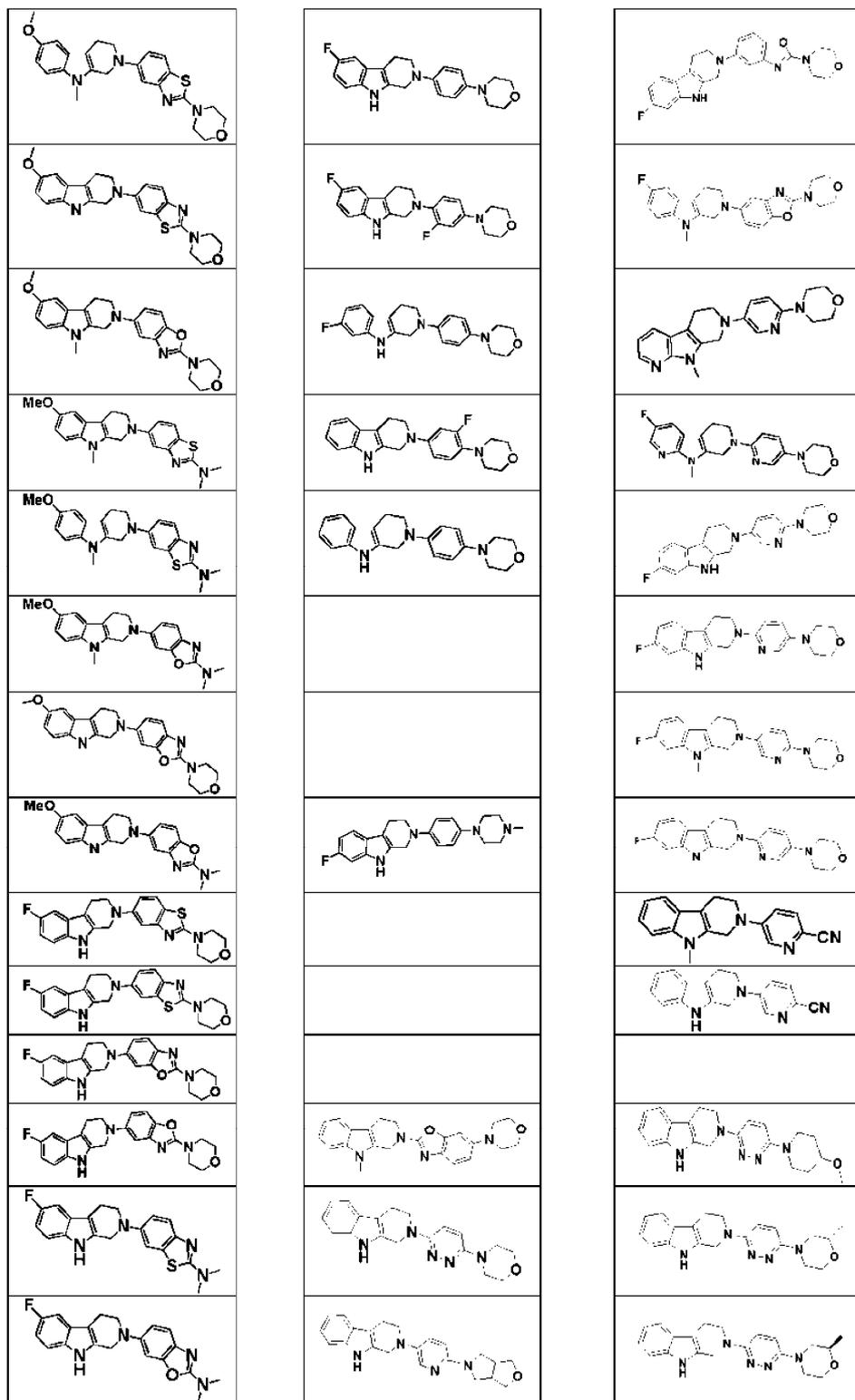
p равен 1 или 2, более предпочтительно 1.

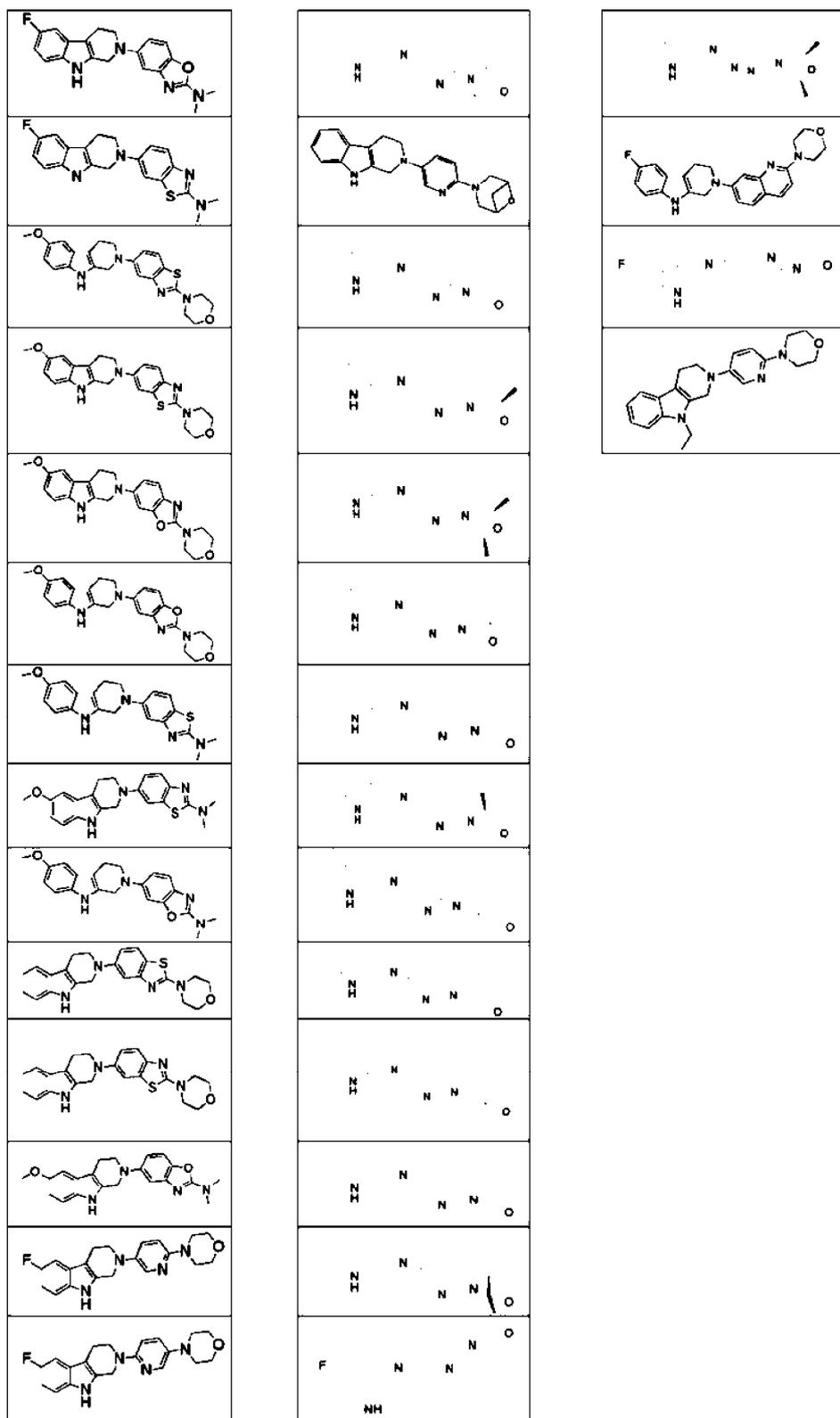
g и s независимо равны 0, 1, 2 или 3.

t и u независимо равны 1, 2 или 3.

Предпочтительные соединения формулы (I) представляют собой







Предпочтительные соединения также проиллюстрированы в примерах.

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

Фармацевтические композиции.

Хотя соединения по данному изобретению можно вводить отдельно, в соответствии со стандартной фармацевтической практикой предпочтительно составлять их в фармацевтическую композицию. Таким образом, в данном изобретении также предложена фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, адъювантом или эксципиентом.

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

Фармацевтически применимые эксципиенты, которые могут быть использованы в составе фармацевтической композиции по данному изобретению, могут включать в себя, например, носители, несущие среды, разбавители, растворители, например, одноатомные спирты, например, этанол, изопропанол, и многоатомные спирты, например, гликоли, а также пищевые масла, например, соевое масло, кокосовое масло, оливковое масло, сафлоровое масло, хлопковое масло, жирные сложные эфиры, например, этилолеат, изопропилмирикат, связующие вещества, адъюванты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы, разрыхлители, глиданты, смазывающие агенты, буферные агенты, эмульгаторы, смачивающие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, красители, ароматизаторы, покрывающие агенты, консерванты, антиоксиданты, эмульгаторы, модификаторы доставки лекарственного средства и усиливающие агенты, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрозу, гидроксипропил- β -циклодекстрин, поливинилпирролидон, легкоплавкие воски и ионообменные смолы.

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

Например, соединения могут быть введены перорально в форме таблеток, капсул, яйцеклеток, настоек, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизаторы или красители, для немедленного, замедленного, модифицированного, длительного, импульсного или контролируемого высвобождения.

Таблетки могут содержать эксципиенты, например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, например, крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или крахмал тапиоки), крахмалгликолят натрия, кроскармеллозу натрия и некоторые сложные силикаты, а также связующие агенты для грануляции, например, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), сахарозу, желатин и аравийскую камедь. Кроме того, могут быть включены смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в желатиновых капсулах. Предпочтительные эксципиенты в этом отношении включают в себя лактозу, крахмал, целлюлозу, молочный сахар или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или настоек указанный агент может быть объединен с разнообразными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, например, с водой, этанолом, пропиленгликолем и глицерином, и комбинациями вышеуказанных.

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

Как указано, соединения по данному изобретению могут быть введены интраназально или путем ингаляции и в целях удобства доставлены в форме сухого порошка ингалятором или в форме аэрозольного распыления из контейнера под давлением, насоса, пульвезизатора или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, гидрофторалкана, например, 1,1,1,2-тетрафторэтана (HFA134AT) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана (HFA 227EA), диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля единица дозирования может быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Контейнер под давлением, насос, пульвезизатор или распылитель может содержать раствор или суспензию активного соединения, например, с использованием смеси этанола и пропеллента в качестве растворителя, который может дополнительно содержать смазывающее вещество,

например, сорбитантриолеат. Капсулы и картриджи (изготовленные, например, из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены таким образом, чтобы содержать порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, например, лактозу или крахмал.

В альтернативном варианте, соединения по данному изобретению могут быть введены в форме суппозитория или пессария или они могут быть нанесены местно в форме геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения по данному изобретению также могут быть введены через кожу или трансдермально, например, с использованием кожного пластыря.

Они также могут быть введены легочным или ректальным путем. Они также могут быть введены глазным путем. Для офтальмологического применения соединения могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, с отрегулированным pH, в стерильном физиологическом растворе или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, с отрегулированным pH, в стерильном физиологическом растворе, необязательно, в комбинации с консервантом, например, хлоридом бензилалкония. В альтернативном варианте, они могут быть составлены в виде мази, например, вазелина.

Для местного применения на коже соединения по данному изобретению могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или более из следующего: минерального масла, жидкого вазелина, белого вазелина, пропиленгликоля, эмульгирующего воска и воды. В альтернативном варианте, они могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, суспендированы или растворены, например, в смеси одного или более из следующего: минерального масла, сорбитанмоностеарата, полиэтиленгликоля, жидкого парафина, полисорбата 60, воска на основе сложных цетиловых эфиров, цетеарилового спирта, 2-октилдодеканола, бензилового спирта и воды.

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

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

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

Упомянутые выше комбинации могут быть в целях удобства представлены для применения в форме фармацевтической композиции. Отдельные компоненты таких комбинаций могут быть введены последовательно либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических композициях любым удобным способом. Если введение является последовательным, то первым может быть введено как соединение по данному изобретению, так и второе терапевтическое средство. Если введение является одновременным, то комбинация может быть введена как в одной и той же, так и в разных фармацевтических композициях. При объединении в одной и той же композиции следует понимать, что два указанных соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и другими компонентами композиции. При составлении по отдельности они могут быть предоставлены в любой удобной композиции, в целях удобства таким способом, который известен для таких соединений в данной области.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть получены способом, хорошо известным специалисту в данной области, как описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1975).

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

Примеры заболеваний и патологических состояний, которые можно лечить, облегчать или предотвращать, включают в себя, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (AD), семейную AD, PART (первичную возрастную тауопатию), болезнь Крейтцфельда-Якоба, деменцию боксеров, синдром Дауна,

болезнь Герстмана-Стрейслера-Шейнкера (GSS), миозит с включенными тельцами, прионовую церебральную амилоидную ангиопатию, черепно-мозговую травму (ТБИ), боковой амиотрофический склероз (ALS), паркинсоническую деменцию (синдром Гуам), негуамовское заболевание двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, кортикобазальную дегенерацию (CBD), диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Галлервордена-Шпатца, множественную системную атрофию (MSA), болезнь Нимана-Пика типа С, паллидопонтонигральную дегенерацию, болезнь Пика (PiD), прогрессирующий подкорковый глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию с преобладанием клубков, постэнцефалитный паркинсонизм, миотоническую дистрофию, подострый склерозирующий панэнцефалит, мутации в LRRK2, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, другие лобно-височные лобарные дегенерации, гваделупский паркинсонизм, нейродегенерацию с накоплением железа в мозге, связанную с SLC9A6 умственную отсталость, тауопатию белого вещества с глобулярно-глиальными включениями, эпилепсию, болезнь диффузных телец Леви (LBD), легкие когнитивные нарушения (MCI), рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, диабет зрелого возраста, старческий сердечный амилоидоз, глаукому, ишемический инсульт, психоз при AD и болезни Хантингтона. Предпочтительно, заболевания и патологические состояния, которые можно лечить, облегчать или предотвращать, включают в себя болезнь Альцгеймера (AD), а также другие нейродегенеративные тауопатии, например, болезнь Крейтцфельда-Якоба, деменцию боксеров, боковой амиотрофический склероз (ALS), заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, кортикобазальную дегенерацию (CBD), лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Пика (PiD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), деменцию с преобладанием клубков, паркинсоническую деменцию (синдром Гуам), болезнь Галлервордена-Шпатца, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), черепно-мозговую травму (ТБИ) и другую лобно-височную лобарную дегенерацию. Более предпочтительно, болезнь Альцгеймера (AD), кортикобазальную дегенерацию (CBD), болезнь Пика (PiD) и прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

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

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

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

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

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

Как правило, дополнительное биологически активное соединение может включать в себя усилители нейтронной передачи, психотерапевтические препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы кальциевых каналов, биогенные амины, бензодиазепиновые транквилизаторы, усилители синтеза, высвобождения или высвобождения ацетилхолина, агонисты ацетилхолиновых постсинаптических рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы-А или -В, антагонисты N-метил-О-аспартатглютаматных рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, антиоксиданты и антагонисты серотонинергических рецепторов. В частности, дополнительное биологически активное соединение может быть выбрано из группы, состоящей из соединения, используемого при лечении амилоидоза, соединений против окислительного стресса, антиапоптотических соединений, металлохелатов, ингибиторов репарации ДНК, например, пирензепина и метаболитов, 3-амино-1-пропансульфоновой кислоты (3APS), 1,3-пропандисульфоната (1,3PDS), активаторов α -секретазы, ингибиторов β - и γ -секретазы, тау-белков, нейротрансммиттера, разрушителей β -листа, аттрактантов для клеточных компонентов, очищающих/источающих бета-амилоид, ингибиторов усеченного на N-конце бета-амилоида, включая пироглутаматный бета-амилоид 3-42, противовоспалительных молекул или ингибиторов холинэстеразы (ChEI), например, такрина, ривастигмина, донепезила и/или галантамина, агонистов M1, других лекарственных средств, включая любой амилоид или тау-модифицирующее лекарственное средство и пищевые добавки, антитела, включая любое функционально эквивалентное антитело или его функциональные части, или вакцину.

В дополнительном варианте осуществления изобретения смеси по данному изобретению могут содержать ниацин или мемантин вместе с соединением по данному изобретению и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель, и/или эксципиент.

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

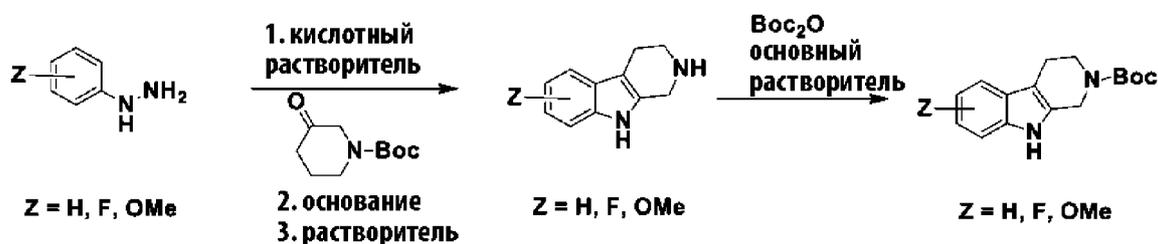
Другие соединения, которые можно соответствующим образом применять в смесях в комбинации с соединением по данному изобретению, описаны, например, в WO 2004/058258 (в частности, см. страницы 16 и 17), включая мишени терапевтического лекарственного препарата (страницы 36-39), алкансульфоновые кислоты и алкансерные кислоты (страницы 39-51), ингибиторы холинэстеразы (страницы 51-56), антагонисты рецепторов NMDA (страницы 56-58), эстрогены (страницы 58-59), нестероидные противовоспалительные препараты (страницы 60 и 61), антиоксиданты (страницы 61 и 62), агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR) (страницы 63-67), средства, снижающие уровень холестерина (страницы 68-75), ингибиторы амилоида (страницы 75-77), ингибиторы образования амилоидов (страницы 77-78), металлохелаты (страницы 78 и 79), антипсихотические средства и антидепрессанты (страницы 80-82), пищевые добавки (страницы 83-89) и соединения, повышающие доступность биологически активных веществ в мозге (см. страницы 89-93) и пролекарства (страницы 93 и 94), включенные в данный документ посредством ссылки.

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

Соединения по данному изобретению могут быть синтезированы одним из общих способов, проиллюстрированных на приведенных ниже схемах. Эти способы приведены только в иллюстративных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие.

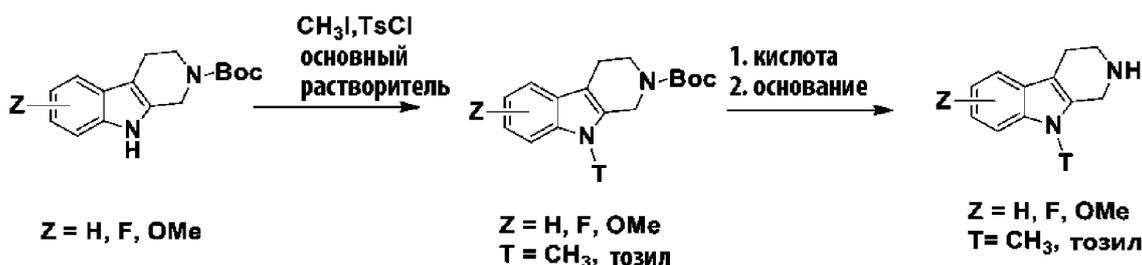
Общие схемы синтеза для получения строительных блоков по изобретению

Схема 1



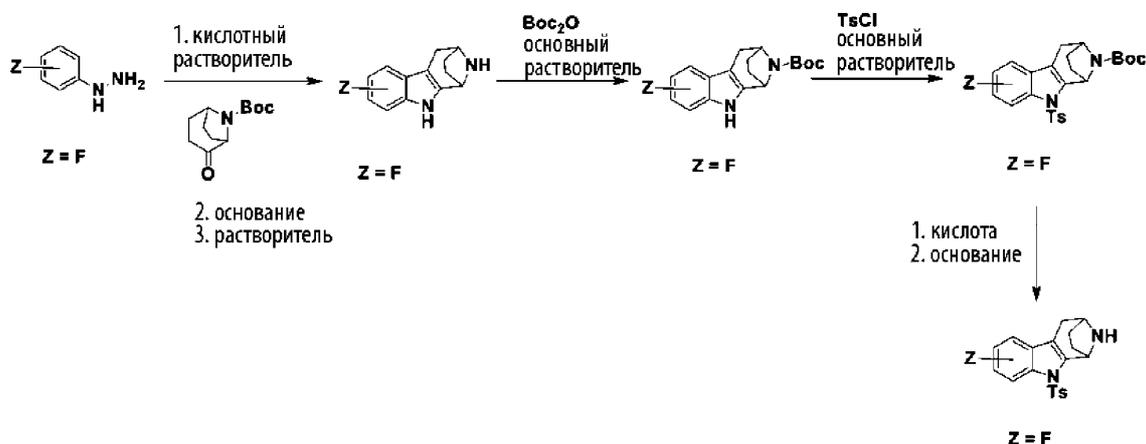
Нагревание коммерчески доступных производных фенилгидразина ($Z = \text{H, F}$ или OMe) с коммерчески доступным трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилатом в подходящем растворителе в кислых условиях (синтез индола по Фишеру) приводило к трициклическим производным (возможно образование региомера для $Z = \text{F}$ или OMe) после очистки. В случае образования региоизомеров их разделяли методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) с получением желаемых производных тетрагидро-7Н-пиродо[3,4-*b*]индола. Алифатический вторичный NH-фрагмент трициклических строительных блоков дополнительно защищали защитной Boc-группой с использованием подходящего растворителя и основания с получением желаемых Boc-защищенных строительных блоков после очистки.

Схема 2



NH-фрагмент трициклических строительных блоков обрабатывали метилйодидом либо тозилхлоридом в подходящем растворителе с использованием подходящего основания с получением после очистки N-метильных или N-тозилных производных. Защитную Вос-группу расщепляли кислотной обработкой в подходящем растворителе с получением после очистки желаемых N-метильных или N-тозилных трициклических строительных блоков. В случае отсутствия обработки основанием после расщепления защитной Вос-группы, получали соответствующие соли.

Схема 3



Нагревание коммерчески доступных производных фенилгидразина ($Z=\text{F}$) с коммерчески доступным трет-бутил-2-оксо-8-азабисцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилатом в подходящем растворителе в кислых условиях (синтез индола по Фишеру) давало трициклические производные. В случае 2- или 3-замещенных производных фенилгидразина региоизомеры разделяли методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ). Затем алифатический фрагмент вторичного амина защищали Вос-группой с использованием подходящих растворителей и основания с получением, после очистки, желаемого строительного блока. Затем NH-фрагмент индольного фрагмента обрабатывали тозилхлоридом в подходящем растворителе с использованием подходящего основания с получением, после очистки, N-тозилных производных. Вос-защитную группу отщепляли кислотной обработкой в соответствующем растворителе с получением, после очистки, трициклических строительных блоков, содержащих вторичный амин. В случае отсутствия обработки основанием после расщепления защитной Вос-группы, получали соответствующие соли.

Схема 4

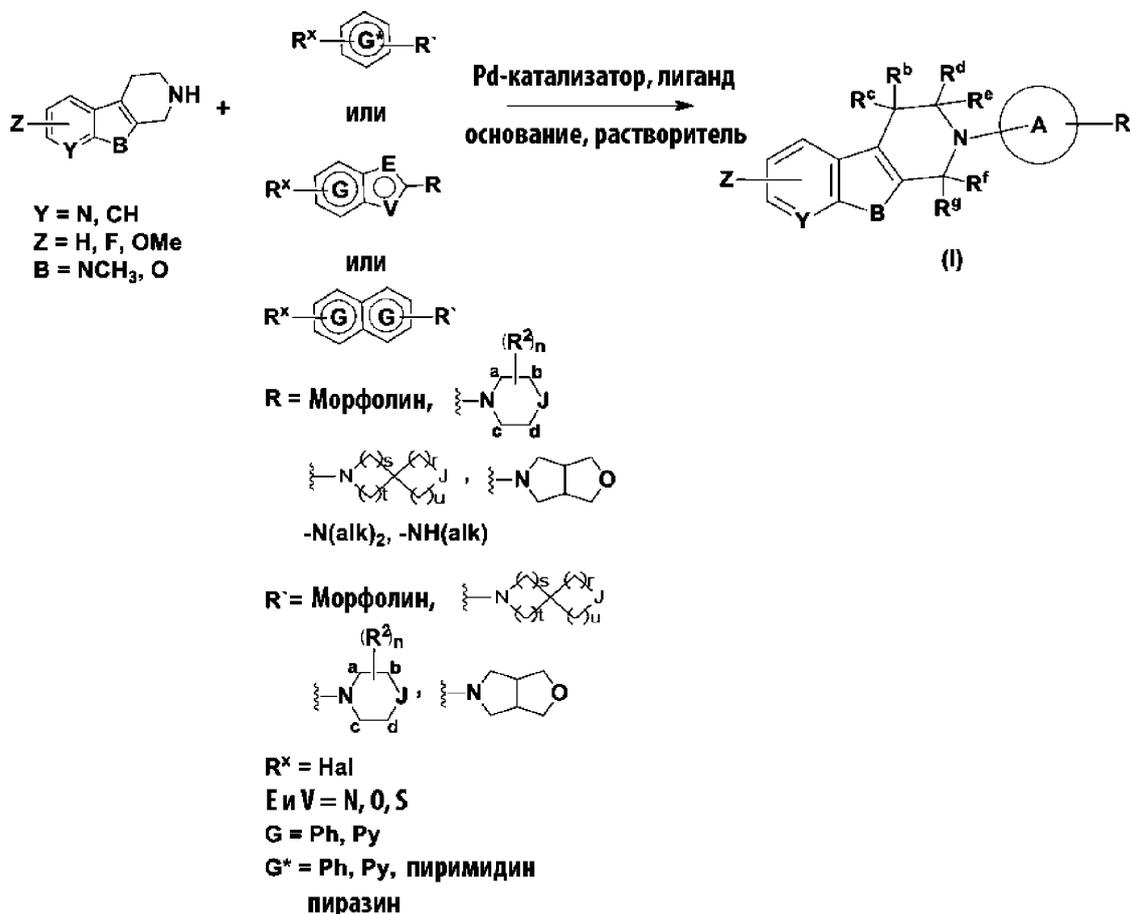


Коммерчески доступные производные бензо[d]тиазола ($\text{G}=\text{Ph}$) или бензо[d]оксазола ($\text{G}=\text{Ph}$), содержащие два атома галогена (Br или Cl), обрабатывали первичными или вторичными аминами в подходящем растворителе и дополнительным основанием. Уходящую группу X заменяли посредством нуклеофильного замещения первичными или вторичными аминами с получением, после очистки, соответствующих аминзамещенных производных бензо[d]тиазола или бензо[d]оксазола. В случае менее реакционноспособных аминов желаемые производные бензо[d]тиазола или бензо[d]оксазола получали посред-

ством проведения реакции нуклеофильного замещения в условиях микроволнового реактора. Соответствующие производные тиазола[5,4-*b*]пиридина ($G=Py$) и тиазола[4,5-*b*]пиридина ($G=Py$), содержащие два атома галогена (Vg или Cl), обрабатывали морфолином в подходящем растворителе и дополнительным основанием, и после очистки получали соответствующие продукты нуклеофильного замещения (производные морфолинотиазоло[5,4-*b*]пиридина ($G=Py$) и морфолинотиазоло[4,5-*b*]пиридина ($G=Py$)).

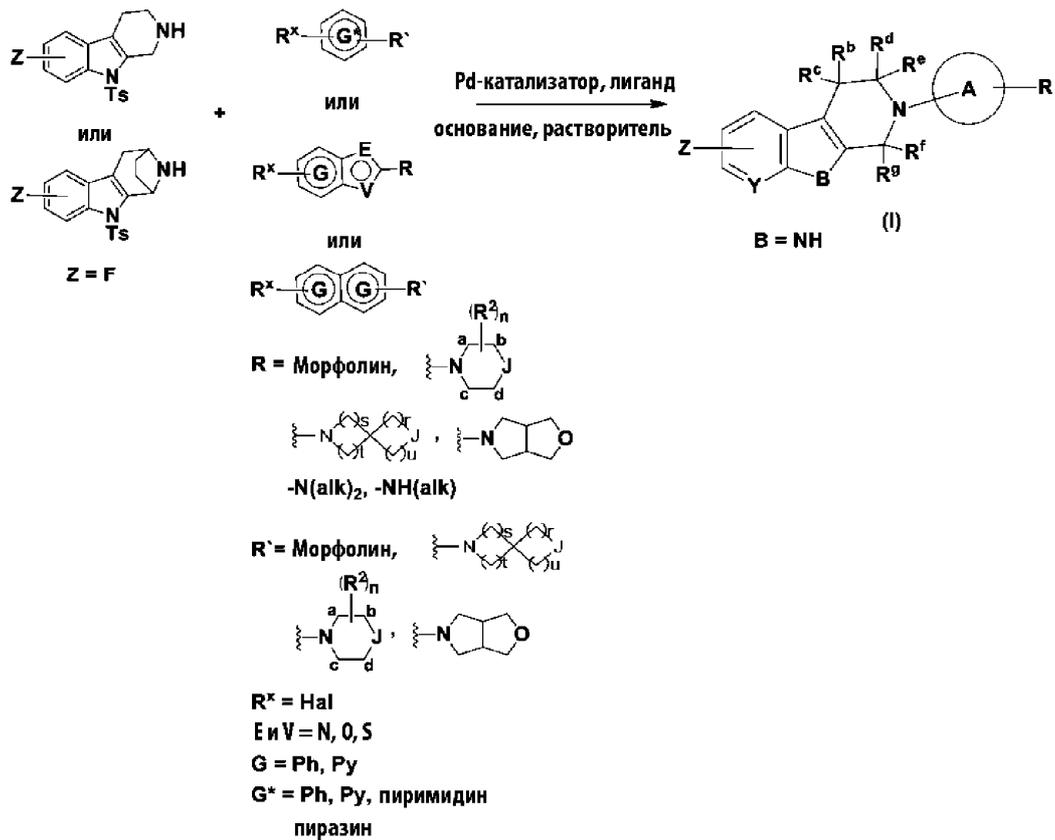
Общие схемы синтеза для получения соединений по изобретению

Схема 5



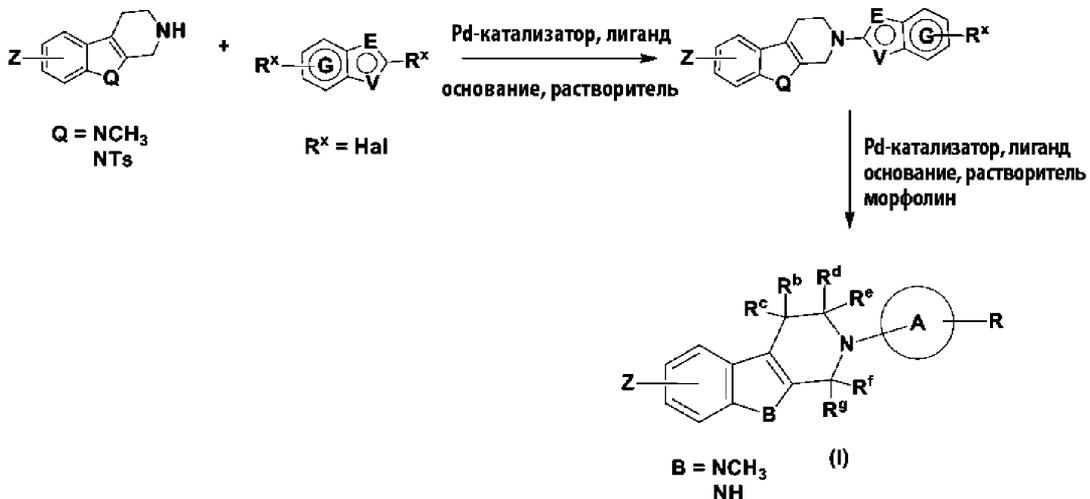
Трициклические строительные блоки с $B=NCH_3, O$ соединяли с замещенными производными бензо[*d*]тиазола или бензо[*d*]оксазола или замещенными производными фенила или пиридина с использованием химии палладия с подходящим источником палладия, например, ацетатом палладия(II) ($Pd(OAc)_2$), подходящим лигандом трис-(добензилиденацетон)дипалладия(0) ($Pd_2(dba)_3$), например, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенилом (RuPhos), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (ксантфос), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) и подходящим основанием, например, карбонатом цезия (Cs_2CO_3) и трет-бутоксидом натрия ($NaOtBu$) в подходящем растворителе, например, диоксане, с получением, после очистки, желаемых соединений формулы (I).

Схема 6



Трициклические строительные блоки, содержащие N-тозилную группу в индольном фрагменте, соединяли с замещенными производными бензо[d]тиазола или бензо[d]оксазола или замещенными производными фенила или пиридина с использованием химии палладия с подходящим источником палладия, например, ацетатом палладия(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), подходящим лигандом трис-(дибензилиден-ацетон)дипалладия(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), например, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенилом (RuPhos), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (ксантфос), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xrphos) и подходящим основанием, например, карбонатом цезия (Cs_2CO_3) и трет-бутоксидом натрия (NaOtBu) в подходящем растворителе, например, диоксане, с получением, после очистки, желаемых соединений формулы (I). В случае, если тозилная группа не отщеплялась в процессе реакции палладиевого сочетания, защищенные тозилем соединения, как правило, обрабатывали подходящим основанием, например, трет-бутоксидом натрия (NaOtBu), в соответствующей смеси растворителей, например, диоксана и метанола, с получением, после очистки, желаемых соединений формулы (I).

Схема 7



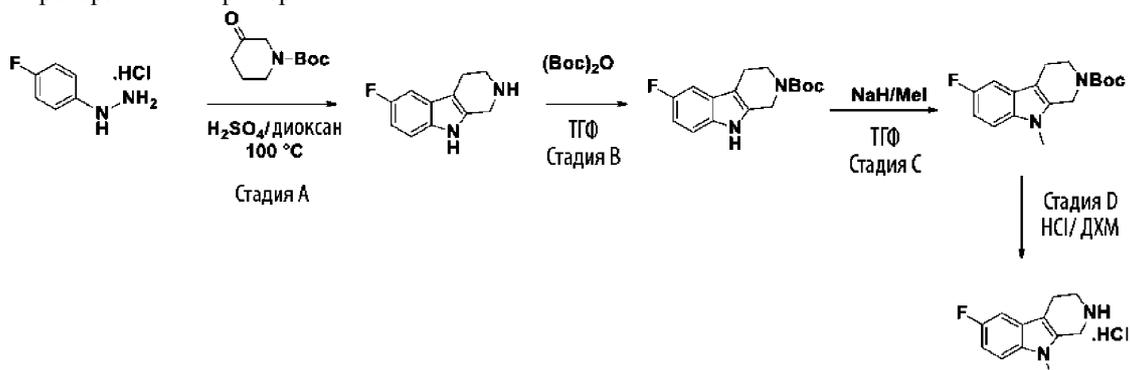
Трициклические строительные блоки, содержащие N-тозил- или NCH_3 -группу в индольном фрагменте, соединяли с галогензамещенными производными бензо[d]тиазола или бензо[d]оксазола с исполь-

зованием химии палладия с подходящим источником палладия, например, ацетатом палладия(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), подходящим лигандом трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), например 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенилом (RuPhos), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (ксантфос), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (Xphos) и подходящим основанием, например, карбонатом цезия (Cs_2CO_3) и трет-бутоксидом натрия (NaOtBu) в подходящем растворителе, например, диоксане, с получением желаемых промежуточных продуктов. Последующей реакцией палладиевого сочетания моногалогенированных промежуточных продуктов с морфолином с использованием аналогичных условий, описанных для первой стадии, получали, после очистки, желаемые соединения формулы (I). В случае, если тозилная группа не отщеплялась в процессе завершающей реакции палладиевого сочетания, защищенные тозиллом соединения, как правило, обрабатывали подходящим основанием, например, трет-бутоксидом натрия (NaOtBu), в соответствующей смеси растворителей, например, диоксана и метанола, с получением, после очистки, желаемых соединений формулы (I).

Примеры

Все реагенты и растворители получали из коммерческих источников и использовались без дальнейшей очистки. Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AV 300 и 400 МГц в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях, а константы взаимодействия (значения J) представлены в герцах. Мультиплетности спинов обозначаются следующими символами: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), ш.с (широкий синглет). Масс-спектры получали на спектрометре Agilent 1290 Infinity II с Chemstation 6130 и на спектрометре Agilent 1200 Infinity II с Chemstation 6130. Данные ГХ-МС собирали с использованием газового хроматографа Agilent 7890В и масс-спектрометра 5977В. Инфракрасные спектры получали на спектрометре PerkinElmer. Хроматографию осуществляли с использованием силикагеля (Fluka: Silica gel 01 60, 0,063-0,2 мм) и подходящих растворителей, как указано в конкретных примерах. Флэш-очистку проводили с использованием Biotage Isolera с картриджами HP-Sil или KP-NH SNAP (Biotage), а градиент растворителя указывали в конкретных примерах. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем с УФ-детектированием.

Препаративный пример 1.



Стадия А.

К раствору 3-(фторфенил)гидразина (1 г, 6,1 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 6,1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (1 мл) при 0°C . Затем реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C , а осадок отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением циклизированного указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,6 г, 54%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=10,73$ (ш.с, 1H), 7,21-7,22 (м, 1H), 7,06-7,07 (м, 1H), 6,78-6,79 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 2,94-2,95 (м, 2H), 2,49-2,50 (м, 2H).

МС: 191 (M+H) $^+$.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (0,6 г, 3,15 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли триэтиламин (1,3 мл, 9,47 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,757 г, 3,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовала ТСХ, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (80:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,55 г, 60%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=10,94$ (ш.с, 1H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,12-7,13 (м, 1H), 6,83-6,84 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,64-3,66 (м, 2H), 2,65 (с, 2H), 1,47 (с, 9H). МС: 191 (M-Boc) $^+$.

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (0,55 г, 1,89 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,136 г, 5,6 ммоль), а затем добавляли метилиодид (0,13 мл, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (70:30), с получением метилированного указанного в заголовке соединения (0,42 г, 73%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta=7,40$ -7,42 (м, 1H), 7,18-7,19 (м, 1H), 6,92-6,93 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,64-3,65 (м, 5H), 2,67 (ш.с, 2H), 1,47 (с, 9H). МС: 305,0 (M+H) $^+$.

Стадия D.

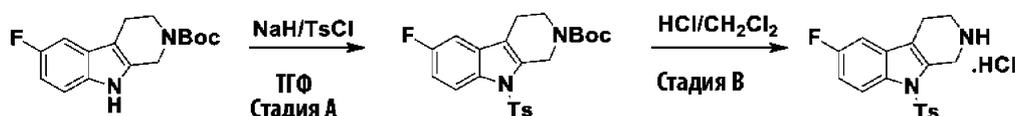
К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии С выше (0,42 г, 1,38 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2н. HCl (5 мл) в 1,4-диоксане.

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,25 г, 80%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta=9,83$ (ш.с, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,30 (д, J=9,60 Гц, 1H), 7,02 (ш.с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,40 (ш.с, 2H), 2,92 (ш.с, 2H).

МС: 205,2 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 2.



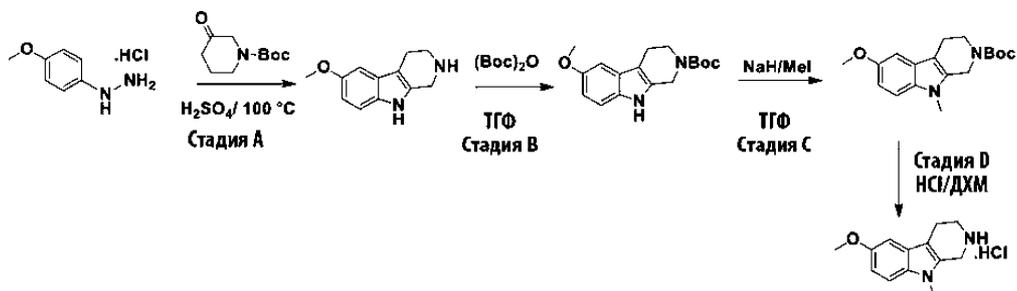
Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В препаративного примера 1 (0,55 г, 1,89 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,136 г, 5,6 ммоль), а затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,396 г, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (70:30) с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 47%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta=8,00$ (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,30-7,32 (м, 3H), 7,16-7,18 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,62 (ш.с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,39 (с, 9H). МС: 445,2 (M+H) $^+$.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (0,4 г, 0,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2н. HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,25 г, 80%). Неочищенный продукт брали без дополнительной очистки для следующей стадии и. МС: 345,0 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 3.



Стадия А.

К раствору (4-метоксифенил)гидразина (10 г, 57,5 ммоль) и трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (11,4 г, 57,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (10 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, а осадок отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением циклизованного указанного в заголовке соединения в виде коричневого смолистого твердого вещества (10 г, неочищенное). Продукт брали без дополнительной очистки для следующей стадии. МС: 203,2 (M+H) $^+$.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (10 г, 49,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли триэтиламин (20 мл, 148,5 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (11,8 г, 54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовала ТСХ, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (80:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4 г, 26,7%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =10,67 (ш.с, 1H), 7,19 (д, J=8,40 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,00 Гц, 1H), 6,66-6,67 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,65-3,66 (м, 2H), 2,64-2,66 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

МС: 303,2 (M+H) $^+$.

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (2 г, 6,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,317 г, 13,2 ммоль), а затем добавляли метилйодид (0,4 мл, 7,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (80:20) с получением метилированного указанного в заголовке соединения (0,65 г, 30%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,30 (д, J=8,80 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,73-6,73 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,60-3,64 (м, 5H), 2,66-2,68 (м, 2H), 1,45 (с, 9H). МС: 317,2 (M+H) $^+$.

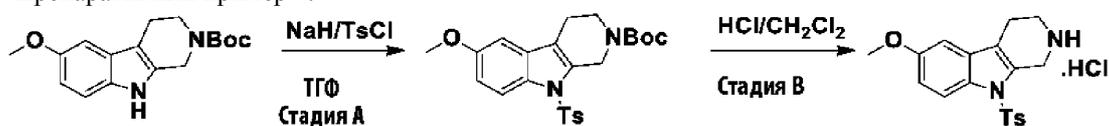
Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии С выше (0,65 г, 2,05 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 4 н. HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,5 г, 98%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,80 (с, 2H), 7,35 (д, J=8,80 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,00 Гц, 1H), 6,79-6,80 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,38-3,40 (м, 2H), 2,90-2,92 (м, 2H).

МС: 217,3 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 4.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В препаративного примера 3 (2 г, 6,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,317 г, 13,2 ммоль), а затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,5 г, 7,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 50%). Неочищенный продукт брали без дополнительной очистки для следующей стадии. МС: 357,2 (M-Boc) $^+$.

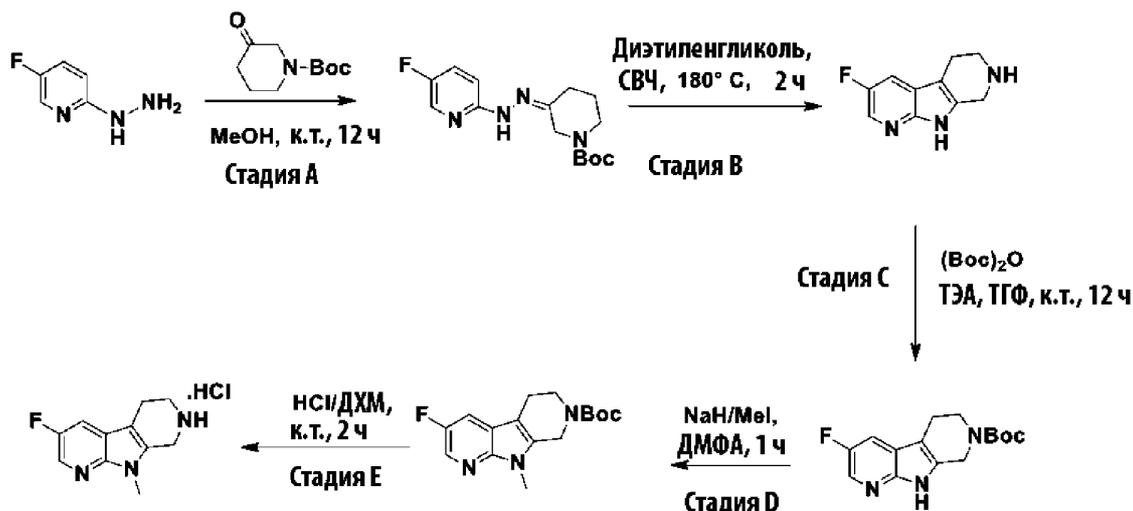
Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (1,5 г, 3,28 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли 2н. HCl (10 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (1 г, 77%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,91 (ш.с, 2H), 7,83 (д, J=8,40 Гц, 3H), 7,35 (д, J=8,40 Гц, 2H), 7,06 (д, J=2,00 Гц, 1H), 6,93-6,94 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,57 (с, 4H), 3,44 (с, 4H), 2,89 (ш.с, 2H), 2,32 (с, 3H).

МС: 357,2 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 5.



Стадия А.

Раствор 5-фтор-2-гидразинилпиридина (5 г) и трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г) в метаноле (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции методом ТСХ, реакцию смесь концентрировали, и темно-коричневый неочищенный продукт (10 г) направляли на следующую стадию без дополнительной очистки. МС: 309,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

Раствор неочищенного указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (10 г) в диэтиленгликоле (20 мл) нагревали при 180°C с использованием микроволнового реактора в течение 90 мин (4 загрузки). После завершения реакции методом ЖХМС реакцию смесь выливали в воду, а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который промывали диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (1 г, 16%). МС: 192,2 (M+H)⁺.

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (1 г, 5,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли триэтиламин (2,2 мл, 15,39 ммоль), а затем добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (1,36 г, 6,28 ммоль). Затем реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовала ТСХ, растворитель удаляли, и неочищенную реакцию смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (60:40) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 72%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=11,54 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,65 (д, J=12,40 Гц, 1H), 3,65-3,66 (м, 2H), 2,82 (т, J=8,80 Гц, 2H), 1,95 (т, J=6,40 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H). МС: 292,2 (M+H)⁺.

Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии С выше (1,1 г, 3,78 ммоль) в N,N'-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,226 г, 5,67 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем добавляли метилйодид (0,25 мл, 4,15 ммоль) при 0°C. Затем реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакции методом ТСХ, реакцию смесь гасили ледяной водой, после чего экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (1 г), который направляли на следующую стадию без дополнительной очистки. МС: 306,1 (M+H)⁺.

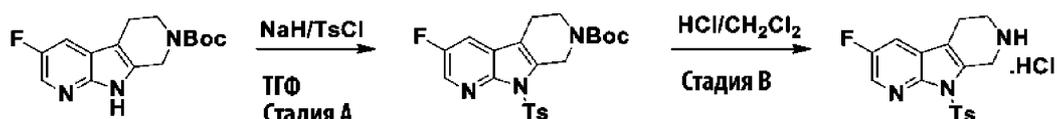
Стадия E.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии D выше (1 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2н. HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,25 г, 37%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=11,32 (т, J=6,92 Гц, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,87 (д, J=9,12 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,94 (т, J=5,88 Гц, 2H), 2,17 (т, J=4,80 Гц, 2H).

МС: 206,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 6.



Стадия А.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии С Препаративного примера 5 (1,1 г, 3,78 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,226 г, 5,67 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,788 г, 4,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке неочищенного соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (1 г). Неочищенный продукт брали без дополнительной очистки для следующей стадии. МС: 446,1 (M+H)⁺.

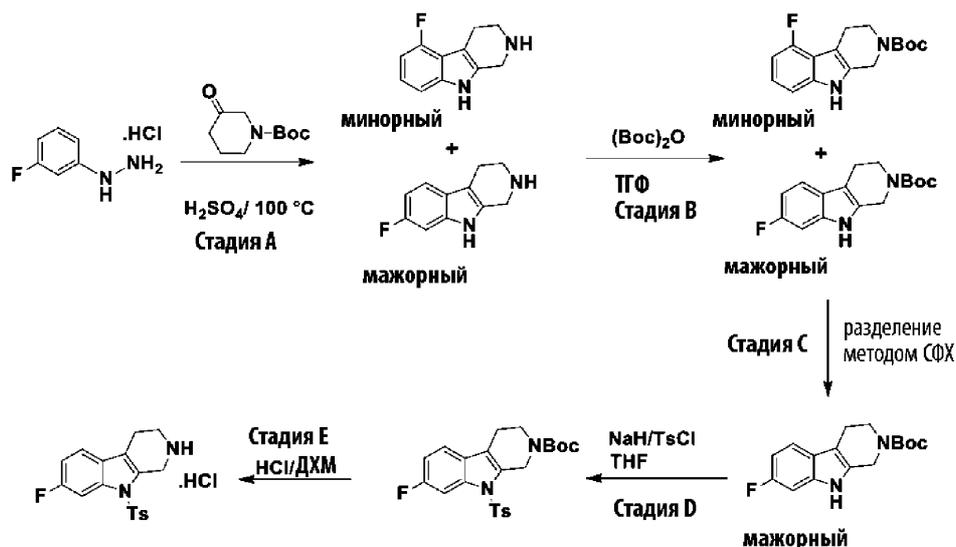
Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (1 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2н. HCl (5 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,75 г, 65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,40 (д, J=1,24 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,88 (кв, J=2,64 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,24 Гц, 2H), 3,37 (кв, J=5,20 Гц, 2H), 3,22 (т, J=6,12 Гц, 2H), 2,33 (д, J=12,52 Гц, 3H), 2,09 (т, J=5,00 Гц, 2H).

МС: 346,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 7.



Стадия А.

К раствору HCl-соли 3-(фторфенил)гидразина (25 г, 153,7 ммоль) и трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (30,59 г, 153,7 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (25 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, а осадок отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением циклизованных указанных в заголовке соединений в виде бледно-коричневого твердого вещества (23 г). Неочищенную смесь региоизомеров брали без дополнительной очистки для следующей стадии. МС: 191 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (23 г, 121,05 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли триэтиламин (33,7 мл, 242,1 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (32 г, 145,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовала ТСХ, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (80:20) с получением указанных в заголовке соединений в виде бледно-желтого твердого вещества (7 г, 20%). МС: 191,2 (M-Boc)⁺.

Стадия С.

Смесь региоизомеров, полученных на стадии В выше (7,0 г, соотношение: 95/5) разделяли на хиральной колонке СФХ (УМС Amylose-SA) с получением желаемого мажорного региоизомера в виде бледно-желтого твердого вещества со 100% чистотой региоизомера (3 г, 43%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =10,95 (ш.с, 1H), 7,35-7,37 (м, 1H), 7,09-7,12 (м, 1H), 6,80-6,85 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,66 (т, J =5,64 Гц, 2H), 2,67 (т, J =5,48 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

МС: 191,2 (M-Boc) $^+$.

Также выделяли минорный региоизомер (0,3 г, 4,3%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =11,16 (с, 1H), 7,13 (д, J =8,12 Гц, 1H), 6,96-7,01 (м, 1H), 6,68-6,70 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,67 (т, J =5,64 Гц, 2H), 2,78 (т, J =5,24 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

МС: 191,2 (M-Boc) $^+$.

Стадия D.

К раствору мажорного региоизомера, полученного на стадии С выше (1,5 г, 5,16 ммоль) в N,N' -диметилформамиде (15 мл) добавляли гидрид натрия (0,3 г, 7,74 ммоль), а затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,17 г, 6,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (80:20) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 87%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,75-7,78 (м, 3H), 7,47-7,48 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,16-7,17 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,61-3,62 (м, 2H), 2,63-2,66 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,44 (с, 9H). МС: 345,2 (M-Boc) $^+$.

Стадия E.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии D выше (2 г, 4,5 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли 2н. HCl (10 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь упаривали для удаления растворителя, а остаток промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (1,6 г, 94%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,65 (ш.с, 2H), 7,93 (д, J =7,92 Гц, 2H), 7,72-7,72 (м, 1H), 7,58-7,59 (м, 1H), 7,40 (д, J =8,24 Гц, 2H), 7,19-7,24 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,36 (ш.с, 2H), 2,91 (ш.с, 2H), 2,35 (с, 3H). МС: 345,2 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 8.



Стадия A.

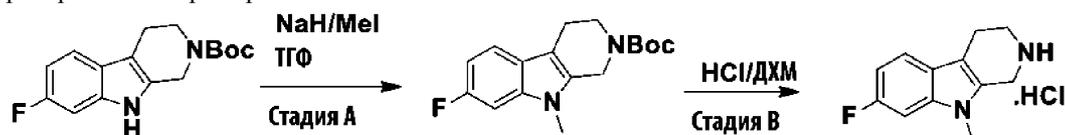
К раствору минорного региоизомера (0,3 г, 1,034 ммоль), полученного на стадии С препаративного примера 7 в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,082 г, 2,06 ммоль), а затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,294 г, 1,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,25 г, 55%). Неочищенный продукт брали без дополнительной очистки для следующей стадии.

МС: 345,1 (M+H) $^+$.

Стадия B.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (0,25 г, 0,56 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2н. HCl (2 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,2 г). МС: 345,1 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 9.



Стадия A.

К раствору мажорного региоизомера (1,0 мг, 3,44 ммоль), полученного на стадии С препаративного примера 7 в ТГФ (15 мл) добавляли гидрид натрия (0,275 г, 6,89 ммоль), а затем метилиодид (10,3 мл, 4,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь растворяли в этилацетате (40 мл) и промывали водой, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Не-

очищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (70:30) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 96%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,38-7,40$ (м, 1H), 7,28-7,29 (м, 1H), 6,87 (д, $J=12,80$ Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,61-3,63 (м, 5H), 2,68 (с, 2H), 1,45 (с, 9H). МС: 305,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия В.

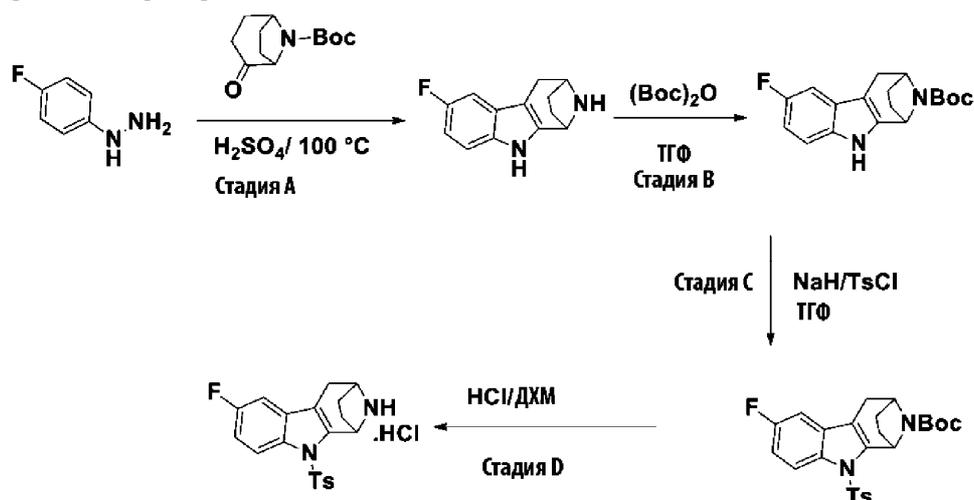
К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (1,0 г, 3,28 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2н. HCl (5 мл) в 1,4-диоксане.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,75 г, 96%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=9,86$ (ш.с, 2H), 7,46-7,47 (м, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 6,89-6,90 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,37 (д, $J=6,04$ Гц, 2H), 2,91-2,93 (м, 2H).

МС: 205,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Препаративный пример 10.



Стадия А.

К раствору HCl -соли (4-фторфенил)гидразина (2 г, 12,3 ммоль) и трет-бутил-2-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,7 г, 12,3 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (2 мл) при 0°C . Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли под высоким вакуумом с получением неочищенного материала. Неочищенный материал подщелачивали 30%-ным раствором гидроксида натрия, а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл). Этилацетатный слой промывали водой (20 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневой смолистой массы (1,6 г, 83%). Неочищенный продукт брали без дополнительной очистки для следующей стадии. МС: 217,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (2 г, 5,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли триэтиламин (2,56 мл, 18 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,21 г, 10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции, о чем свидетельствовала ТСХ, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием 40%-50% этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,9 г, 31%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=10,94$ (ш.с, 1H), 7,22-7,23 (м, 2H), 6,80-6,81 (м, 1H), 5,09 (д, $J=5,20$ Гц, 2H), 4,46 (ш.с, 1H), 3,22 (ш.с, 1H), 2,50-2,51 (м, 1H), 2,22 (ш.с, 1H), 2,06 (ш.с, 1H), 1,79 (ш.с, 1H), 1,58-1,60 (м, 1H), 1,42 (с, 9H). МС: 261,2 (M -трет-бутил) $^+$.

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (1 г, 3,16 ммоль) в ТГФ (15 мл), небольшими порциями при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 0,25 г, 6,32 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем реакционную смесь снова охлаждали до 0°C . Затем к реакционной смеси добавляли по каплям при 0°C раствор *p*-толуолсульфонилхлорида (0,72 г, 3,79 ммоль) в ТГФ (5 мл). После завершения добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции методом ТСХ реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили ледяной водой, а затем экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл). Этилаце-

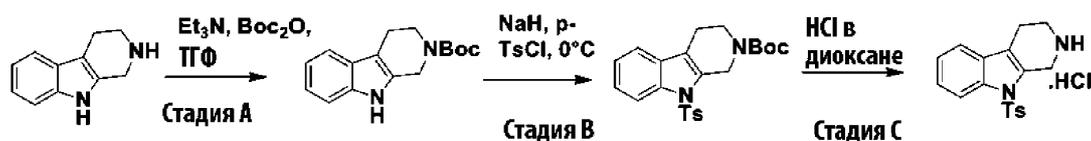
татный слой промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем с использованием от 15% до 25% этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,9 г, 61%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ =8,01-8,02 (м, 1H), 7,58-7,60 (м, 2H), 7,50-7,51 (м, 1H), 7,50-7,51 (м, 2H), 7,15-7,16 (м, 1H), 5,06 (ш.с, 1H), 4,46 (ш.с, 1H), 3,35 (ш.с, 1H), 2,91 (ш.с, 1H), 2,44 (ш.с, 3H), 1,77-1,79 (м, 3H), 1,56-1,58 (м, 1H), 1,27-1,33 (м, 9H). МС: 371,1 (M-Вос)⁺.

Стадия D.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии С выше (0,9 г, 1,91 ммоль) в дихлорметане (5 мл), при 0°C добавляли 4 н. HCl (10 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали для удаления растворителя и промывали диэтиловым эфиром (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,65 г, 93%). МС: 371,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 11.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору триптолин(2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индола) (150 г, 0,871 моль) в ТГФ (1,5 л) при 0°C добавляли триэтиламин (243 мл, 1,74 моль) и ди-трет-бутилдикарбонат (228 г, 1,04 моль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) к реакционной смеси добавляли воду при охлаждении льдом и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1×250 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал перемешивали с диэтиловым эфиром (200 мл), и полученное таким образом твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (2×100 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (200 г, 84%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,94 (ш.с, 1H), 7,51 (д, J =7,60 Гц, 1H), 7,33-7,34 (м, 1H), 7,11-7,13 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,79 (ш.с, 2H), 2,83 (ш.с, 2H), 1,53 (с, 9H). МС: 273,2 (M+H)⁺.

Стадия В.

К перемешиваемой суспензии гидрида натрия (15,86 г, 60% минеральное масло, 1,10 моль) в сухом ТГФ (400 мл) при 0°C медленно добавляли раствор указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (100 г, 0,367 моль) в сухом ТГФ (1 л) и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор *p*-толуолсульфонилхлорида (105 г, 0,55 моль) в сухом ТГФ (100 мл) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили ледяной водой (500 мл), а затем экстрагировали с использованием этилацетата (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×500 мл), соевым раствором (1×250 мл) и высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с гексаном (250 мл). Полученное таким образом твердое вещество фильтровали, промывали гексаном (2×100 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (130 г, 83%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ =8,01 (д, J =10,40 Гц, 1H), 7,77 (ш.с, 2H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,13-7,24 (м, 4H), 4,88 (с, 2H), 3,63-3,65 (м, 2H), 2,65 (ш.с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

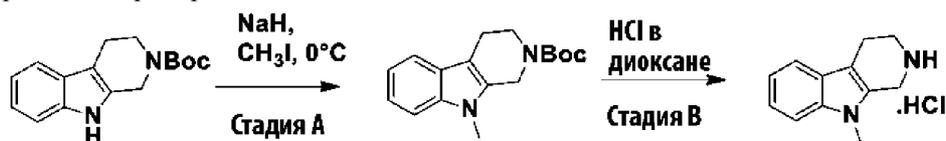
МС: 327,1 (M⁺-Вос).

Стадия С.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (130 г, 0,30 моль) в 1,4-диоксане (1,3 л) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (500 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (95 г, 94%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ =9,64 (ш.с, 2H), 7,86-7,89 (м, 3H), 7,55 (д, J =10,40 Гц, 1H), 7,27-7,30 (м, 4H), 4,67 (с, 2H), 3,47 (ш.с, 2H), 2,92 (ш.с, 2H), 2,33 (с, 3H). МС: 327,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 12.



Стадия А.

К перемешиваемой суспензии гидрида натрия (15,86 г, 60% минеральное масло, 1,10 моль) в сухом ТГФ (400 мл) при 0°C медленно добавляли раствор указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А Препаративного примера 11 (100 г, 0,367 моль) в сухом ТГФ (1 л) и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор метилиодида (10 мл, 0,55 моль) в сухом ТГФ (100 мл) при 0°C, и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили ледяной водой (500 мл), а затем экстрагировали с использованием этилацетата (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×300 мл), соевым раствором (1×250 мл) и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с гексаном (250 мл). Полученное таким образом твердое вещество фильтровали, промывали гексаном (2×100 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (93 г, 88%).

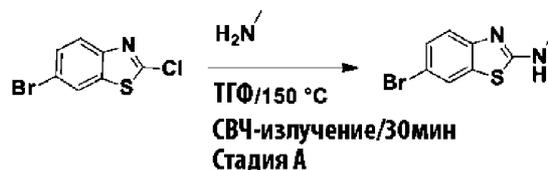
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,39-7,41 (м, 2H), 7,09-7,11 (м, 1H), 6,98-7,00 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,64-3,66 (м, 5H), 2,69 (с, 2H), 1,45 (с, 9H). МС: 287,2 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (93 г, 0,32 моль) в 1,4-диоксане (1,0 л) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (400 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (58 г, 80%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,81 (ш.с, 1H), 7,44-7,47 (м, 2H), 7,15-7,18 (м, 1H), 7,03-7,06 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,41-3,45 (м, 2H), 2,95 (ш.с, 2H). МС: 187,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 13.

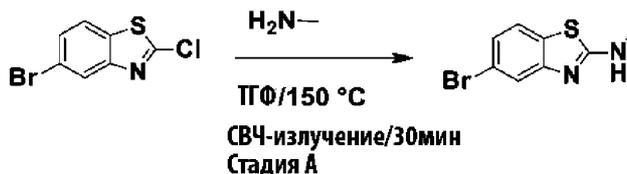


Стадия А.

К раствору 6-бром-2-хлорбензо[d]тиазола (1 г, 4,0 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли 4 М раствор метиламина (1,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 45 мин с использованием микроволнового реактора Biotage. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении, неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (150 мл) и промывали 1 М раствором NaOH, водой и соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной реакционной смеси, которую очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана: этилацетата (50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,35 г, 36%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,72 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,29 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,13 (с, 3H).

Препаративный пример 14.

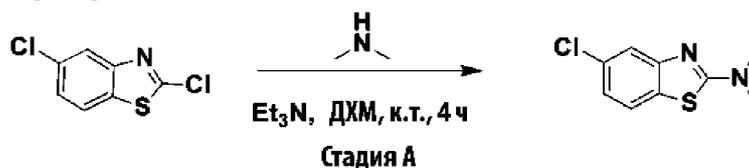


Стадия А.

К раствору 5-бром-2-хлорбензо[d]тиазола (0,9 г, 3,62 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли 4 М раствор метиламина (1 мл) и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 45 мин с использованием микроволнового реактора Biotage. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана:этилацетата (50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,57 г, 65%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,68$ (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=8,4, 1,9$ Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,13 (с, 3H).

Препаративный пример 15.

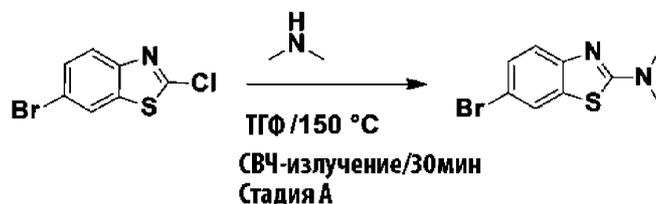


Стадия А.

К раствору 2,5-дихлорбензо[d]тиазола (5 г, 24,5 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли 2 М раствор диметиламина в ТГФ (18,37 мл, 36,65 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (6,8 мл, 49 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали водой (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением белого твердого вещества, которое использовали растертым с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 88%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,77$ (д, $J=11,20$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=2,40$ Гц, 1H), 7,05-7,05 (м, 1H), 3,14 (с, 6H). МС: 213,4 (M+H)⁺.

Препаративный пример 16.

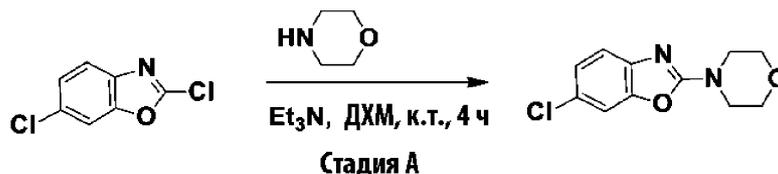


Стадия А.

К раствору 6-бром-2-хлорбензо[d]тиазола (0,45 г, 1,81 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли 2 М раствор диметиламина в ТГФ (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 45 мин с использованием микроволнового реактора Biotage. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенную реакционную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана:этилацетата (50:50) с получением указанного в заголовке соединения (0,441 г, 95%) в виде твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,70$ (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 3,20 (с, 6H).

Препаративный пример 17.

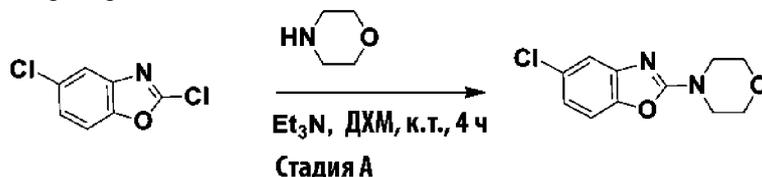


Стадия А.

К раствору 2,6-дихлорбензо[d]оксазола (5 г, 26,8 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли морфолин (3,50 г, 40,3 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (4,0 г, 39,6 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали водой (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением белого твердого вещества, которое растирали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 78%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,59$ (д, $J=2,80$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=11,20$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=2,80, 11,20$ Гц, 1H), 3,71-3,74 (м, 4H), 3,57-3,60 (м, 4H). МС: 239,2 (M+H)⁺.

Препаративный пример 18.



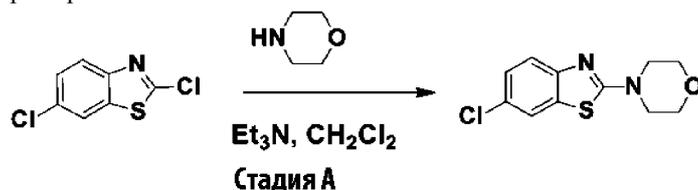
Стадия А.

К раствору 2,5-дихлорбензо[d]оксазола (5 г, 26,8 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли морфолин (3,50 г, 40,3 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (4,0 г, 39,6 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали водой (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением белого твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 81%).

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

МС: 239,2 (M+H)⁺.

Препаративный пример 19.

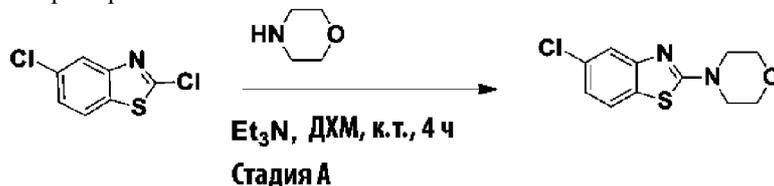


Стадия А.

К перемешиваемому раствору коммерчески доступного 2,6-дихлорбензо[d]тиазола (500 г, 2,45 моль) в дихлорметане (4 л) добавляли триэтиламин (1031 мл, 7,35 моль) и морфолин (290 мл, 3,67 моль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) к реакционной смеси добавляли воду, а затем экстрагировали дихлорметаном (2×2,5 л). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К неочищенному материалу добавляли метил-трет-бутиловый эфир (1 л) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в линейном вакууме в течение 6 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (530 г, 85%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,93-7,94 (м, 1H), 7,43-7,44 (м, 1H), 7,28-7,29 (м, 1H), 3,72-3,74 (м, 4H), 3,54-3,55 (м, 4H). МС: 255,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 20.

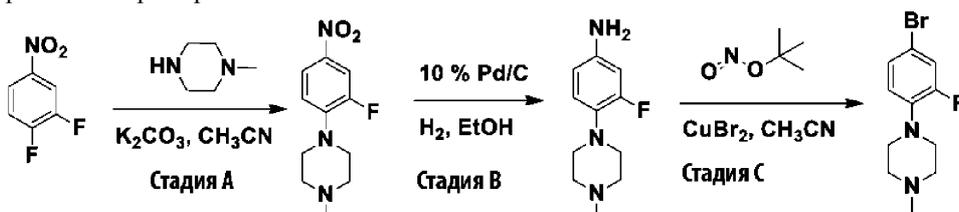


Стадия А.

К раствору 2,5-дихлорбензо[d]тиазола (5 г, 24,5 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли морфолин (3,19 г, 36,6 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. К этой холодной реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (3,71 мл, 36,7 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали водой (2×20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 86%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,82 (д, J=8,00 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,00 Гц, 1H), 7,11-7,11 (м, 1H), 3,72-3,73 (м, 4H), 3,55-3,56 (м, 4H). МС: 255,4 (M+H)⁺.

Препаративный пример 21.



Стадия А.

К раствору 3,4-дифторнитробензола (5 г, 31,4 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли N-метилпиперазин (3,7 г, 37,7 ммоль) и карбонат калия (12,8 г, 94,3 ммоль). Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали

под вакуумом и полученное твердое вещество промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,2 г, 69%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) $\delta=7,89-8,03$ (м, 2H), 6,90-6,91 (м, 1H), 3,33-3,34 (м, 4H), 2,60-2,61 (м, 4H), 2,38 (с, 3H).

МС: 240,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (5,2 г, 21,7 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли 10% Pd/C (0,5 г) и реакционную смесь гидрировали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (4,0 г, 88%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta=6,75$ (т, J=9,20 Гц, 1H), 6,31 (т, J=9,20 Гц, 2H), 4,97 (с, 2H), 2,82 (ш.с, 4H), 2,43 (ш.с, 4H), 2,21 (с, 3H).

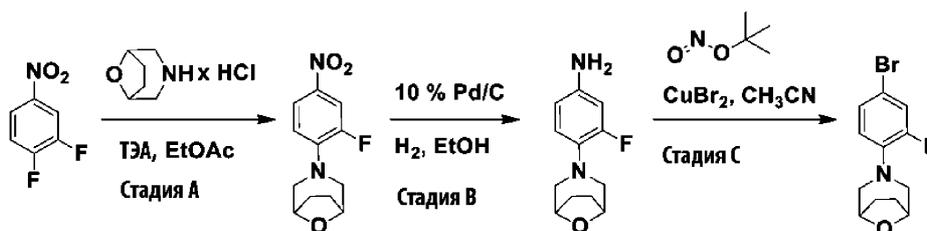
МС: 210,2 (M+H)⁺.

Стадия С.

К суспензии указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (3,0 г, 14,33 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C через шприц добавляли трет-бутилнитрит (2,5 мл, 21,5 ммоль) в течение 10 мин. Затем порциями добавляли бромид меди(II) (3,8 г, 17,2 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционной смеси давали нагреться до 25°C в течение 1 ч и нагревали до 60°C в течение 4 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-120) с использованием дихлорметана/метанола (99:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1 г, 25%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta=7,40-7,41$ (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 6,96-6,98 (м, 1H), 2,98-2,99 (м, 4H), 2,46-2,47 (м, 4H), 2,22 (с, 3H). МС: 275,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 22.



Стадия А.

К раствору 3,4-дифторнитробензола (0,5 г, 3,14 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 81,3 мл (9,42 ммоль) триметиламина, а затем гидрохлорид 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (0,56 г, 3,77 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и полученное твердое вещество промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,7 г, 88%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta=7,99-8,02$ (м, 2H), 7,10 (т, J=8,88 Гц, 1H), 4,41 (ш.с, 2H), 3,40 (д, J=11,80 Гц, 2H), 3,13 (д, J=10,64 Гц, 2H), 1,89 (ш.с, 4H). МС: 253,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (0,7 г, 2,77 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,1 г) и реакционную смесь гидрировали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого смолистого твердого вещества (0,6 г, 96%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta=6,71$ (т, J=9,64 Гц, 1H), 6,27-6,28 (м, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,29 (ш.с, 2H), 2,80 (ш.с, 4H), 1,92-1,93 (м, 2H), 1,77-1,78 (м, 2H).

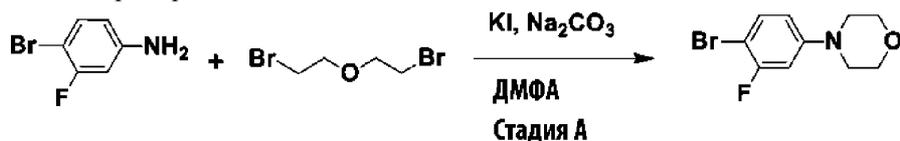
МС: 223,1 (M+H)⁺.

Стадия С.

К суспензии указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (0,50 г, 2,24 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0°C через шприц добавляли трет-бутилнитрит (0,4 мл, 3,35 ммоль) в течение 10 мин. Затем порциями добавляли бромид меди(II) (0,6 г, 2,68 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционной смеси давали нагреться до 25°C в течение 1 ч и нагревали до 60°C в течение 4 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-120) с использованием дихлорметана/метанола (99:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,27 г, 42%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) $\delta=7,17-7,19$ (м, 2H), 6,75 (т, J=8,68 Гц, 1H), 4,43 (ш.с, 2H), 3,03-3,06 (м, 4H), 2,09 (ш.с, 2H), 1,98 (ш.с, 2H). МС: 288,0 (M+H)⁺.

Препаративный пример 23.

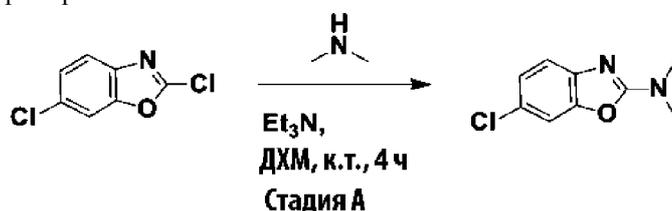


Стадия А.

К раствору 4-бром-3-фторанилина (1 г, 5,26 ммоль) в N,N'-диметилформамиде (10 мл) добавляли йодид калия (2,18 г, 13,1 ммоль) и карбонат натрия (1,95 г, 18,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 150°C. Затем добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,34 г, 5,77 ммоль) и продолжали нагревание в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (80:20) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 43%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,43-7,44 (м, 1H), 6,93-6,94 (м, 1H), 6,73-6,74 (м, 1H), 3,70-3,72 (м, 4H), 3,13-3,14 (м, 4H). МС: 261,9 (M+H)⁺.

Препаративный пример 24.



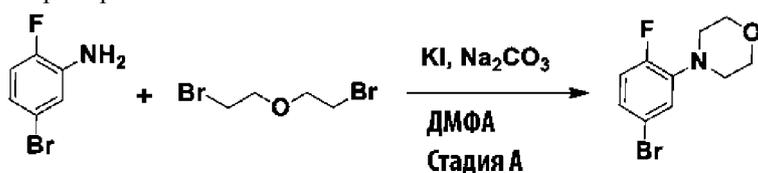
Стадия А.

К раствору 2,6-дихлорбензо[d]оксазола (5 г, 26,6 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли 2 М раствор диметиламина в ТГФ (26,6 мл, 53,2 ммоль) и триэтиламин (5,6 мл, 39,9 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (5 г, 96%).

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

МС: 197,2 (M+H)⁺.

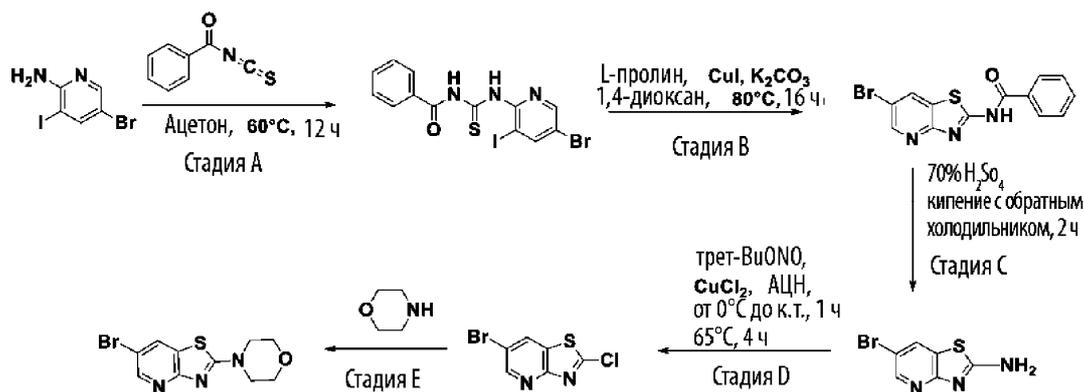
Препаративный пример 25.



Стадия А.

К раствору 5-бром-2-фторанилина (1 г, 5,26 ммоль) в N,N'-диметилформамиде (10 мл) добавляли йодид калия (2,18 г, 13,1 ммоль) и карбонат натрия (1,95 г, 18,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 150°C. Затем добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,34 г, 5,77 ммоль) и продолжали нагревание в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием гексана/этилацетата (80:20) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 58%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,03-7,04 (м, 2H), 6,90-6,92 (м, 1H), 3,87-3,88 (м, 4H), 3,08-3,10 (м, 4H).

Препаративный пример 26.



Стадия А.

Раствор 5-бром-3-йодпиридин-2-амина (5 г, 16,73 ммоль) и бензоилизотиоцианата (3,29, 20,16 ммоль) в ацетоне (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и твердое вещество фильтровали, промывали гексаном (200 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (4 г, 52%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =12,35 (с, 1H), 11,86 (с, 1H), 8,64-8,65 (м, 2H), 7,99-7,99 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,56 (д, J=9,40 Гц, 2H).

МС: 461,5 (M+H) $^+$.

Стадия В.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (4 г, 8,67 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) при 25°C добавляли карбонат калия (2,5 г, 18,1 ммоль), L-пролин (0,28 г, 2,43 ммоль) и йодид меди (I) (0,462 г, 2,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и насыщенный водный NH_4Cl (100 мл) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Полученное таким образом твердое вещество фильтровали, промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (2×25 мл), водой (2×25 мл) и высушивали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (2,5 г). МС: 336,0 (M+H) $^+$.

Стадия С.

Суспензию неочищенного указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (2 г, 5,98 ммоль) в H_2SO_4 (70%, 6 мл) нагревали при 120°C в течение 2 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь охлаждали до 25°C и медленно выливали в 100 мл холодной воды. Затем реакционную смесь подщелачивали с использованием водного NaOH (50%) и экстрагировали этилацетатом (6×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,3 г, 23%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,27-8,31 (м, 2H), 8,11 (с, 2H). МС: 230,4 (M+H) $^+$.

Стадия D.

К суспензии указанного в заголовке соединения, полученного на стадии С выше (0,3 г, 1,3 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при 0°C через шприц добавляли трет-бутилнитрит (0,2 г, 1,95 ммоль) в течение 10 мин. Затем порциями добавляли хлорид меди(II) (0,2 г, 1,48 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционной смеси давали нагреться до 25°C в течение 1 ч и нагревали до 65°C в течение 4 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) растворитель выпаривали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном/метанолом (95:5) (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-120) с использованием дихлорметана/метанола (99:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,15 г, 46%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,91 (д, J=2,40 Гц, 1H), 8,82 (д, J=1,60 Гц, 1H). МС: 250,9 (M+H) $^+$.

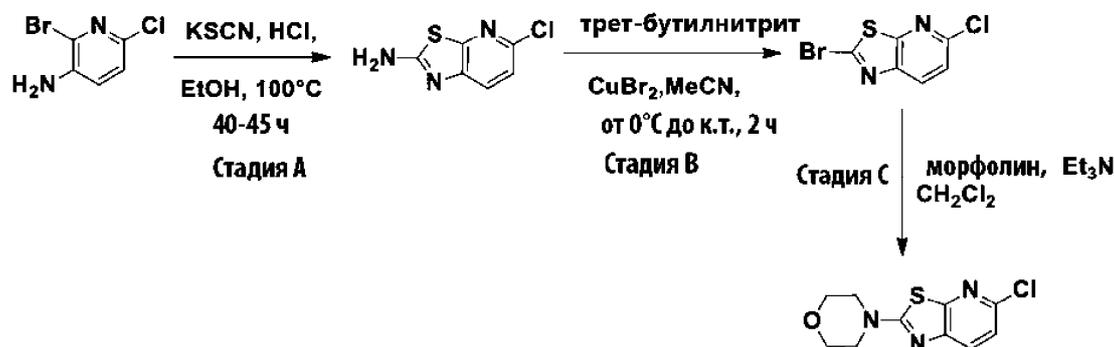
Стадия E.

К раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии D выше (0,18 г, 0,72 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,16 ммоль) и морфолин (74 мг, 0,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с использованием гексана/этилацетата (70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти желтого твердого вещества (0,18 г, 83%).

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

МС: 302,0 (M+H)⁺.

Препаративный пример 27.



Стадия А.

К раствору 2-бром-6-хлорпиридин-3-амина (5 г, 24,1 ммоль) и тиоцианата калия (7 г, 72,3 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли соляную кислоту (37%, 100 мл) и реакцию перемешивали при 100°C в течение 40-45 ч. Завершение реакции подтверждали методом ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением коричневого твердого вещества, которое распределяли в дихлорметане (150 мл) и водном 1 н. NaOH (50 мл). Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (3,5 г, 79%). Продукт брали без дополнительной очистки для следующей стадии. МС: 186,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

К суспензии указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (1,5 г, 8,08 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при 0°C через шприц добавляли трет-бутилнитрит (1,4 мл, 12,12 ммоль) в течение 10 мин. Затем порциями добавляли бромид меди(II) (2,16 г, 9,69 ммоль). Через 30 мин при 0°C реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали методом ТСХ. После завершения реакции выпаривали растворитель и разбавляли водой (20 мл) и дихлорметаном/метанолом (95:5) (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-120), элюируя дихлорметаном/метанолом (99:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,65 г, 32%). Продукт брали без дополнительной очистки для следующей стадии. МС: 248,5 (M+H)⁺.

Стадия С.

К раствору неочищенного указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (0,65 г, 2,61 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (1,1 мл, 7,83 ммоль) и морфолин (0,34 г, 3,91 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом.

Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-120), элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (50/50) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти желтого твердого вещества (0,6 г, 90%).

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

МС: 256,0 (M+H)⁺.

Препаративный пример 28.

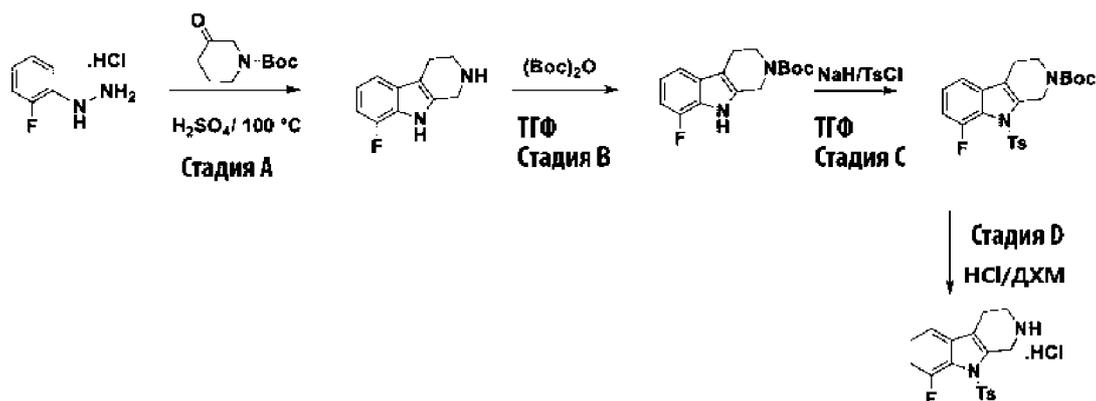


Стадия А.

В пробирку для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения добавляли коммерчески доступный 6-бром-2-хлортиазоло[4,5-с]пиридин (50 мг, 0,20 ммоль) и морфолин (3,5 мл, 40,1 ммоль). Пробирку закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем при 150°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе (Biotage). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г, 78%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,48 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 3,61 (дд, 4H), 3,17-3,03 (м, 4H).

Препаративный пример 29.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору коммерчески доступного (2-фторфенил)гидразина;гидрохлорида (10,0 г, 0,0615 моль) и трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (12,3 г, 0,0615 моль) в 1,4-диоксане (100,0 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (10,0 мл) (при $0^\circ C$), затем нагревали до $100^\circ C$ в течение 12 ч в атмосфере азота.

Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт подщелачивали с использованием 30% водного раствора NaOH (pH 9-10), а затем экстрагировали дихлорметаном. Слой дихлорметана концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, неочищенное) в виде коричневого масла.

Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС: 191,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

К раствору неочищенного указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А выше (10,0 г, неочищенное), в тетрагидрофуране (100,0 мл) добавляли триэтиламин (2,83 мл, 0,0205 моль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,88 мл, 0,00820 моль) при $0^\circ C$, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере азота.

Ход реакции отслеживали методом ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→90/10), с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 10%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,32 (ш.с, 1H), 7,22 (д, J=7,64 Гц, 1H), 6,86-6,88 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,68 (т, J=5,60 Гц, 2H), 2,69 (т, J=5,00 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H). МС: 235,1 (M+H)-трет-бутил.

Стадия С.

К суспензии гидрида натрия (0,575 г, 15,0 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) по каплям добавляли раствор в ТГФ (10,0 мл) указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В выше (1,50 г, 5,00 ммоль) при $0^\circ C$ и смесь перемешивали при комнатной температуре 60 мин. Тозилхлорид (1,20 г, 6,00 моль) добавляли по каплям при $0^\circ C$ и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота.

После завершения реакции методом ТСХ реакционную смесь гасили ледяной водой, а затем экстрагировали с использованием этилацетата (50,0 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→80/20) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 71,8%) в виде почти белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,76 (д, J=7,52 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,31 (д, J=7,20 Гц, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,07-7,09 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,69 (ш.с, 2H), 2,69 (ш.с, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

МС: 345,1 (M+H)⁺-Boc.

Стадия D.

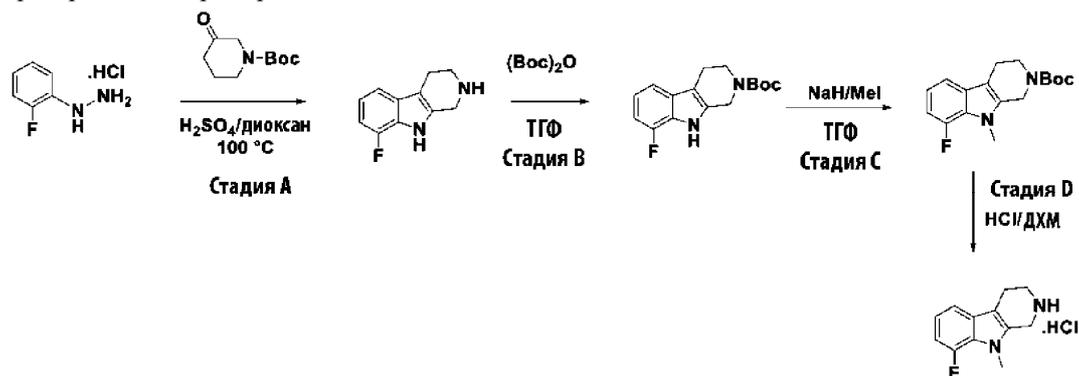
К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии С выше (1,6 г, 3,59 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (10,00 мл) при $0^\circ C$, затем перемешивали в течение 2 ч при $0^\circ C$ и подогревали до комнатной температуры.

После завершения реакции методом ТСХ реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 94,6%) в виде серого твердого вещества.

Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС: 345,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 30.



Стадия А.

К перемешиваемому раствору коммерчески доступного (2-фторфенил)гидразина;гидрохлорида (10,0 г, 0,0615 моль) и трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (12,3 г, 0,0615 моль) в 1,4-диоксане (100,0 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (10,0 мл) при $0^\circ C$. Затем реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 12 ч в атмосфере азота.

Реакционную смесь концентрировали, а неочищенный продукт подщелачивали с использованием 30% водного раствора NaOH (pH=9-10), после чего экстрагировали дихлорметаном. Слой дихлорметана концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, неочищенное) в виде коричневого масла.

Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС: 191,1 (M+H)⁺.

Стадия В.

К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии А (10,0 г, неочищенное) в тетрагидрофуране (100,0 мл) добавляли триэтиламин (2,83 мл, 0,0205 моль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,88 мл, 8,20 ммоль) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере азота. Ход реакции отслеживали методом ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→90/10) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 10%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,32 (ш.с, 1H), 7,22 (д, J=7,64 Гц, 1H), 6,86-6,88 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,68 (т, J=5,60 Гц, 2H), 2,69 (т, J=5,00 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H). МС: 235,1 (M+H)-трет-бутил.

Стадия С.

К суспензии гидрида натрия (0,421 г, 0,0110 моль) в ТГФ (10,0 мл) по каплям добавляли раствор в ТГФ (10 мл) указанного в заголовке соединения, полученного на стадии В (1,1 г, 3,66 моль) при $0^\circ C$. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Йодметан (0,624 г, 4,39 ммоль) добавляли при $0^\circ C$ и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота.

После завершения реакции методом ТСХ реакционную смесь гасили ледяной водой, а затем экстрагировали с использованием этилацетата (50,0 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, 96,2%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС: 305,3 (M+H)⁺.

Стадия D.

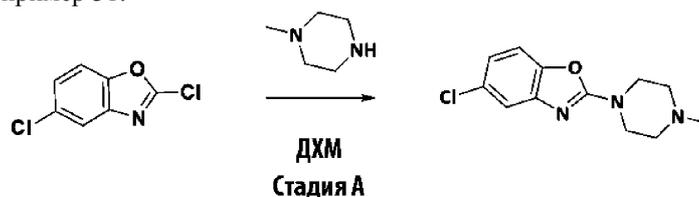
К перемешиваемому раствору указанного в заголовке соединения, полученного на стадии С (1,10 г, 3,52 моль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли раствор 4 н. HCl в диоксане (10,00 мл) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0° и подогревали до комнатной температуры.

Реакционную смесь концентрировали, а неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром (10,00 мл), высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 78,8%) в виде серого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,94 (ш.с, 2H), 7,29 (д, J=7,60 Гц, 1H), 6,97-6,98 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,37-3,38 (м, 2H), 2,92-2,93 (м, 2H).

МС: 205,0 (M+H)⁺.

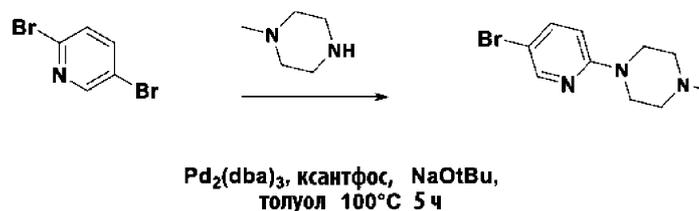
Препаративный пример 31.



Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (1,00 г, 5,32 ммоль) в дихлорметане (50,0 мл) медленно добавляли при 0°C триэтиламин (1,61 г, 1,60 моль) и 1-метилпиперазин (0,693 г, 6,38 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50,0 мл) и дихлорметаном (50,0 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент ДХМ/МеОН (100/0→90/10) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 73,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,41 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,02-7,03 (м, 1H), 3,59-3,61 (м, 4H), 2,41-2,42 (м, 4H), 2,23 (с, 3H). МС: 252,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 32.



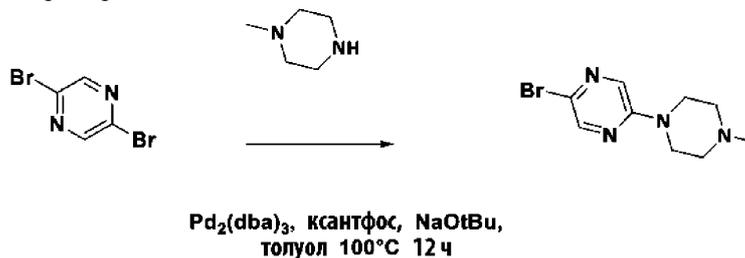
Стадия А

Стадия А.

Коммерчески доступные 2,5-дибромпиридин (1,0 г, 4,22 ммоль) и N-метилпиперазин (0,55 г, 5,49 ммоль) растворяли в дегазированном толуоле и заполняли атмосферой азота. Затем добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,077 г, 0,084 ммоль), ксантфос (0,147 г, 0,253 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,609 г, 6,33 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 5 ч.

Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и метанолом, а растворители выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент ДХМ/МеОН (100/0→96/04), с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г, 37%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14-8,14 (м, 1H), 7,63-7,64 (м, 1H), 6,79 (д, J=9,08 Гц, 1H), 3,54-3,56 (м, 4H), 2,55-2,56 (м, 4H), 2,36 (с, 3H). МС: 258,1 (M+2H)⁺.

Препаративный пример 33.

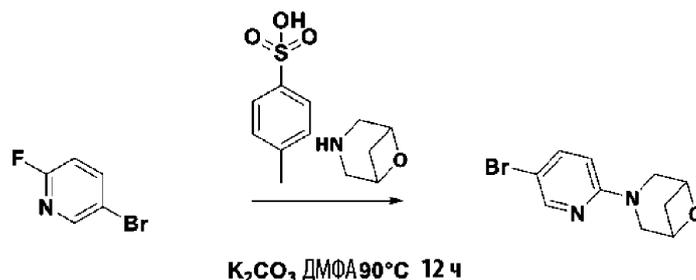


Стадия А

Стадия А.

Коммерчески доступные 2,5-дибромопиразин (0,500 г, 2,10 ммоль) и 1-метилпиперазин (0,105 г, 1,05 ммоль), ксантфос (0,073 г, 0,126 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,0385 г, 0,126 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,404 г, 4,20 ммоль) добавляли в дегазированный и сухой толуол (15,0 мл). Сосуд наполняли газообразным аргоном, герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,165 г, 28%) в виде бледно-коричневого смолистого твердого вещества. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: 259,0 (M+2H)⁺.

Препаративный пример 34.



Стадия А

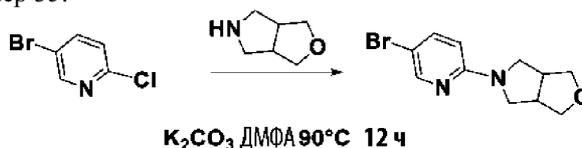
Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 5-бром-2-фторпиридина (0,3 г, 1,70 ммоль) и 6-окса-3-азабicyclo[3.1.1]гептана добавляли 4-метилбензолсульфонат (0,463 г, 1,7 ммоль) в карбонате калия в ДМФ (0,707 г, 5,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент этилацетата/петролейного эфира (30/70) с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 31%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 (д, $J=3,20$ Гц, 1H), 7,71-7,73 (м, 1H), 6,63 (д, $J=11,60$ Гц, 1H), 4,69-4,71 (м, 2H), 3,64-3,68 (м, 2H), 3,54-3,55 (м, 2H), 1,89-1,90 (м, 2H).

МС: 255,1 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 35.



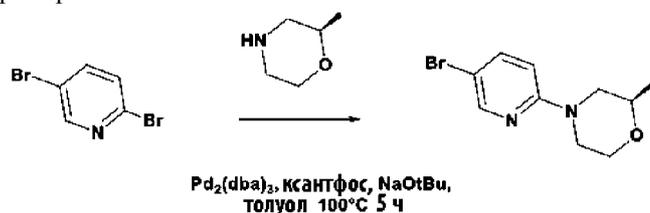
Стадия А

Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 5-бром-2-хлорпиридина (0,25 г, 2,451 ммоль) и гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррола (0,647 г, 3,676 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли карбонат калия (0,677 г, 4,902 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент этилацетата/петролейного эфира (30/70) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 60%).

МС: 271,1 (M+2H) $^+$.

Препаративный пример 36.



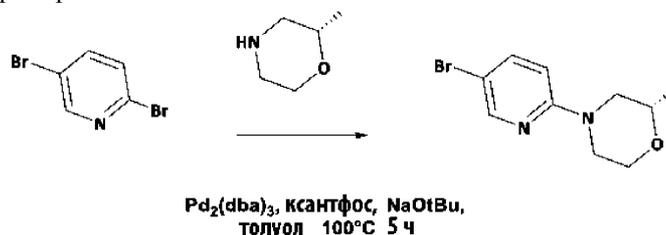
Стадия А

Стадия А.

Коммерчески доступный 2,5-дибромпиридин (0,5 г, 2,2 ммоль) и (R)-2-метилморфолин (0,234 г, 2,9 ммоль) добавляли в реакционную пробирку и добавляли дегазированный толуол (10,0 мл). Затем добавляли ксантфос (0,073 г, 2,1 моль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,024 г, 0,4 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,608 г, 6,3 ммоль), и раствор нагревали при 100°C в течение 5 ч в герметичной пробирке, заполненной газообразным аргоном.

Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 55%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (д, $J=3,20$ Гц, 1H), 7,69-7,70 (м, 1H), 6,84 (д, $J=12,00$ Гц, 1H), 3,87-3,88 (м, 3H), 3,48-3,49 (м, 2H), 2,74-2,76 (м, 1H), 1,14 (д, $J=8,00$ Гц, 3H). МС: 257,1 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 37.

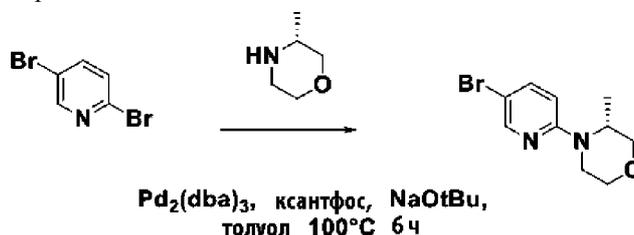


Стадия А

Стадия А.

Коммерчески доступный 2,5-дибромпиридин (0,5 г, 2,2 ммоль) и (S)-2-метилморфолин (0,234 г, 2,9 ммоль) добавляли в реакционную пробирку и добавляли дегазированный толуол (10,0 мл). Затем добавляли ксантфос (0,073 г, 2,1 моль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,024 г, 0,4 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,608 г, 6,3 ммоль), и раствор нагревали при 100°C в течение 5 ч в герметичной пробирке, заполненной газообразным аргоном. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,37 г, 68%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (д, $J=2,32$ Гц, 1H), 7,70-7,71 (м, 1H), 6,84 (д, $J=9,04$ Гц, 1H), 3,90-3,91 (м, 3H), 3,52-3,53 (м, 2H), 2,52-2,53 (м, 1H), 1,15 (д, $J=6,24$ Гц, 3H). МС: 257,1 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 38.

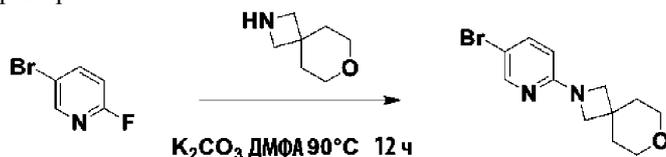


Стадия А

Стадия А.

Коммерчески доступный 2,5-дибромпиридин (1 г, 4,22 ммоль) и (R)-3-метилморфолин (0,234 г, 2,9 ммоль) добавляли в реакционную пробирку и добавляли дегазированный толуол (10,0 мл). Затем добавляли ксантфос (0,146 г, 0,253 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,048 г, 0,84 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,21 г, 12,66 ммоль), и раствор нагревали при 100°C в течение 6 ч в герметичной пробирке, заполненной газообразным аргоном. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 15%) в виде почти белого твердого вещества. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: 257,1 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 39.



Стадия А

Стадия А.

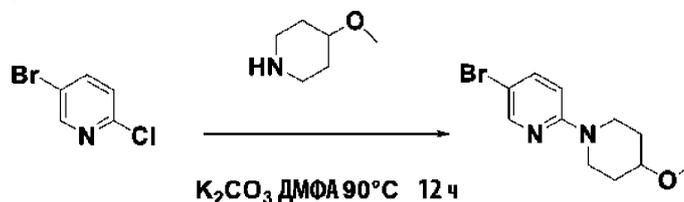
К раствору коммерчески доступного 5-бром-2-фторпиридина (0,5 г, 2,84 ммоль) и 7-окса-2-азаспиро[3.5]нона (0,36 г, 2,84 моль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (1,17 г, 8,52 ммоль) и

смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г, 55%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,64-7,65 (м, 1H), 6,36 (д, J=11,60 Гц, 1H), 3,66-3,69 (м, 4H), 3,52-3,54 (м, 4H), 1,71-1,73 (м, 4H).

МС: 285,0 (M+H)⁺.

Препаративный пример 40.



Стадия А

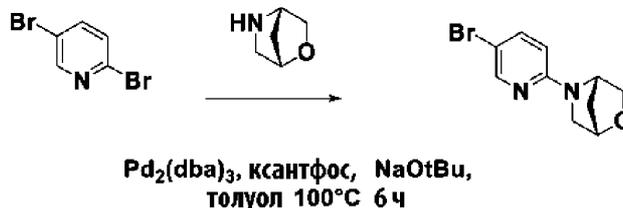
Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 5-бром-2-хлорпиридина (0,83 г, 4,34 ммоль) и 4-метокси-пиперидина (0,5 г, 4,34 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (1,79 г, 13,02 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент этилацетата/петролейного эфира (30/70), с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 42%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14-8,15 (м, 1H), 7,63-7,64 (м, 1H), 6,85 (д, J=9,12 Гц, 1H), 3,86-3,87 (м, 2H), 3,39-3,40 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,14-3,15 (м, 2H), 1,84-1,85 (м, 2H), 1,35-1,36 (м, 2H).

МС: 273,1 (M+2H)⁺.

Препаративный пример 41.



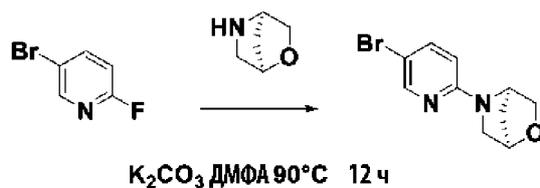
Стадия А

Стадия А.

Раствор коммерчески доступного 2,5-дибромпиридина (0,5 г, 2,11 ммоль) и ((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (0,25 г, 2,53 ммоль) добавляли в реакционную пробирку и добавляли дегазированный толуол (10,0 мл). Затем добавляли ксантифос (0,073 г, 0,127 ммоль), трис-(дипенцилденацетон)дипалладию(0) (0,024 г, 0,042 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,61 г, 6,3 ммоль) и раствор нагревали при 100°C в течение 6 ч в герметичной пробирке, заполненной газообразным аргонem. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 57%) в виде почти белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 7,64-7,65 (м, 1H), 6,54 (д, J=8,80 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,76 (д, J=7,20 Гц, 1H), 3,61 (д, J=6,80 Гц, 1H), 3,42 (д, J=10,00 Гц, 1H), 3,19 (д, J= 10,00 Гц, 1H), 1,86-1,89 (м, 2H). МС: 255,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 42.

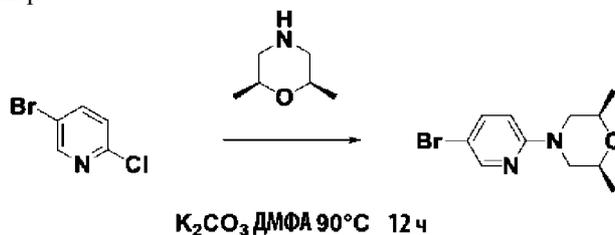


Стадия А

Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 5-бром-2-фторпиридина (0,23 г, 1,30 ммоль) и ((1R,4R)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептана (0,18 г, 1,30 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (0,54 г, 3,9 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г, 96%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 (д, $J=2,80$ Гц, 1H), 7,64-7,64 (м, 1H), 6,54 (д, $J=11,60$ Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,76 (д, $J=10,00$ Гц, 1H), 3,61 (д, $J=10,00$ Гц, 1H), 3,43 (д, $J=13,20$ Гц, 1H), 3,20 (д, $J=13,60$ Гц, 1H), 1,83-1,86 (м, 2H). МС: 257,0 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

Препаративный пример 43.



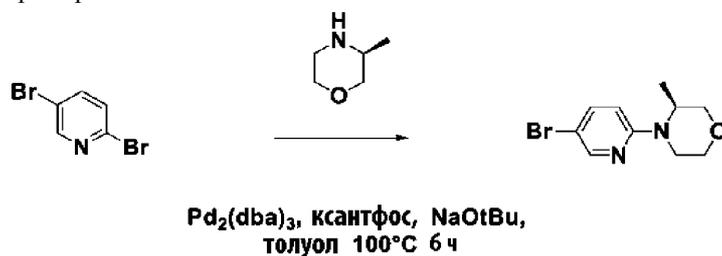
Стадия А

Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 5-бром-2-хлорпиридина (1 г, 5,19 ммоль) и ((2S,6R)-2,6-диметилморфолина (0,778 г, 6,75 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (1,57 г, 11,43 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент этилацетата/петролейного эфира (30/70), с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 12%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (д, $J=2,00$ Гц, 1H), 7,54-7,54 (м, 1H), 6,54 (д, $J=8,80$ Гц, 1H), 3,97-3,97 (м, 2H), 3,69-3,70 (м, 2H), 2,49-2,51 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,40$ Гц, 6H). МС: 271,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Препаративный пример 44.



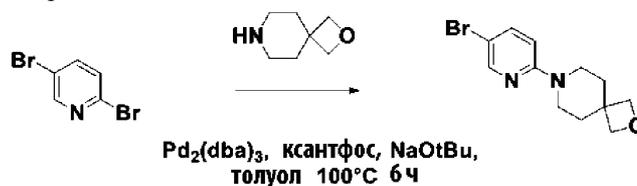
Стадия А

Стадия А.

Раствор коммерчески доступного 2,5-дибромпиридина (0,5 г, 2,11 ммоль) и ((S)-3-метилморфолина (0,213 г, 2,11 ммоль) добавляли в реакционную пробирку и добавляли дегазированный толуол (10,0 мл). Затем добавляли ксантифос (0,073 г, 0,12 ммоль), трис-(дипенилиден)ацетон)дипалладий(0) (0,038 г, 0,042 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,608 г, 6,33 ммоль) и раствор нагревали при 100°C в течение 6 ч в герметичной пробирке, заполненной газообразным аргоном. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г, 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22-8,23 (м, 1H), 7,55-7,56 (м, 1H), 6,50 (д, $J=9,04$ Гц, 1H), 4,23-4,24 (м, 1H), 4,01-4,02 (м, 1H), 3,76-3,77 (м, 3H), 3,59-3,60 (м, 1H), 3,16-3,17 (м, 1H), 1,24 (д, $J=6,72$ Гц, 3H). МС: 259,1 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 45.

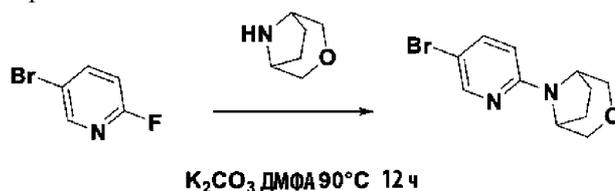


Стадия А

Стадия А.

Раствор коммерчески доступного 2,5-дибромпиридина (0,5 г, 2,11 ммоль) и 2-окса-7-азаспиро[3,5]нона (0,268 г, 2,11 ммоль) добавляли в реакционную пробирку и добавляли дегазированный толуол (10,0 мл). Затем добавляли ксантифос (0,073 г, 0,12 ммоль), трис-(дибензилиден-ацетон)дипалладию(0) (0,038 г, 0,042 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,608 г, 6,33 ммоль), и раствор нагревали при 100°C в течение 6 ч в герметичной пробирке, заполненной газообразным аргоном. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,37 г, 62%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19-8,19 (м, 1H), 7,52-7,53 (м, 1H), 6,59 (д, $J=9,04$ Гц, 1H), 4,50 (с, 4H), 3,46-3,47 (м, 4H), 1,93-1,94 (м, 4H). МС: 285,0 (M+2H) $^+$.

Препаративный пример 46.



Стадия А

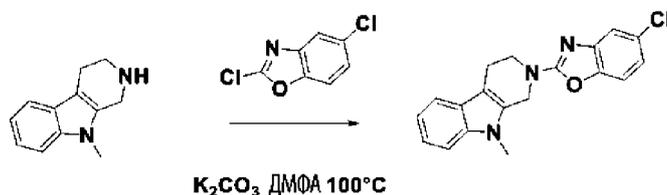
Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 5-бром-2-фторпиридина (0,5 г, 3,34 ммоль) и 3-окса-8-азабисцикло[3.2.1]октана (0,882 г, 5,0133 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (0,923 г, 6,6844 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 67%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (д, $J=2,12$ Гц, 1H), 7,67-7,68 (м, 1H), 6,80 (д, $J=8,92$ Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,60-3,62 (м, 2H), 3,48-3,51 (м, 2H), 1,85-1,86 (м, 4H).

МС: 271,1 (M+2H) $^+$.

Препаративный пример 47.



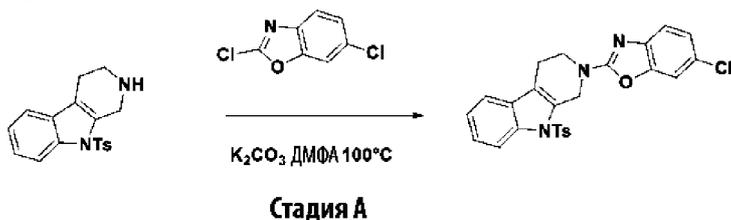
Стадия А

Стадия А.

К перемешиваемой суспензии указанного в заголовке соединения, полученного в препаративном примере 12 (0,370 г, 0,00199 моль) и коммерчески доступного 2,5-дихлор-1,3-бензоксазола (0,336 г, 0,00179 моль) в 15 мл ДМФА (15 мл) добавляли карбонат калия (0,823 г, 0,00595 моль) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После завершения реакции методом ТСХ добавляли воду и получали твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, неочищенное).

МС: 338,1 (M+H) $^+$.

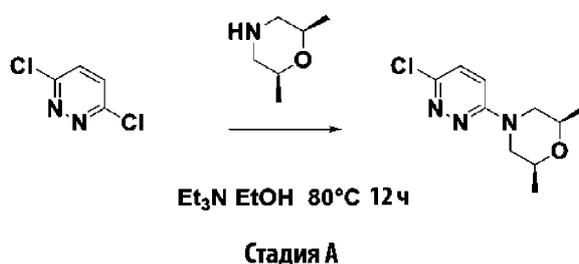
Препаративный пример 48.



Стадия А.

К перемешиваемой суспензии указанного в заголовке соединения, полученного в препаративном примере 11 (0,350 г, 0,00107 моль) и коммерчески доступного (0,181 г, 0,000965 моль) в 15 мл ДМФА добавляли карбонат калия (0,445 г, 0,000756 моль) и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После завершения реакции методом ТСХ добавляли воду и получали твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, неочищенное). МС: 478,1 (M+H)⁺

Препаративный пример 49.



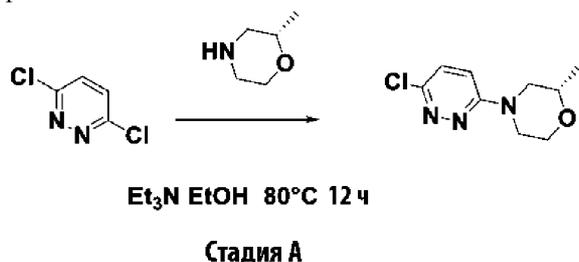
Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 3,6-дихлорпиридазина (0,500 г, 3,3783 ммоль) и (2S,6R)-2,6-диметилморфолина (0,505 г, 4,3918 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли триэтиламин (0,516 г, 5,0675 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,500 г, 64,93%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,56 (д, J=9,60 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,60 Гц, 1H), 4,18-4,18 (м, 2H), 3,61-3,62 (м, 2H), 2,49-2,50 (м, 2H), 1,16 (д, J=6,40 Гц, 6H).

МС: 228,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 51.

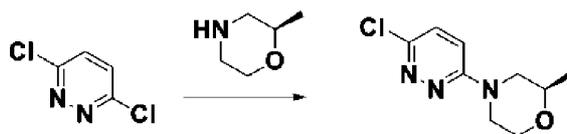


Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 3,6-дихлорпиридазина (0,500 г, 3,36 ммоль) и (2S)-2-метилморфолина (0,339 г, 3,36 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли триэтиламин (0,509 г, 5,03 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,250 г, 34,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,57 (д, J=9,60 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,60 Гц, 1H), 4,08-4,09 (м, 2H), 3,91-3,92 (м, 1H), 3,53-3,54 (м, 2H), 2,90-2,92 (м, 1H), 2,58-2,61 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,40 Гц, 3H). МС: 214,1 (M+H)⁺.

Препаративный пример 52.



Et_3N EtOH 80°C 12 ч

Стадия А

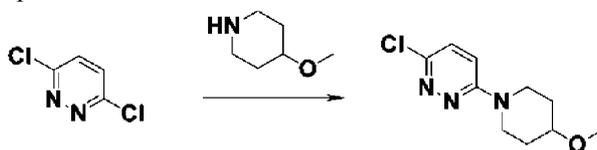
Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 3,6-дихлорпиридазина (0,500 г, 3,36 ммоль) и (2R)-2-метилморфолина (0,339 г, 3,36 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли триэтиламин (0,509 г, 5,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,250 г, 34,5%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,57 (д, $J=9,60$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=9,60$ Гц, 1H), 3,91-3,91 (м, 3H), 3,53-3,54 (м, 2H), 2,89-2,90 (м, 1H), 2,64-2,67 (м, 1H), 1,16 (д, $J=6,40$ Гц, 3H).

МС: 214,2 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 53.



Et_3N EtOH 90°C 12 ч

Стадия А

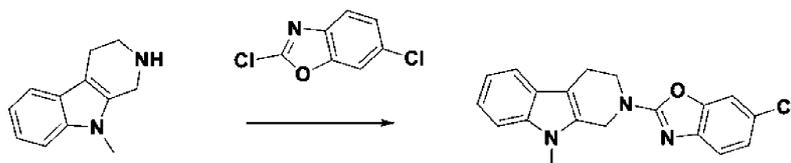
Стадия А.

К раствору коммерчески доступного 3,6-дихлорпиридазина (0,230 г, 1,54 ммоль) и 4-метоксипиперидина (0,265 г, 2,29 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли триэтиламин (0,301 г, 2,29 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент петролейного эфира/этилацетата (100/0→70/30), с получением указанного в заголовке соединения (0,335 г, 95,44%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,50 (д, $J=9,60$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=9,60$ Гц, 1H), 3,92-3,93 (м, 2H), 3,43-3,44 (м, 1H), 3,27-3,27 (м, 5H), 1,88-1,89 (м, 2H), 1,43-1,44 (м, 2H).

МС: 228,1 (M+H) $^+$.

Препаративный пример 54.



K_2CO_3 ДМФА 100°C

Стадия А

Стадия А.

К перемешиваемой суспензии указанного в заголовке соединения, полученного в препаративном примере 12 (0,5 г, 2,24 ммоль), и коммерчески доступного 2,6-дихлор-1,3-бензоксазола (0,43 г, 2,24 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли карбонат калия (0,93 г, 6,72 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После завершения реакции методом ТСХ добавляли воду и получали твердое вещество. Твердое вещество фильтровали, промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения (0,76 г, неочищенное).

МС: 338,1 (M+H) $^+$.

Примеры 1-122.

Примеры данного изобретения получали в соответствии с общими методиками для сочетания Бухвальда, как показано на схемах 5-7 выше.

Используемые конкретные методики.

Методика 1.

К перемешиваемому раствору трициклического аминного производного (0,15 г, 1 экв.) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) добавляли соответствующее бром- или хлорпроизводное (1 экв.), как указано в табл. 1, и трет-бутоксид натрия (3 экв.). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2 . Затем добавляли трис-(добензилиденацетон)дипалладий(0) ($Pd_2(dba)_3$; 0,05 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ru-Phos; 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии или препаративной ВЭЖХ с получением соединения, защищенного тозиллом. К раствору тозильного соединения (1,0 экв.) в смеси диоксана:MeOH (1:1, 10 об.) добавляли NaOtBu (3 экв.) и нагревали до 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали на колонке с получением желаемого продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии или препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений, указанных в табл. 1.

Методика 2.

К перемешиваемому раствору трициклического аминного производного (0,15 г, 1 экв.) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) добавляли соответствующее бром- или хлорпроизводное (1 экв.), как указано в таблице 1, и трет-бутоксид натрия (3 экв.). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2 . Затем добавляли трис-(добензилиденацетон)дипалладий(0) ($Pd_2(dba)_3$; 0,05 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ru-Phos; 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии или препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений, указанных в табл. 1.

Методика 3.

В реакционный сосуд добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,1 экв.) и ксантфос (0,3 экв.) и добавляли дегазированный диоксан (4 мл). Сосуд наполняли газообразным аргоном и герметично закрывали. Суспензию нагревали при 110°C в течение 1 мин, затем добавляли трициклическое аминное производное (70 мг, 1 экв.), бром- или хлорпроизводное (1,1 экв.) и Cs_2CO_3 (3,5 экв.) и раствор нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке HP-Sil (Biotage), используя градиент ДХМ/MeOH (100/0→95/05), с получением соединения, защищенного тозиллом. В пробирку для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения добавляли производные тозила (50 мг, 1 экв.), Cs_2CO_3 (3 экв.), а затем MeOH (соотношение: 1,000, объем: 4 мл) и дегазированный ТГФ (соотношение: 2,000, объем: 8 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе и охлаждали при комнатной температуре. Растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали на картриджах HP-Sil SNAP с использованием системы очистки Biotage Isolera One, используя градиент ДХМ/MeOH (100/0→90/10) с получением конечных соединений, указанных в табл. 1.

Методика 4.

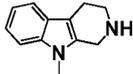
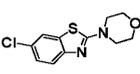
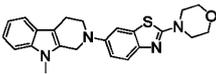
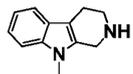
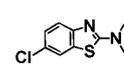
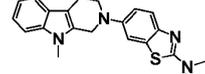
К перемешиваемому раствору трициклического аминного производного (0,15 г, 1 экв.) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) добавляли соответствующее бром- или хлорпроизводное (1 экв.), как указано в таблице 1, и натрий Cs_2CO_3 (3 экв.). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин в атмосфере N_2 . Затем добавляли $Pd(OAc)_2$; 0,1 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos; 0,3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 100°C до завершения реакции. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии или препаративной ВЭЖХ с получением соединения, защищенного тозиллом. К раствору тозильного соединения (1,0 экв.) в смеси диоксана:MeOH (1:1, 10 об.) добавляли NaOtBu (3 экв.) и нагревали до 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали на колонке с получением желаемого продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии или препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений, как указано в табл. 1.

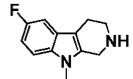
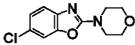
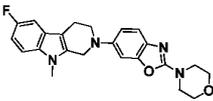
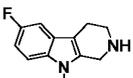
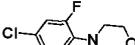
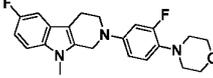
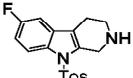
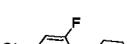
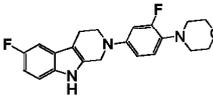
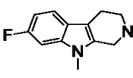
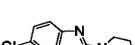
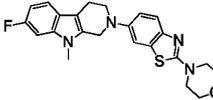
Методика 5.

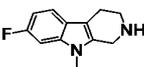
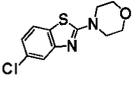
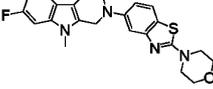
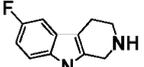
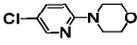
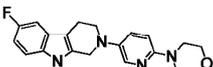
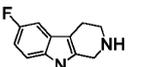
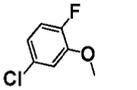
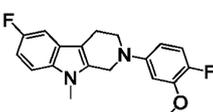
К перемешиваемому раствору трициклического аминного производного (150 мг, 1 экв.) в сухом диоксане (5 мл) добавляли соответствующее бром- или хлорпроизводное (1 экв.), как указано в табл. 1. Добавляли трет-бутоксид натрия (3 экв.) и дегазировали в течение 10 мин в атмосфере азота. К этой реакционной смеси добавляли Ruphos G4 Pd (0,3 экв.) и нагревали до 100°C до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и неочи-

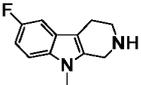
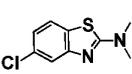
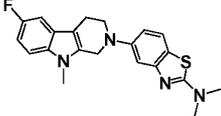
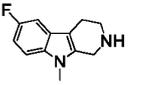
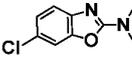
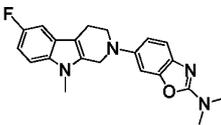
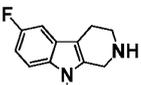
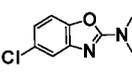
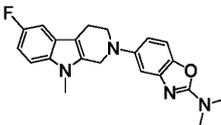
щенный продукт очищали методом колоночной хроматографии или препаративной ВЭЖХ с получением примеров соединения, указанных в табл. 1.

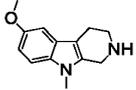
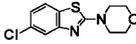
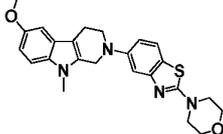
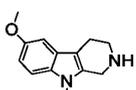
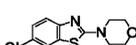
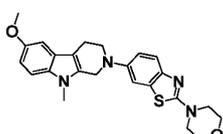
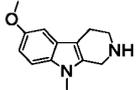
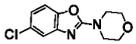
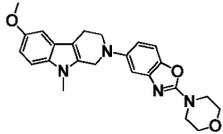
Таблица 1

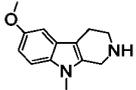
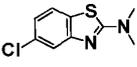
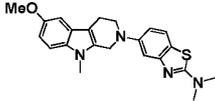
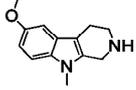
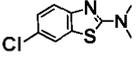
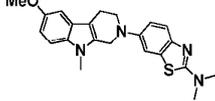
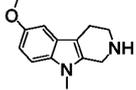
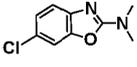
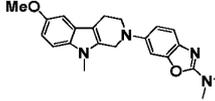
Пример	Трициклическое аминное производное	Бром- или хлорпроизводное	Продукт Пример	1. Выход; % 2. ¹ H-ЯМР 3. МН ⁺ (ИЭР) 4. Методика синтеза
1				1. 11% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 7,57 (с, 1H), 7,39-7,40 (м, 3H), 7,09-7,11 (м, 1H), 6,98-7,00 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,72-3,73 (м, 7H), 3,58-3,60 (м, 2H), 3,48 (ш.с, 4H), 2,82 (ш.с, 2H). 3. 405,0 4. Методика 2
2				1. 11% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 7,53 (с, 1H), 7,35-7,37 (м, 3H), 7,09-7,11 (м, 1H), 6,98-7,00 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,56-3,57 (м, 2H), 3,11 (с, 6H), 2,82 (ш.с, 2H). 3. 363,2 4. Методика 2

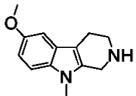
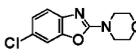
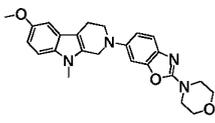
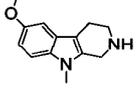
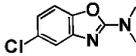
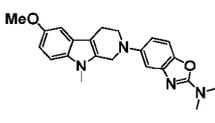
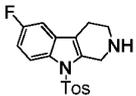
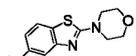
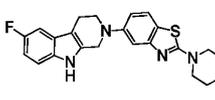
3				<p>1. 19%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,39-7,43 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,20 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 2,40, 8,40 Гц, 1H), 6,82-6,87 (м, 1H), 4,40 (ш.с, 2H), 3,69-3,73 (м, 7H), 3,52-3,58 (м, 6H), 2,51-2,81 (м, 2H).</p> <p>3. 407,0</p> <p>4. Методика 2</p>
4				<p>1. 19%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,39-7,42 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 6,93-6,98 (м, 2H), 6,82-6,87 (м, 2H), 4,39 (ш.с, 2H), 3,68-3,73 (м, 7H), 3,54-3,57 (м, 2H), 2,89-2,91 (м, 4H), 2,78-2,79 (м, 2H).</p> <p>3. 384,2</p> <p>4. Методика 2</p>
5				<p>1. 19%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,92 (ш.с, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 6,83-6,97 (м, 3H), 6,76-6,78 (м, 1H), 4,36 (ш.с, 2H), 3,71-3,73 (м, 4H), 3,57-3,60 (м, 2H), 2,88-2,90 (м, 4H), 2,73-2,75 (м, 2H).</p> <p>3. 370,2</p> <p>4. Методика 1</p>
6				<p>1. 20%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,57 (д, J = 2,00 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,74-3,72 (м, 7H), 3,59 (т, J = 5,20 Гц, 2H), 3,49 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 2,79 (т, J = 4,80 Гц, 2H).</p> <p>3. 423,2</p> <p>4. Методика 2</p>

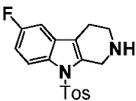
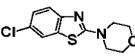
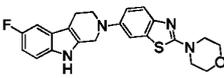
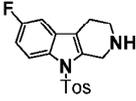
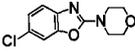
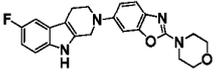
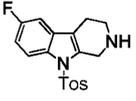
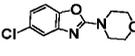
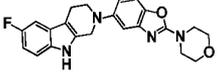
7				<p>1. 24%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,61 (д, J = 8,40 Гц, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,24 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 6,83-6,87 (м, 1H), 4,46 (ш.с, 2H), 3,70-3,75 (м, 7H), 3,62-3,64 (м, 2H), 3,50-3,53 (м, 4H), 2,79-2,81 (м, 2H).</p> <p>3. 423,0</p> <p>4. Методика 2</p>
8				<p>1. 21%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,05 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,18-7,21 (м, 1H), 6,91-6,96 (м, 1H), 6,81-6,83 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,70-3,72 (м, 7H), 3,48 (т, J = 5,20 Гц, 2H), 3,29-3,32 (м, 4H), 2,75-2,76 (м, 2H).</p> <p>3. 367,1</p> <p>4. Методика 2</p>
9				<p>1. 29%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,40-7,44 (м, 1H), 7,30 (дд, J = 2,00, 10,40 Гц, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 6,83-6,90 (м, 2H), 6,59-6,62 (м, 1H), 4,41 (ш.с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,56-3,59 (м, 2H), 2,79-2,82 (м, 2H).</p> <p>3. 329,0</p> <p>4. Методика 2</p>

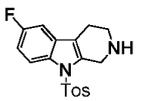
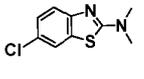
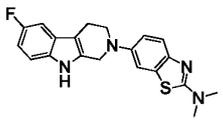
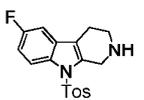
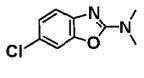
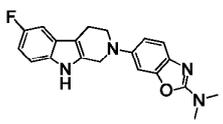
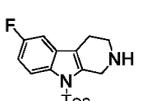
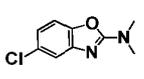
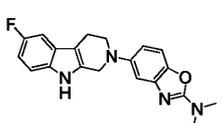
11				<p>1. 13%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 7,57 (д, J = 8,40 Гц, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,18-7,22 (м, 2H), 6,91-6,96 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,63 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,13 (с, 6H), 2,79 (д, J = 4,80 Гц, 2H).</p> <p>3. 381,2</p> <p>4. Методика 2</p>
12				<p>1. 18%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 7,39-7,42 (м, 1H), 7,26 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 7,17-7,20 (м, 1H), 3,52 (д, J = 8,40 Гц, 1H), 6,90-6,96 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,54 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,08 (с, 6H), 2,76 (т, J = 4,80 Гц, 2H).</p> <p>3. 365,1</p> <p>4. Методика 2</p>
13				<p>1. 12%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 7,40-7,44 (м, 1H), 7,25 (д, J = 8,64 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 2,48, 9,80 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,91-6,96 (м, 1H), 6,77 (дд, J = 2,44, 8,72 Гц, 1H), 4,41 (ш.с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 2H), 3,11 (с, 6H), 2,76-2,78 (м, 2H).</p> <p>3. 365,2</p> <p>4. Методика 2</p>

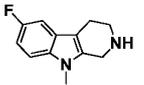
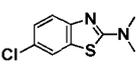
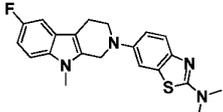
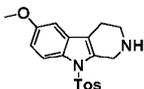
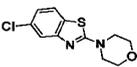
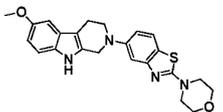
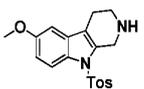
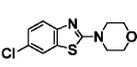
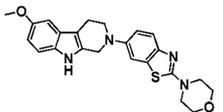
14				<p>1. 25% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,60 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,93-6,98 (м, 2H), 6,74 (дд, J = 2,00, 8,60 Гц, 1H), 4,45 (ш.с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,72-3,76 (м, 4H), 3,69 (с, 3H), 3,62-3,65 (м, 2H), 3,50-3,52 (м, 4H), 2,78-2,80 (м, 2H). 3. 435,2 4. Методика 2</p>
15				<p>1. 35% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,56 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 4,41 (ш.с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,72-3,74 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,57-3,60 (м, 2H), 3,47-3,50 (м, 4H), 2,78-2,80 (м, 2H). 3. 435,2 4. Методика 2</p>
16				<p>1. 12% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,27-7,31 (м, 2H), 7,09 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 2,80, 8,60 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 4,39 (ш.с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,71-3,73 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 6H), 2,76-2,79 (м, 2H). 3. 419,2 4. Методика 2</p>

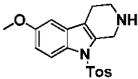
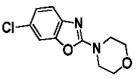
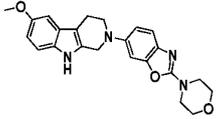
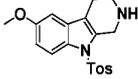
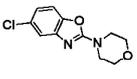
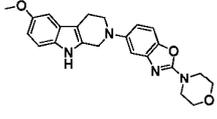
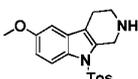
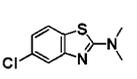
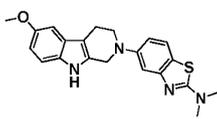
17				<p>1. 11%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,56 (д, J = 8,40 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 9,20 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,90-6,93 (м, 2H), 6,73 (дд, J = 2,00, 8,80 Гц, 1H), 4,44 (ш.с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,61-3,64 (м, 2H), 3,12 (с, 6H), 2,78-2,79 (м, 2H).</p> <p>3. 393,2</p> <p>4. Методика 2</p>
18				<p>1. 19%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,52 (д, J = 2,00 Гц, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,12 (дд, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 2,40, 9,00 Гц, 1H), 4,39 (ш.с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,55-3,58 (м, 2H), 3,10 (с, 6H), 2,79-2,82 (м, 2H).</p> <p>3. 393,2</p> <p>4. Методика 2</p>
19				<p>1. 13%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,26-7,31 (м, 2H), 7,14-7,16 (м, 1H), 6,93-6,97 (м, 2H), 6,74 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 4,38 (ш.с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,55-3,55 (м, 2H), 3,10 (с, 6H), 2,78-2,80 (м, 2H).</p> <p>3. 377,2</p> <p>4. Методика 2</p>

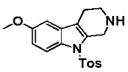
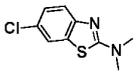
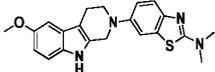
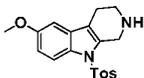
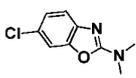
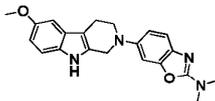
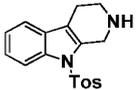
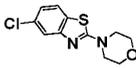
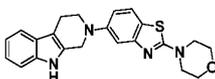
20				<p>1. 15%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,27-7,31 (м, 2H), 7,20 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 6,97-7,00 (м, 1H), 3,52 (д, J = 2,00 Гц, 1H), 6,72-6,75 (м, 1H), 3,12 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,72 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,52-3,58 (м, 6H), 2,78 (с, 2H).</p> <p>3. 419,2</p> <p>4. Методика 2</p>
21				<p>1. 22%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,24-7,31 (м, 2H), 7,05 (д, J = 2,12 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,20 Гц, 1H), 6,72-6,77 (м, 2H), 4,38 (ш.с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,54-3,57 (м, 2H), 3,11 (с, 6H), 2,77-2,79 (м, 2H).</p> <p>3. 377,1</p> <p>4. Методика 2</p>
22				<p>1. 13%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (ш.с, 1H), 7,60 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 6,83-6,92 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 3,72 (т, J = 5,20 Гц, 4H), 3,66 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,51 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 2,75 (с, 2H).</p> <p>3. 409,2</p> <p>4. Методика 1</p>

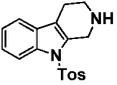
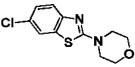
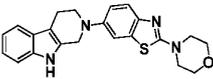
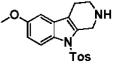
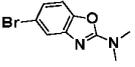
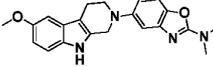
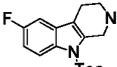
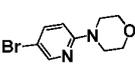
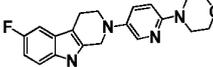
23				<p>1. 11%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (ш.с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,16 (д, J = 10,00 Гц, 1H), 7,07-7,09 (м, 1H), 6,87 (т, J = 8,40 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,73 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 3,60 (д, J = 4,80 Гц, 2H), 3,48 (т, J = 4,40 Гц, 4H), 2,78 (с, 2H).</p> <p>3. 409,2</p> <p>4. Методика 1</p>
24				<p>1. 18%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (ш.с, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,14-7,21 (м, 3H), 6,84-6,93 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,12 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 3,59 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 4,40 Гц, 4H), 2,76 (с, 2H).</p> <p>3. 393,1</p> <p>4. Методика 1</p>
25				<p>1. 23%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,93 (ш.с, 1H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,15 (д, J = 2,00 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,83-6,88 (м, 1H), 6,74-6,76 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,71 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 3,54-3,60 (м, 6H), 2,75 (с, 2H).</p> <p>3. 393,2</p> <p>4. Методика 1</p>

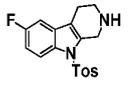
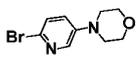
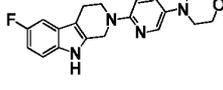
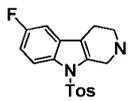
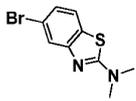
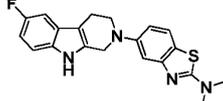
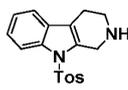
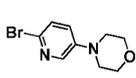
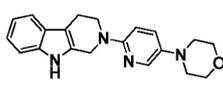
26				<p>1. 17%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,93 (ш.с, 1H), 7,45 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,29-7,31 (м, 1H), 7,14-7,17 (м, 1H), 7,03-7,06 (м, 1H), 6,83-6,89 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,58 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,10 (с, 6H), 2,77 (с, 2H).</p> <p>3. 367,1</p> <p>4. Методика 1</p>
27				<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (ш.с, 1H), 7,29-7,30 (м, 1H), 7,13-7,18 (м, 3H), 6,84-6,86 (м, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,55-3,57 (м, 2H), 3,09 (с, 6H), 2,76-2,77 (м, 2H).</p> <p>3. 351,2</p> <p>4. Методика 1</p>
28				<p>1. 23%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,95 (ш.с, 1H), 7,23-7,32 (м, 2H), 7,14-7,16 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,84-6,88 (м, 1H), 6,68-6,71 (м, 1H), 4,35 (ш.с, 2H), 3,58-3,59 (м, 2H), 3,10 (с, 6H), 2,68-2,75 (м, 2H).</p> <p>3. 351,2</p> <p>4. Методика 1</p>

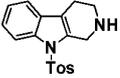
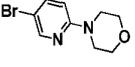
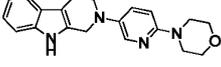
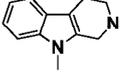
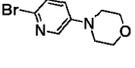
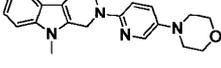
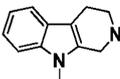
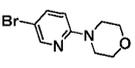
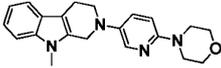
29				<p>1. 21%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,53 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 7,40-7,41 (м, 1H), 7,36 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 2,40, 9,60 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 2,80, 8,80 Гц, 1H), 6,91-6,91 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,56 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,11 (с, 6H), 2,77-2,79 (м, 2H).</p> <p>3. 381,2</p> <p>4. Методика 2</p>
30				<p>1. 19%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,57 (ш.с, 1H), 7,51 (д, J = 11,60 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 10,80 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,81-6,83 (м, 2H), 6,59 (д, J = 10,40 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,66 (ш.с, 6H), 3,58 (ш.с, 3H), 3,42 (ш.с, 3H), 2,67 (ш.с, 3H).</p> <p>3. 421,1</p> <p>4. Методика 1</p>
31				<p>1. 27%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,66 (ш.с, 1H), 7,49 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,06-7,07 (м, 1H), 6,90 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,66-6,66 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,72-3,73 (м, 8H), 3,59-3,60 (м, 2H), 3,47-3,48 (м, 4H), 2,78-2,79 (м, 2H).</p> <p>3. 421,1</p> <p>4. Методика 1</p>

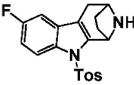
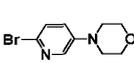
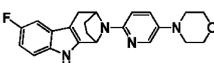
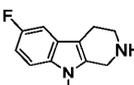
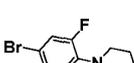
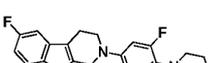
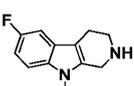
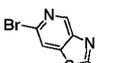
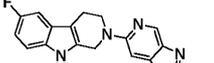
32				<p>1. 17%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,66 (ш.с, 1H), 7,17-7,18 (м, 3H), 6,89-6,89 (м, 2H), 6,66-6,66 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,71-3,72 (м, 4H), 3,57-3,59 (м, 2H), 3,52-3,53 (м, 4H), 2,76-2,77 (м, 2H).</p> <p>3. 405,2</p> <p>4. Методика 1</p>
33				<p>1. 29%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,65 (ш.с, 1H), 7,27 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,73-6,74 (м, 1H), 6,65-6,66 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,70-3,71 (м, 4H), 3,55-3,56 (м, 7H), 2,71 (ш.с, 2H), 2,51 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 405,2</p> <p>4. Методика 1</p>
34				<p>1. 13%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,66 (ш.с, 1H), 7,55 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,40 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,00 Гц, 1H), 6,83-6,84 (м, 2H), 6,65-6,66 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,64-3,65 (м, 2H), 3,11 (с, 6H), 2,74-2,75 (м, 2H).</p> <p>3. 379,2</p> <p>4. Методика 1</p>

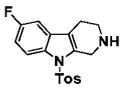
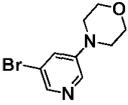
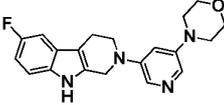
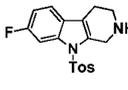
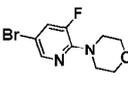
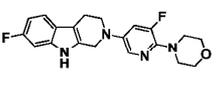
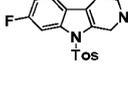
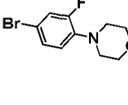
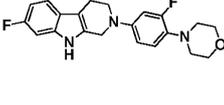
35				<p>1. 11%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 10,66 (ш.с, 1H), 7,45 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,40 Гц, 1H), 7,03-7,04 (м, 1H), 6,90 (д, J = 2,00 Гц, 1H), 6,66-6,67 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,57-3,58 (м, 2H), 3,10 (с, 6H), 2,77-2,78 (м, 2H).</p> <p>3. 379,2</p> <p>4. Методика 1</p>
36				<p>1. 29%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 10,64 (ш.с, 1H), 7,11-7,14 (м, 3H), 6,85-6,86 (м, 2H), 6,64-6,65 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54-3,56 (м, 2H), 3,08 (с, 6H), 2,74 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 363,3</p> <p>4. Методика 1</p>
37				<p>1. 25%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ = 10,85 (ш.с, 1H), 7,60 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,60 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,60 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,02-7,04 (м, 1H), 6,97 (д, J = 7,20 Гц, 1H), 6,90-6,92 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,67-3,68 (м, 6H), 3,51-3,52 (м, 4H), 2,79 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 391,2</p> <p>4. Методика 1</p>

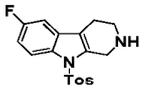
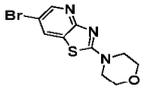
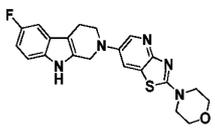
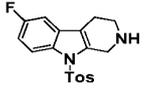
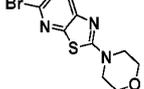
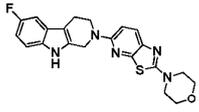
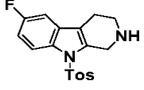
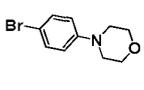
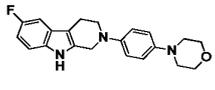
38				<p>1. 27%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,84 (ш.с, 1H), 7,49 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 7,31-7,41 (м, 3H), 7,02-7,10 (м, 2H), 6,94-6,98 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,72-3,74 (м, 4H), 3,60-3,62 (м, 2H), 3,47-3,49 (м, 4H), 2,80-2,82 (м, 2H).</p> <p>3. 391,2</p> <p>4. Методика 1</p>
39				<p>1. 18%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,18-7,24 (м, 2H), 6,87-6,94 (м, 2H), 6,64-6,69 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,12 (т, J = 5,20 Гц, 2H), 3,09 (с, 6H), 2,74 (с, 2H).</p> <p>3. 363,2</p> <p>4. Методика 1</p>
40				<p>1. 17%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (ш.с, 1H), 7,95 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,12-7,15 (м, 1H), 6,79-6,87 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,20 Гц, 4H), 3,49 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,28 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 2,73 (т, J = 5,20 Гц, 2H).</p> <p>3. 353,3</p> <p>4. Методика 1</p>

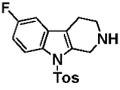
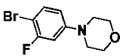
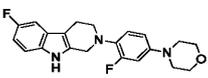
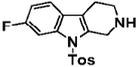
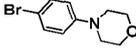
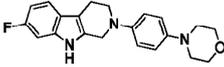
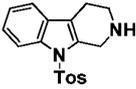
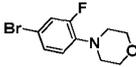
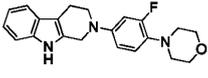
41				<p>1. Выход: 16%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95 (ш.с, 1H), 7,86 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 7,12-7,15 (м, 1H), 3,12 (д, J = 9,20 Гц, 1H), 6,83-6,88 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,83 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,72 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 2,97 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 2,72 (т, J = 5,20 Гц, 2H).</p> <p>3. 353,2</p> <p>4. Методика 1</p>
42				<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (ш.с, 1H), 7,55 (д, J = 8,40 Гц, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 2H), 6,83-6,88 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 3,65 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,11 (с, 6H), 2,76 (д, J = 5,20 Гц, 2H).</p> <p>3. 367,2</p> <p>4. Методика 1</p>
43				<p>1. 21%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,85 (ш.с, 1H), 7,86 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,29-7,31 (м, 3H), 7,00-7,01 (м, 1H), 6,93-6,95 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,83-3,84 (м, 2H), 3,71-3,73 (м, 4H), 2,96-2,97 (м, 4H), 2,74-2,76 (м, 2H).</p> <p>3. 335,2</p> <p>4. Методика 1</p>

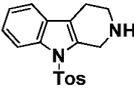
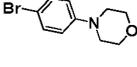
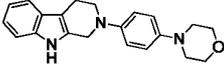
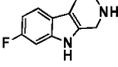
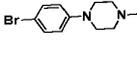
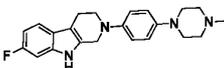
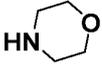
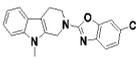
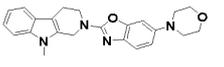
44				<p>1. 23%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,82 (ш.с, 1H), 7,96 (д, J = 2,84 Гц, 1H), 7,30-7,44 (м, 3H), 7,01-7,03 (м, 1H), 6,95-6,97 (м, 1H), 6,80 (д, J = 9,12 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,68-3,70 (м, 4H), 3,48-3,51 (м, 2H), 3,27-3,30 (м, 4H), 2,76-2,77 (м, 2H).</p> <p>3. 335,2</p> <p>4. Методика 1</p>
45				<p>1. 24%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,89 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,35-7,43 (м, 3H), 7,08-7,10 (м, 1H), 6,99-7,03 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,83-3,86 (м, 2H), 3,70-3,75 (м, 7H), 3,70-3,72 (м, 7H), 2,97-3,00 (м, 4H), 2,77-2,79 (м, 2H).</p> <p>3. 349,2</p> <p>4. Методика 2</p>
46				<p>1. 28%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,05 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,40-7,43 (м, 2H), 7,09-7,13 (м, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 6,82 (д, J = 9,20 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,70-3,72 (м, 7H), 3,48-3,51 (м, 2H), 3,29-3,34 (м, 4H), 2,79-2,80 (м, 2H).</p> <p>3. 349,2</p> <p>4. Методика 2</p>

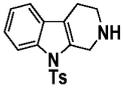
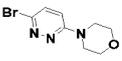
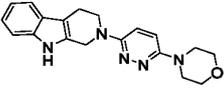
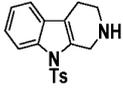
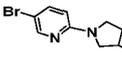
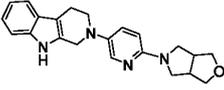
47				<p>1. 14%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,76 (с, 1H), 7,20-7,23 (м, 2H), 7,14-7,17 (м, 1H), 6,74-6,79 (м, 2H), 5,22 (д, J = 5,20 Гц, 1H), 4,84-4,87 (м, 1H), 3,78 (т, J = 9,20 Гц, 4H), 3,34-3,38 (м, 1H), 2,95 (т, J = 6,00 Гц, 4H), 2,32-2,49 (м, 3H), 2,02-2,07 (м, 1H), 1,79-1,86 (м, 1H).</p> <p>3. 379,2</p> <p>4. Методика 1</p>
48				<p>1. 13%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ = 10,96 (ш.с, 1H), 7,84 (д, J = 1,44 Гц, 1H), 7,45-7,45 (м, 1H), 7,28-7,30 (м, 1H), 7,14-7,15 (м, 1H), 6,84-6,84 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,71-3,72 (м, 4H), 3,58-3,60 (м, 2H), 3,15-3,16 (м, 4H), 2,75-2,76 (м, 2H).</p> <p>3. 371,2</p> <p>4. Методика 1</p>
49				<p>1. 28%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 8,34 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 6,95 – 6,71 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,90 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 3,51 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 2,76 (д, J = 5,9 Гц, 2H).</p> <p>3. 410,15</p> <p>4. Методика 3 и 5</p>

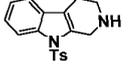
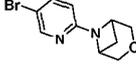
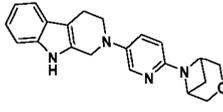
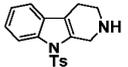
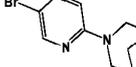
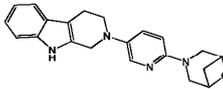
50				<p>1. 25%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,93 (ш.с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,29-7,30 (м, 1H), 7,17 (д, J = 9,60 Гц, 1H), 6,84-6,87 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,74-3,75 (м, 4H), 3,67-3,68 (м, 2H), 3,17-3,18 (м, 4H), 2,77 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 353,2</p> <p>4. Методика 1</p>
51				<p>1. 17%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,96 (ш.с, 1H), 7,84 (д, J = 1,52 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 2,44, 15,42 Гц, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,11 (дд, J = 2,28, 10,20 Гц, 1H), 6,79-6,80 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,71-3,72 (м, 4H), 3,58-3,59 (м, 2H), 3,15-3,16 (м, 4H), 2,75-2,77 (м, 2H).</p> <p>3. 371,2</p> <p>4. Методика 1</p>
52				<p>1. 29%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,94 (ш.с, 1H), 7,84 (д, J = 1,52 Гц, 1H), 7,44-7,45 (м, 1H), 7,35-7,37 (м, 1H), 7,08-7,10 (м, 1H), 6,78-6,80 (м, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,72-3,73 (м, 4H), 3,56-3,57 (м, 2H), 3,16-3,17 (м, 4H), 2,75-2,78 (м, 2H).</p> <p>3. 370,2</p> <p>4. Методика 1</p>

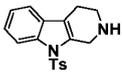
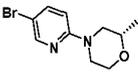
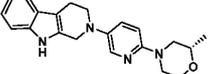
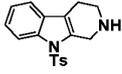
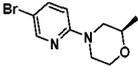
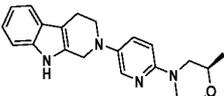
53				<p>1. 2%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,96 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 7,15 (тд, J = 9,0, 8,2, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (тд, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,74 (кв, J = 5,6, 5,1 Гц, 4H), 3,63 (кв, J = 5,6, 4,9 Гц, 2H), 3,59 – 3,50 (м, 4H), 2,79 (т, J = 5,6 Гц, 2H).</p> <p>3. 410,15</p> <p>4. Методика 3</p>
54				<p>1. 22%</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,91 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,72 (дд, J = 5,8, 3,9 Гц, 4H), 3,48 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 2,83 – 2,67 (м, 2H).</p> <p>3. 410,14</p> <p>4. Методика 3</p>
55				<p>1. 27%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,92 (ш.с, 1H), 7,28-7,29 (м, 1H), 7,14 (дд, J = 2,48, 9,86 Гц, 1H), 6,96-6,98 (м, 2H), 6,83-6,83 (м, 3H), 4,29 (с, 2H), 3,71-3,72 (м, 4H), 3,51 (т, J = 5,52 Гц, 2H), 2,94-2,97 (м, 4H), 2,73 (т, J = 5,28 Гц, 2H).</p> <p>3. 352,2</p> <p>4. Методика 1</p>

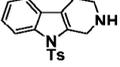
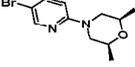
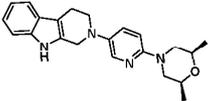
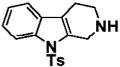
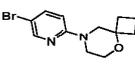
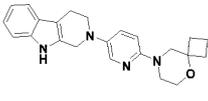
56				<p>1. 20%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,92 (ш.с, 1H), 7,30 (дд, J = 4,40, 8,80 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 2,40, 9,60 Гц, 1H), 6,97-6,99 (м, 1H), 6,81-6,82 (м, 2H), 6,68 (дд, J = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,71-3,72 (м, 4H), 3,34-3,35 (м, 2H), 3,03-3,04 (м, 4H), 2,71-2,72 (м, 2H).</p> <p>3. 370,2</p> <p>4. Методика 1</p>
57				<p>1. 33%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,92 (ш.с, 1H), 7,35-7,36 (м, 1H), 7,10 (дд, J = 2,16, 10,22 Гц, 1H), 6,92-6,96 (м, 2H), 6,87-6,89 (м, 2H), 6,79-6,79 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,71-3,73 (м, 4H), 3,49-3,50 (м, 2H), 3,08-3,09 (м, 4H), 2,74-2,75 (м, 2H).</p> <p>3. 352,3</p> <p>4. Методика 4</p>
58				<p>1. 16%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,82 (ш.с, 1H), 7,39 (д, J = 7,64 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 7,96 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 7,64 Гц, 1H), 6,89-6,93 (м, 3H), 6,78 (д, J = 8,72 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,72-3,73 (м, 4H), 3,58-3,59 (м, 2H), 2,89-2,90 (м, 4H), 2,77 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 352,3</p> <p>4. Методика 1</p>

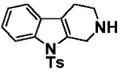
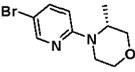
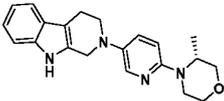
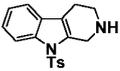
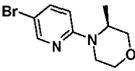
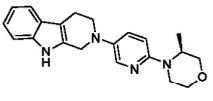
59				<p>1. 15%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,81 (ш.с, 1H), 7,39 (д, J = 7,68 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 7,92 Гц, 1H), 7,01-7,03 (м, 1H), 6,96-6,96 (м, 3H), 6,87-6,89 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,72-3,73 (м, 4H), 3,51-3,52 (м, 2H), 2,97-2,98 (м, 4H), 2,77 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 334,2</p> <p>4. Методика 1</p>
62				<p>1. 8%;</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,92 (ш.с, 1H), 7,34-7,36 (м, 1H), 7,10 (дд, J = 2,12, 10,16 Гц, 1H), 6,94-6,96 (м, 2H), 6,78-6,79 (м, 3H), 4,26 (с, 2H), 3,48-3,49 (м, 2H), 3,01 (ш.с, 4H), 2,75 (ш.с, 2H), 2,67 (ш.с, 2H), 2,33 (ш.с, 2H), 2,23 (с, 3H).</p> <p>3. 365,2</p> <p>4. Методика 4</p>
67				<p>1. 43,55%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,45 (т, J = 7,28 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 8,56 Гц, 1H), 7,12-7,13 (м, 2H), 7,02 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 6,81-6,82 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,95 (т, J = 5,56 Гц, 2H), 3,74-3,75 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 3,05-3,06 (м, 4H), 2,87 (т, J = 5,12 Гц, 2H).</p> <p>3. 389,2</p> <p>4. Методика 3</p>

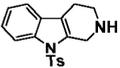
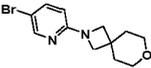
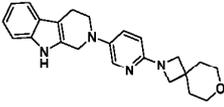
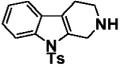
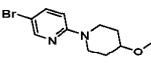
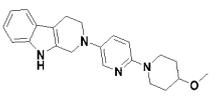
68				<p>1. 12,9%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,85 (ш.с, 1H), δ 7,38 (т, J = 6,00 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 10,00 Гц, 1H), 7,01-7,02 (м, 1H), 6,96 (т, J = 6,80 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,80 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,67-3,69 (м, 4H), 3,28-3,29 (м, 4H), 2,74-2,75 (м, 2H).</p> <p>3. 336,1</p> <p>4. Методика 2</p>
69				<p>1. 61%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,89 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,38-7,39 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,01-7,01 (м, 1H), 6,93-6,94 (м, 1H), 6,51 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,83-3,85 (м, 2H), 3,50-3,51 (м, 2H), 3,41-3,43 (м, 4H), 3,25-3,26 (м, 2H), 2,96-2,97 (м, 2H), 2,75-2,76 (м, 2H).</p> <p>3. 361,3</p> <p>4. Методика 3</p>

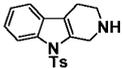
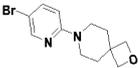
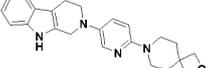
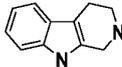
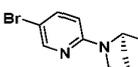
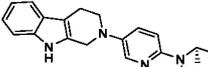
70				<p>1. 44%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10,83 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,39-7,41 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 7,60 Гц, 1H), 6,96 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,23 (д, J = 6,00 Гц, 2H), 4,18 (д, J = 10,40 Гц, 2H), 3,62 (д, J = 10,40 Гц, 2H), 3,49-3,50 (м, 2H), 2,77-2,78 (м, 2H), 2,61-2,63 (м, 1H), 1,78 (д, J = 8,00 Гц, 1H).</p> <p>3. 347,1</p> <p>4. Методика 3</p>
71				<p>1. 87%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10,83 (с, 1H), 7,97 (д, J = 2,44 Гц, 1H), 7,45-7,46 (м, 1H), 7,39 (д, J = 7,68 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 7,68 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 7,64 Гц, 1H), 6,95 (т, J = 7,00 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 9,12 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 6,28 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,64-3,67 (м, 2H), 3,46-3,49 (м, 4H), 3,08-3,09 (м, 1H), 2,77 (ш.с, 2H), 1,89 (д, J = 8,40 Гц, 1H).</p> <p>3. 347,3</p> <p>4. Методика 3</p>

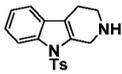
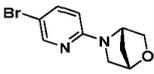
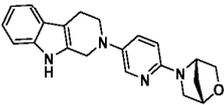
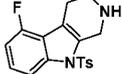
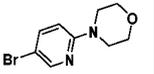
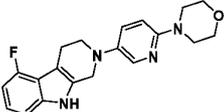
74				<p>1. 50,3%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,83 (с, 1H), 7,95 (д, $J = 2,64$ Гц, 1H), 7,37-7,39 (м, 2H), 7,31 (д, $J = 7,96$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J = 7,32$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J = 7,56$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 9,16$ Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,83-3,87 (м, 3H), 3,48-3,49 (м, 4H), 2,76 (ш.с, 2H), 2,30-2,33 (м, 2H), 1,14 (д, $J = 6,16$ Гц, 3H).</p> <p>3. 349,3</p> <p>4. Методика 3</p>
75				<p>1. 52%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,83 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,30-7,32 (м, 3H), 6,94-6,95 (м, 2H), 6,81 (д, $J = 8,00$ Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,83-3,86 (м, 3H), 3,50-3,55 (м, 4H), 2,66-2,76 (м, 3H), 2,34 (ш.с, 1H), 1,14 (д, $J = 4,00$ Гц, 3H).</p> <p>3. 349,3</p> <p>4. Методика 3</p>

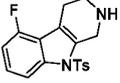
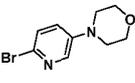
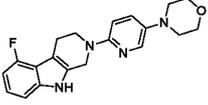
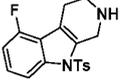
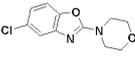
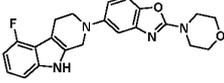
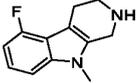
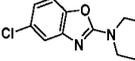
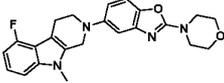
76				<p>1. 38%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,83 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 7,60 Гц, 1H), 6,95 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 9,20 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,96 (д, J = 11,60 Гц, 2H), 3,60-3,61 (м, 2H), 3,49 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 2,77 (ш.с, 2H), 2,27 (т, J = 10,80 Гц, 2H), 1,14 (д, J = 6,00 Гц, 6H).</p> <p>3. 363,4</p> <p>4. Методика 3</p>
77				<p>1. 55%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,83 (с, 1H), 7,96 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 6,98-7,01 (м, 2H), 6,97 (д, J = 6,80 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,60-3,61 (м, 2H), 3,50 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,22-3,23 (м, 2H), 2,77 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 1,93-1,93 (м, 4H), 1,68-1,69 (м, 2H).</p> <p>3. 375,2</p> <p>4. Методика 3</p>

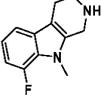
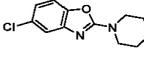
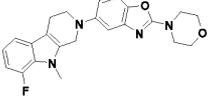
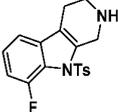
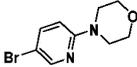
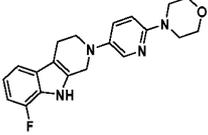
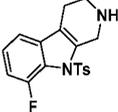
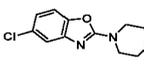
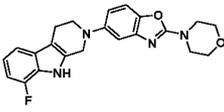
78				<p>1. 54%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,83 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 2,44$ Гц, 1H), 7,30-7,32 (м, 3H), 6,93-6,95 (м, 2H), 6,73 (д, $J = 9,12$ Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,09-4,10 (м, 1H), 3,88-3,89 (м, 1H), 3,62-3,64 (м, 3H), 3,45-3,47 (м, 3H), 2,98-3,00 (м, 1H), 2,95-2,97 (м, 2H), 1,04 (д, $J = 6,52$ Гц, 3H).</p> <p>3. 349,3</p> <p>4. Методика 3</p>
79				<p>1. 65%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,81 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 2,80$ Гц, 1H), 7,37-7,39 (м, 2H), 7,30 (д, $J = 8,00$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J = 7,20$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J = 7,20$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 8,80$ Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,16-4,17 (м, 1H), 3,88-3,89 (м, 1H), 3,61-3,63 (м, 3H), 3,48-3,49 (м, 3H), 2,94-2,96 (м, 1H), 2,76 (ш.с, 2H), 1,03 (д, $J = 6,40$ Гц, 3H).</p> <p>3. 349,3</p> <p>4. Методика 3</p>

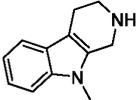
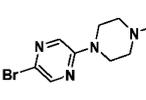
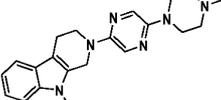
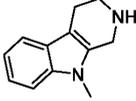
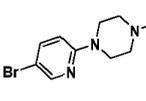
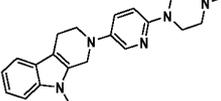
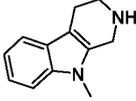
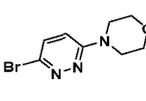
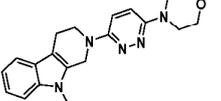
80				<p>1. 57%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,81 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,38-7,39 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,01-7,01 (м, 1H), 6,96 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,63 (ш.с, 4H), 3,53-3,54 (м, 4H), 3,45 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 5,20 Гц, 2H), 1,71 (т, J = 5,20 Гц, 4H).</p> <p>3. 375,2</p> <p>4. Методика 3</p>
82				<p>1. 71%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,82 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,96 Гц, 1H), 7,38-7,38 (м, 2H), 7,31 (д, J = 7,96 Гц, 1H), 7,01-7,02 (м, 1H), 6,93-6,94 (м, 1H), 6,81 (д, J = 9,12 Гц, 1H), 4,28 (д, J = Гц, 2H), 3,79-3,80 (м, 2H), 3,48 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,32-3,33 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,97-2,99 (м, 2H), 2,75-2,76 (м, 2H), 1,86-1,87 (м, 2H), 1,39-1,40 (м, 2H).</p> <p>3. 363,3</p> <p>4. Методика 3</p>

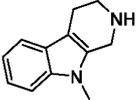
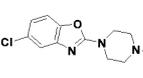
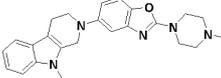
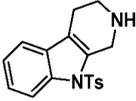
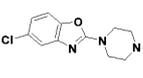
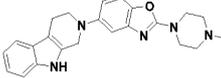
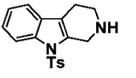
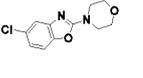
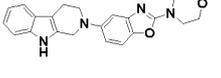
83				<p>1. 65%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10,82 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,76 Гц, 1H), 7,37-7,38 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,04 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 7,84 Гц, 1H), 6,95 (т, J = 7,16 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 9,12 Гц, 1H), 4,33 (с, 4H), 4,28 (с, 2H), 3,47 (т, J = 5,40 Гц, 2H), 3,30-3,32 (м, 4H), 2,76 (т, J = 5,04 Гц, 2H), 1,80 (т, J = 5,32 Гц, 4H).</p> <p>3. 375,2</p> <p>4. Методика 3</p>
85				<p>1. 69%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10,82 (с, 1H), 7,90 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,38-7,39 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 8,00 Гц, 1H), 6,95 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 9,20 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,74 (д, J = 7,20 Гц, 1H), 3,62 (д, J = 7,20 Гц, 1H), 3,43-3,45 (м, 3H), 3,16 (д, J = 10,00 Гц, 1H), 2,76 (ш.с, 2H), 1,88 (д, J = 9,60 Гц, 1H), 1,81 (д, J = 9,60 Гц, 1H).</p> <p>3. 347,3</p> <p>4. Методика 3</p>

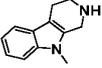
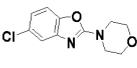
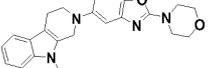
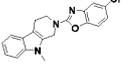
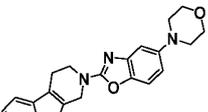
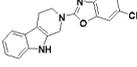
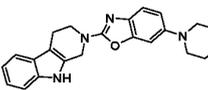
86				<p>1. 38%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): 400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆: δ 10,83 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,84 Гц, 1H), 7,40-7,41 (м, 2H), 7,31 (д, J = 7,96 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 7,92 Гц, 1H), 6,95 (т, J = 7,44 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 8,96 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,74 (д, J = 7,08 Гц, 1H), 3,62 (д, J = 7,20 Гц, 1H), 3,41-3,43 (м, 3H), 3,15-3,17 (м, 1H), 2,77 (т, J = 5,24 Гц, 2H), 1,88 (д, J = 9,44 Гц, 1H), 1,81 (д, J = 9,60 Гц, 1H).</p> <p>3. 347,3</p> <p>4. Методика 3</p>
87				<p>1. 71%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,18 (с, 1H), 7,99 (д, J = 2,92 Гц, 1H), 7,43-7,43 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,08 Гц, 1H), 6,96-6,97 (м, 1H), 6,81 (д, J = 9,08 Гц, 1H), 6,70-6,72 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,69-3,70 (м, 4H), 3,53 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,28-3,30 (м, 4H), 2,87 (т, J = 5,12 Гц, 2H).</p> <p>3. 353,2</p> <p>4. Методика 3</p>

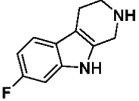
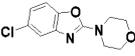
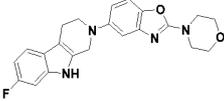
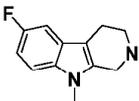
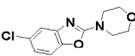
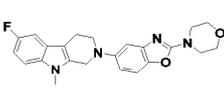
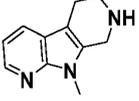
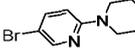
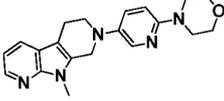
88				<p>1. 19%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,15 (с, 1H), 7,88 (д, J = 2,92 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 3,04, 9,12 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,08 Гц, 1H), 6,91-6,93 (м, 2H), 6,69-6,71 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,88 (т, J = 5,64 Гц, 2H), 3,71-3,73 (м, 4H), 2,96-2,97 (м, 4H), 2,85 (т, J = 5,44 Гц, 2H).</p> <p>3. 353,3</p> <p>4. Методика 5</p>
89				<p>1. 45%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,17 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,68 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,04 Гц, 1H), 6,97-6,98 (м, 2H), 6,70-6,72 (м, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,70-3,71 (м, 4H), 3,55-3,56 (м, 6H), 2,87-2,89 (м, 2H).</p> <p>3. 393,2</p> <p>4. Методика 2</p>
90				<p>1. 49%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,24-7,26 (м, 2H), 7,01-7,02 (м, 2H), 6,75-6,76 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,65-3,70 (м, 9H), 3,54-3,55 (м, 4H), 2,90 (с, 2H).</p> <p>3. 407,1</p> <p>4. Методика 2</p>

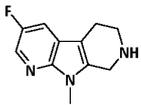
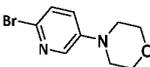
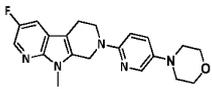
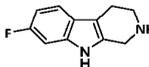
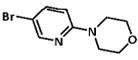
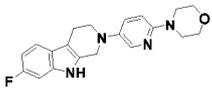
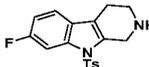
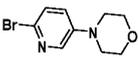
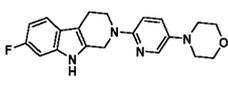
91				<p>1. 66%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,23-7,25 (м, 2H), 7,11-7,12 (м, 1H), 6,84-6,85 (м, 3H), 4,41 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,71-3,72 (м, 4H), 3,56-3,57 (м, 6H), 2,79 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 407,3</p> <p>4. Методика 2</p>
92				<p>1. 76,1%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,33 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 3,20$ Гц, 1H), 7,42-7,43 (м, 1H), 7,22 (д, $J = 7,60$ Гц, 1H), 6,87-6,88 (м, 3H), 4,31 (с, 2H), 3,70-3,71 (м, 4H), 3,45-3,47 (м, 2H), 3,28-3,30 (м, 4H), 2,68-2,76 (м, 2H).</p> <p>3. 353,1</p> <p>4. Методика 3</p>
93				<p>1. 50,0%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,32 (с, 1H), 7,28 (д, $J = 8,72$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 7,60$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 2,40$ Гц, 1H), 6,87-6,87 (м, 2H), 6,75 (дд, $J = 2,44, 8,74$ Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,70-3,71 (м, 4H), 3,55-3,56 (м, 6H), 2,78 (т, $J = 5,44$ Гц, 2H).</p> <p>3. 393,1</p> <p>4. Методика 3</p>

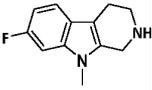
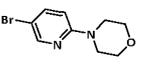
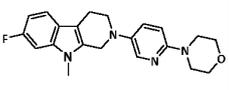
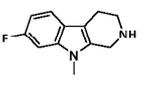
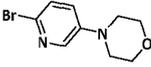
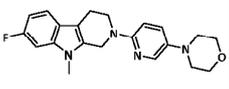
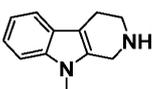
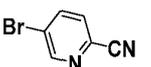
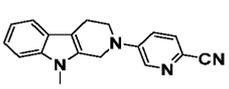
94				<p>1. 17,6%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,41 (т, J = 6,80 Гц, 2H), 7,10 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,83 (ш.с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,33 (ш.с, 4H), 2,77 (ш.с, 2H), 2,41 (ш.с, 4H), 2,19 (с, 3H).</p> <p>4. Методика 5</p>
95				<p>1. 13,4%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,03 (с, 1H), 7,44 (т, J = 7,60 Гц, 3H), 6,98-7,00 (м, 2H), 6,81 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,47 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,29 (ш.с, 4H), 2,73 (ш.с, 2H), 2,37-2,38 (м, 4H), 2,16 (с, 3H).</p> <p>3. 362,2</p> <p>4. Методика 5</p>
96				<p>1. 31,8%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,49 (д, J = 10,00 Гц, 3H), 7,40-7,41 (м, 1H), 7,30 (д, J = 10,00 Гц, 1H), 7,11 (т, J = 7,60 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,85 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,71-3,72 (м, 7H), 3,33-3,35 (м, 3H), 2,29-2,33 (м, 2H).</p> <p>3. 350,2</p> <p>4. Методика 5</p>

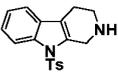
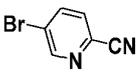
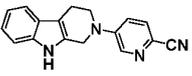
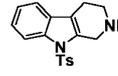
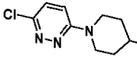
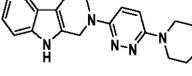
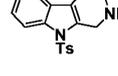
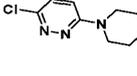
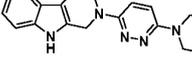
97				<p>1. 50,3%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,41 (т, J = 7,60 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 8,68 Гц, 1H), 7,08-7,10 (м, 2H), 7,00 (т, J = 7,12 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,68 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,57 (ш.с, 6H), 2,80 (с, 2H), 2,40-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).</p> <p>3. 402,3</p> <p>4. Методика 3</p>
98				<p>1. 25,7%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,83 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,60 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 6,94-6,95 (м, 3H), 6,72-6,73 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,56-3,57 (м, 6H), 2,78 (с, 2H), 2,40-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).</p> <p>3. 388,2</p> <p>4. Методика 3</p>
99				<p>1. 21%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,84 (ш.с, 1H), 7,39 (д, J = 7,68 Гц, 1H), 7,27-7,29 (м, 2H), 6,94-6,96 (м, 3H), 6,77 (д, J = 7,96 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,70-3,71 (м, 4H), 3,55-3,56 (м, 6H), 2,79 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 375,2</p> <p>4. Методика 2</p>

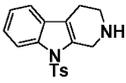
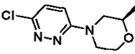
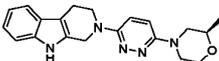
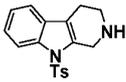
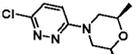
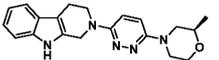
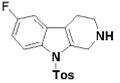
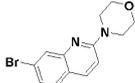
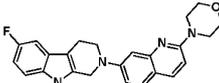
100				<p>1. 30,5%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,42 (т, J = 7,32 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,72 Гц, 1H), 7,09-7,10 (м, 1H), 7,00 (т, J = 7,28 Гц, 1H), 6,82-6,82 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,71-3,73 (м, 7H), 3,55-3,56 (м, 6H), 2,81 (с, 2H).</p> <p>3. 389,2</p> <p>4. Методика 4</p>
101				<p>1. 25,3%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,44-7,45 (м, 2H), 7,29-7,29 (м, 1H), 7,14 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 7,01-7,03 (м, 1H), 6,94-6,94 (м, 1H), 6,65-6,65 (м, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,97 (т, J = 5,40 Гц, 2H), 3,71-3,72 (м, 7H), 3,05-3,06 (м, 4H), 2,88 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 389,3</p> <p>4. Методика 4</p>
102				<p>1. 46,7%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,96 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,76 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,04 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,52 Гц, 1H), 7,12-7,13 (м, 1H), 7,06 (т, J = 7,84 Гц, 1H), 6,98 (т, J = 7,16 Гц, 1H), 6,79-6,80 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,95 (т, J = 5,60 Гц, 2H), 3,73-3,74 (м, 4H), 3,04-3,05 (м, 4H), 2,86-2,87 (м, 2H).</p> <p>3. 375,2</p> <p>4. Методика 4</p>

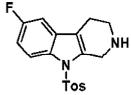
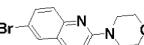
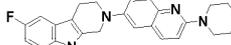
103				<p>1. 33,4% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,94 (с, 1H), 7,35-7,36 (м, 1H), 7,27 (д, J = 8,68 Гц, 1H), 7,09-7,10 (м, 1H), 7,00 (д, J = 2,24 Гц, 1H), 6,79-6,79 (м, 1H), 6,73-6,74 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,70-3,71 (м, 4H), 3,54-3,55 (м, 6H), 2,77 (т, J = 5,08 Гц, 2H). 3. 393,3 4. Методика 4</p>
104				<p>1. 7%; 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,38-7,42 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,09 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 6,80-6,87 (м, 2H), 4,40 (ш.с, 2H), 3,70-3,73 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 6H), 2,75-2,79 (м, 2H). 3. 407,2 4 Методика 2</p>
105				<p>1. 11%; 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,12 (д, J = 3,20 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,80 Гц, 1H), 7,24-7,24 (м, 1H), 7,09 (д, J = 6,80 Гц, 1H), 6,87-6,88 (м, 1H), 6,76 (д, J = 9,20 Гц, 1H), 3,67-3,69 (м, 9H), 3,30-3,31 (м, 4H), 2,85-2,86 (м, 2H), 1,87 (ш.с, 2H). 3. 350,2 4. Методика 2</p>

107				<p>1. 23%;</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,16 (д, $J = 1,12$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 2,12$ Гц, 1H), 7,28-7,28 (м, 1H), 7,16-7,16 (м, 1H), 6,66 (д, $J = 8,96$ Гц, 1H), 3,93 (ш.с, 2H), 3,71-3,72 (м, 7H), 3,01-3,02 (м, 4H), 2,89-2,90 (м, 2H), 2,08 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 368,2</p> <p>4. Методика 2</p>
108				<p>1. 28%;</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,94 (ш.с, 1H), 7,96 (д, $J = 3,00$ Гц, 1H), 7,42-7,43 (м, 1H), 7,35-7,37 (м, 1H), 7,09-7,09 (м, 1H), 6,79-6,79 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,69-3,70 (м, 4H), 3,49 (ш.с, 2H), 3,28-3,29 (м, 4H), 2,75 (ш.с, 1H).</p> <p>3. 353,2</p> <p>4. Методика 2</p>
109				<p>1. 29%;</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,99 (ш.с, 1H), 7,86 (д, $J = 2,80$ Гц, 1H), 7,33-7,34 (м, 2H), 7,08-7,08 (м, 1H), 6,94 (д, $J = 9,08$ Гц, 1H), 6,78-6,78 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,81-3,82 (м, 2H), 3,71-3,73 (м, 4H), 2,96-2,97 (м, 4H), 2,74 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 353,2</p>

110				<p>1,26%;</p> <p>2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,04 (ш.с, 1H), 7,48-7,49 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H), 7,30 (д, $J = 10,40$ Гц, 1H), 6,81-6,83 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,67-3,70 (м, 7H), 3,47-3,48 (м, 2H), 3,30-3,31 (м, 4H), 2,77 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 367,2</p> <p>4. Методика 2</p>
111				<p>1. 25%;</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,88 (д, $J = 2,88$ Гц, 1H), 7,35-7,35 (м, 2H), 7,28-7,29 (м, 1H), 7,01 (д, $J = 9,20$ Гц, 1H), 6,81-6,82 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,81-3,83 (м, 2H), 3,72-3,73 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 2,97-2,98 (м, 4H), 2,76 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 367,2</p> <p>4. Методика 2</p>
112				<p>1. 16%</p> <p>2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,63 (д, $J = 2,64$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 8,80$ Гц, 1H), 7,57-7,58 (м, 1H), 7,41-7,43 (м, 2H), 7,13 (т, $J = 7,56$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J = 7,28$ Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,87 (т, $J = 5,48$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,85 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 289,2</p> <p>4. Методика 2</p>

113				<p>1. 12% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,91 (ш.с, 1H), 8,54 (д, J = 2,56 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,84 Гц, 1H), 7,33-7,35 (м, 3H), 6,96-6,97 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,89 (т, J = 5,40 Гц, 2H), 2,85 (ш.с, 2H). 3. 275,1 4. Методика 2</p>
117				<p>1. 20% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,90 (с, 1H), 7,38-7,39 (м, 2H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,01-7,01 (м, 1H), 6,93-6,93 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,78-3,80 (м, 4H), 3,36-3,37 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,03-3,04 (м, 2H), 2,75-2,77 (м, 2H), 1,88-1,88 (м, 2H), 1,43-1,44 (м, 2H). 3. 364,3 4. Методика 2</p>
118				<p>1. 47% 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,90 (с, 1H), 7,37-7,39 (м, 2H), 7,27-7,29 (м, 2H), 7,03-7,03 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,83-3,84 (м, 5H), 3,58-3,58 (м, 2H), 2,72-2,73 (м, 3H), 2,44-2,46 (м, 1H), 1,15-1,16 (м, 3H). 3. 350,1 4. Методика 2</p>

119				<p>1. 11%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,89 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 9,60$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 7,60$ Гц, 1H), 7,27-7,29 (м, 2H), 7,01-7,01 (м, 1H), 6,93-6,93 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,88-3,89 (м, 5H), 3,58-3,58 (м, 2H), 2,75-2,76 (м, 3H), 2,43-2,44 (м, 1H), 1,15 (д, $J = 6,40$ Гц, 3H).</p> <p>3. 350,2</p> <p>4. Методика 2</p>
120				<p>1. 30%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,90 (с, 1H), 7,37-7,39 (м, 2H), 7,27-7,30 (м, 2H), 6,95-6,95 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,95-3,97 (м, 2H), 3,81-3,83 (м, 2H), 3,62-3,63 (м, 2H), 2,77-2,78 (м, 2H), 2,33-2,35 (м, 2H), 1,14 (д, $J = 6,00$ Гц, 6H).</p> <p>3. 364,3</p> <p>4. Методика 2</p>
121				<p>1. 38%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,95 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,98 – 6,77 (м, 3H), 4,54 (с, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,72 (т, 4H), 3,60 (т, 4H), 2,79 (т, 2H).</p> <p>3. 403,21</p> <p>4. Методика 3</p>

122				<ol style="list-style-type: none"> 1. 25% 2. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,96 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,31 (дд, 1H), 7,25 – 7,03 (м, 3H), 6,87 (т, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,70 (м, 6H), 3,56 (м, 4H), 2,89 – 2,68 (м, 2H). 3. 403,19 4. Методика 3
------------	---	---	--	--

Пример 123.



Стадия А.

К раствору примера 44 в ТГФ (15,0 мл) медленно добавляли гидрид натрия (60%) (0,0412 г, 1,79 ммоль) при 0°C, затем его перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Медленно добавляли этилйодид (0,305 г, 0,00179 моль) в 15,0 мл ТГФ при 0°C, затем перемешивали в течение 2 ч при 25°C. За реакционной смесью следили под контролем ЖХМС, реакционную смесь разбавляли водой (50,0 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворители при пониженном давлении. Нечистый продукт очищали на колонке HP-Sil (biotage), используя градиент этилацетата/петролейного эфира (50/50), с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,05 (д, $J=2,88$ Гц, 1H), 7,49-7,50 (м, 1H), 7,42 (д, $J=8,20$ Гц, 2H), 7,08-7,08 (м, 1H), 6,97-6,97 (м, 1H), 6,81 (д, $J=9,08$ Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,18 (кв, $J=7,08$ Гц, 2H), 3,69-3,70 (м, 4H), 3,50 (т, $J=5,60$ Гц, 2H), 3,29-3,30 (м, 4H), 2,78 (т, $J=5,52$ Гц, 2H), 1,26 (т, $J=7,12$ Гц, 3H). МС: 363,2 (M+H) $^+$.

НCl соль соединений по изобретению.

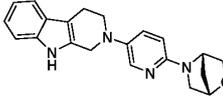
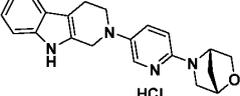
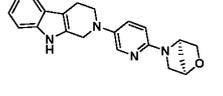
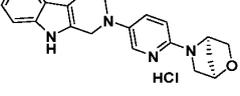
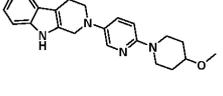
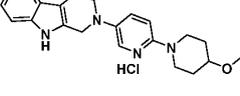
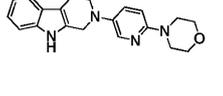
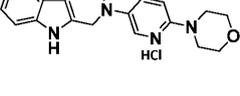
Общая методика.

К раствору соединения примера (0,1 г) в сухом ДХМ (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 1.М НCl в эфире (5 экв.) или 4М НCl в диоксане (5 экв.) и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растирали с диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта, указанного в табл. 2.

Примеры.

Следуя методике получения гидрохлоридной соли, описанной в общей методике выше, получали следующие соединения.

109 HCl			<p>1. 85%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (ш.с, 1H), 7,91-7,93 (м, 1H), 7,40-7,42 (м, 1H), 7,36-7,37 (м, 1H), 7,03-7,05 (м, 1H), 6,77-6,79 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,65-3,67 (м, 4H), 3,57 (ш.с, 2H), 3,25-3,27 (м, 4H), 2,85 (ш.с, 1H).</p> <p>3. 353,1</p>
110 HCl			<p>1. 82%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): 400 МГц, ДМСО-d_6: δ 8,20 (д, J = 7,88 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,38-7,41 (м, 3H), 6,83-6,84 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,69-3,73 (м, 7H), 3,56-3,59 (м, 6H), 2,82 (с, 2H).</p> <p>3. 367,2</p>
111 HCl			<p>1. 79%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,08 (д, J = 8,72 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 9,64 Гц, 1H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,31-7,32 (м, 1H), 6,85-6,86 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,02 (т, J = 5,16 Гц, 2H), 3,70 (ш.с, 7H), 3,11 (ш.с, 4H), 2,87 (с, 2H).</p> <p>3. 367,2</p>
80 HCl			<p>1. 74%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,91 (с, 1H), 8,14-8,15 (м, 1H), 7,40 (д, J = 7,72 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,96 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 7,60 Гц, 2H), 6,90-6,92 (м, 2H), 4,37 (ш.с, 2H), 3,97 (ш.с, 3H), 3,53-3,54 (м, 7H), 2,79 (с, 2H), 1,77-1,78 (м, 4H).</p> <p>3. 375,2</p>
69 HCl			<p>1. 87%</p> <p>2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,93 (с, 1H), 8,17-8,18 (м, 1H), 7,33-7,35 (м, 3H), 7,11-7,13 (м, 1H), 6,99-7,03 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,73-3,75 (м, 4H), 3,59-3,61 (м, 4H), 3,48-3,49 (м, 2H), 3,12-3,13 (м, 2H), 2,80 (с, 2H).</p> <p>3. 361,3</p>

86 HCl			1,89% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,93 (с, 1H), 8,16-8,17 (м, 1H), 7,41 (д, J = 7,68 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,72 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 9,84 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 7,96 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 7,44 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,74-3,76 (м, 2H), 3,59-3,60 (м, 3H), 3,39-3,41 (м, 1H), 2,81 (с, 2H), 1,98 (с, 2H). 3. 347,1
85 HCl			1,78% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,92 (с, 1H), 8,16-8,17 (м, 1H), 7,41 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 9,60 Гц, 1H), 7,03-7,04 (м, 1H), 6,95-6,95 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,75-3,77 (м, 2H), 3,59-3,60 (м, 3H), 3,39-3,41 (м, 1H), 2,81-2,82 (м, 2H), 1,99 (с, 2H). 3. 347,1
82 HCl			1,78% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,92 (с, 1H), 8,16-8,17 (м, 1H), 7,41 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 9,60 Гц, 1H), 7,03-7,04 (м, 1H), 6,95-6,95 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,75-3,77 (м, 2H), 3,59-3,60 (м, 3H), 3,39-3,41 (м, 1H), 2,81-2,82 (м, 2H), 1,99 (с, 2H). 3. 347,1
44 HCl			1. 88% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,98 (с, 1H), 8,18-8,19 (м, 1H), 7,34-7,35 (м, 4H), 6,96-6,98 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,61-3,62 (м, 10H), 2,84 (с, 2H). 3. 335,3

46 HCl			1,85% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,24-8,24 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,39-7,41 (м, 3H), 7,12 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 7,01 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,62-3,64 (м, 13H), 2,85 (ш.с, 2H). 3. 349,3
45 HCl			1. 78% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,07 (ш.с, 1H), 7,61-7,63 (м, 1H), 7,43-7,45 (м, 3H), 7,15 (т, J = 7,76 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 7,00 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,02-4,03 (м, 2H), 3,71-3,72 (м, 7H), 3,11-3,12 (м, 4H), 2,89-2,90 (м, 2H). 3. 349,2
83 HCl			1,88% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,91 (с, 1H), 8,16 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,33-7,35 (м, 4H), 7,05 (т, J = 7,04 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 7,08 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,72 (ш.с, 2H), 3,63 (с, 6H), 3,40 (ш.с, 2H), 2,81 (ш.с, 2H), 1,56-1,58 (м, 4H). 3. 375,2
79 HCl			1. 81% 2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,94 (с, 1H), 8,16 (д, J = 9,04 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,72 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,06 (т, J = 7,24 Гц, 1H), 6,98 (т, J = 7,56 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,97-4,00 (м, 1H), 3,66-3,67 (м, 4H), 3,32-3,38 (м, 4H), 2,84 (с, 2H), 1,19-1,21 (м, 3H). 3. 349,3

76 HCl			<p>1. 69%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,92 (с, 1H), 8,15 (д, J = 7,68 Гц, 1H), 7,52 (ш.с, 1H), 7,41 (д, J = 7,56 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 7,96 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 7,68 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 7,16 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,08-4,11 (м, 2H), 3,66 (ш.с, 4H), 2,83 (ш.с, 2H), 2,65-2,67 (м, 2H), 1,16 (д, J = 6,16 Гц, 6H).</p> <p>3. 363,2</p>
75 HCl			<p>1. 85%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,90 (с, 1H), 8,09 (ш.с, 1H), 7,59 (ш.с, 1H), 7,41 (д, J = 7,60 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,06 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 6,98 (т, J = 7,60 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,04-4,07 (м, 1H), 3,94-3,96 (м, 2H), 3,88-3,91 (м, 4H), 3,03-3,05 (м, 1H), 2,68-2,73 (м, 3H), 1,16 (д, J = 6,00 Гц, 3H).</p> <p>3. 349,2</p>
74 HCl			<p>1. 79%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,90 (с, 1H), 8,10 (ш.с, 1H), 7,53 (ш.с, 1H), 7,41 (д, J = 7,60 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,06 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 6,98 (т, J = 8,00 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,94-3,96 (м, 3H), 3,38-3,40 (м, 4H), 2,68-2,68 (м, 4H), 1,16 (д, J = 6,40 Гц, 3H).</p> <p>3. 349,3</p>
71 HCl			<p>1. 82%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,93 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,41-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 6,80 Гц, 1H), 6,98 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 4,44-4,47 (м, 2H), 4,00-4,10 (м, 4H), 3,65-3,66 (м, 4H), 2,83 (ш.с, 2H), 2,03-2,04 (м, 2H).</p> <p>3. 347,1</p>
105 HCl			<p>1. 71%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 400 МГц, ДМСО-d₆: δ 8,23 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,35 (д, J = 10,80 Гц, 3H), 7,01-7,02 (м, 1H), 3,59-3,68 (м, 13H), 2,91 (ш.с, 2H), 1,91 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 350,1</p>
107 HCl			<p>1. 82%</p> <p>2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,24 (с, 1H), 8,00 (д, J = 9,20 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (т, J = 7,60 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 9,60 Гц, 1H), 3,91-3,98 (м, 2H), 3,74-3,76 (м, 7H), 3,16 (с, 4H), 2,96-2,97 (м, 2H), 2,06 (ш.с, 2H).</p> <p>3. 368,3</p>

Описание биологического анализа

Анализ дезагрегации полноразмерного тау-белка (flTau) с использованием тιοфлавина Т (ThT).

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

Анализ дезагрегации Тау K18 посредством ThT.

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

Измеряли следующие примеры соединений.

Примеры	EC ₅₀ дезагрегации Тау K18 (мкМ)	flTau EC ₅₀ дезагрегации (мкМ)
1		+++
2		+++
6		+++
7		+++
8		+++
9		+++
11		+++
12		+++
13		+++

14		+++
15		+++
16		+++
17		+++
18		+++
19		+++
20	+++	
21	+++	
22	+++	
23	+++	
24	+++	
25	+++	
26	+++	
27	+++	
28	+++	
29	+++	
30	+++	
31	+++	
32	+++	
33	++	
34	+++	
35	+++	
36	+++	
37	++	
38	+++	
39	+++	
40	+++	
41	+++	
42	+++	
43	+++	
44	+++	
45	+++	

46	+++	
47	++	
48	+++	
49	+++	
50	++	
51	++	
52	+++	
53	+++	
54	+++	
55	+++	
56	+++	
57	+++	
58	+++	
59	+++	
62	++	
67	+++	
68	+++	
70	+++	
76	+++	
77	+++	
78	+++	
86	+++	
87	+++	
88	+++	
89	+++	
90	+++	
91	+++	
92	+++	
93	+++	
94	++	
95	+	
96	+++	

97	++	
98	+	
99	+++	
100	+++	
101	+++	
102	+++	
103	+++	
104		+++
112	+++	
113	+++	
117	+++	
118	+++	
119	+++	
120	+++	
121	++	
122	+++	
80 HCl	++	
69 HCl	+++	
86 HCl	+++	
85 HCl	++	
82 HCl	+++	
107 HCl	+	
123 HCl	+++	
108 HCl	+++	
109 HCl	+++	
110 HCl	+++	
111 HCl	+++	
44 HCl	+++	
46 HCl	++	
45 HCl	+++	
83 HCl	+	
79 HCl	++	
76 HCl	+++	
75 HCl	+++	
74 HCl	+++	
71 HCl	++	
105 HCl	+	

Условные обозначения: +++ EC₅₀ < 10 мкМ;

++ EC₅₀ 10<x<25 мкМ;

+ EC₅₀ 25<x<50 мкМ.

Уменьшение внутриклеточной агрегации тау-белка.

Клеточную линию человеческой нейробластомы со сверхэкспрессией полноразмерной формы человеческого тау-белка, несущую мутацию P301L, культивировали в полной среде [DMEM-F12 4,5 г/л Glu-

tamax (Invitrogen), 15% FBS (Biochrom), 1% пеницилина/стрептомицина (Invitrogen) с добавлением 2,5 мкг/мл селективного антибиотика G418 (Sigma-Aldrich)]. За день до эксперимента 5×10^5 клеток/лунку высевали в 6-луночный планшет в 3 мл полной среды. На следующий день клетки инкубировали с ДМСО или соединением по данному изобретению при 5 мкМ в течение дополнительных 24 ч при 37°C. После инкубации клетки трипсинизировали, повторно суспендировали в 100 мкл буфера для гомогенизации [25 мМ трис-HCl, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 1 мМ EGTA-содержащих ингибиторов фосфатазы (30 мМ NaF, 0,2 мМ Na_3VO_4 , 1 нМ оокадиковой кислоты, 1 мМ PMSF, 5 мМ $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) и смесь ингибиторов протеаз (Complete™, Roche)], а затем физически лизировали с использованием трех быстрых циклов замораживания и оттаивания. Затем образцы напрямую испытывали в анализе AlphaLISA.

Методом AlphaLISA количественно оценивали фосфорилированный, агрегированный и общий тау-белок с использованием следующих пар антител:

HT7-акцепторные гранулы + биотин(BT)-tau13-донорные гранулы: суммарный тау-белок,

HT7-акцепторные гранулы + биотин(BT)-HT7-донорные гранулы: агрегированный тау-белок человека,

Tau13 (Abcam) биотинилировали с использованием набора для биотинилирования твердой фазы EZ-Link® NHS-PEO (Thermo Scientific), причем HT7-биотин приобретали у коммерческого поставщика (Thermo Scientific).

Для каждой пары антител оптимизировали концентрацию акцепторных гранул и биотинилированных антител. Все образцы сначала испытывали в сериях разведений в PBS для того, чтобы определить линейный диапазон и оптимальное разбавление для каждого образца и анализа. Для окончательного протокола в 384-луночный белый OptiPlate (PerkinElmer) добавляли следующие реагенты:

5 мкл испытуемого разведенного образца.

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

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

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

После инкубации этой смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, в темноте добавляли 25 мкл гранул донора стрептавидина (Perkin Elmer) в концентрации 25 мкг/мл. Планшеты анализировали через 30 мин инкубации с использованием инструмента EnSpire Alpha и рабочей станции EnSpire версии 3.00. Данные для агрегированного тау-белка нормализовывали к общему тау-белку, а затем выражали в процентах от клеток, обработанных ДМСО.

Измеряли следующие примеры соединений.

Пример	% снижения внутриклеточной агрегации тау-белка
12	+
21	+
38	+
43	++
44	+++
45	++
46	++

Условные обозначения: +++%>50;

++% 50<x<25;

+% 25<x<10.

Уменьшение внутриклеточного неправильного сворачивания тау-белка посредством иммуноцитохимии.

Клеточную линию человеческой нейробластомы со сверхэкспрессией полноразмерной формы человеческого тау-белка, несущую мутацию P301L, культивировали в полной среде [DMEM-F12 4,5 г/л Glutamax (Invitrogen), 15% FBS (Biochrom), 1% пеницилина/стрептомицина (Invitrogen) с добавлением 2,5 мкг/мл селективного антибиотика G418 (Sigma-Aldrich)].

Чтобы вызвать накопление внутриклеточного неправильно свернутого тау-белка, клетки *in vitro* дифференцировали от клеток нейробластомы до клеток, подобных нейронам. Для этого клетки высевали в 96-луночный планшет при плотности 2500 клеток/лунку в 100 мкл полной среды с добавлением 10 мкМ ретиноевой кислоты (RA; Sigma, R2625) в течение 1 недели. Каждые 2-3 дня среду меняли и добавляли свежую ретиноевую кислоту. Чтобы оценить способность соединений по данному изобретению снижать уровни неправильно свернутого внутриклеточного тау-белка, соединения наносили на клетки в

концентрациях в интервале между 0,1 и 10 нМ в течение 24 ч. После инкубации с соединениями клетки фиксировали в 4% PFA в течение 15 мин и 3 раза промывали PBS. Затем клетки блокировали в 10% чистой козьей сыворотке (NGS), 0,25% Triton X-100 в PBS в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем фиксированные пермеабелизированные клетки инкубировали в течение ночи в 5% NGS/0,25% Triton X-100 в PBS с моноклональным антителом к мышиному MC1 (предоставленным профессором Питером Дэвисом, Медицинский колледж Альберта Эйнштейна, Нью-Йорк, США) в разведении 1:4000 для обнаружения неправильно свернутого тау-белка и поликлонального общего тау-белка к кроличьему (Abscam; ab64193) и разбавляли 1:400 для обнаружения общего тау-белка. После инкубации с первичными антителами клетки промывали 3 раза в PBS и затем инкубировали 30 мин со вторичными антителами козьими к мышинным, мечеными FITC (Abscam ab6785) и козьими к кроличьим, мечеными Alexa Fluor 594 (Abscam 150080). Затем клетки промывали 3 раза в PBS и получали изображения с использованием Incucyte. Сигнал неправильно свернутого тау-белка нормализовывали к общему сигналу тау-белка, и снижение неправильного сворачивания тау-белка выражали в процентах по сравнению с клетками, обработанными носителем. Данные представляют собой среднее значение по меньшей мере 3 изображений на лунку. При оценке способности снижать внутриклеточное неправильное сворачивание тау-белка пример 44 показал эффективность при низкой концентрации нМ, как проиллюстрировано на фиг. 1.

Анализ ингибирования агрегации полноразмерного тау-белка (fT) посредством ThT.

Изоформу тау-белка человека (2N4R; 441 аминокислота) приобрели в Biotechne (США). Белок экспрессировали в бактериях *E coli*, очищали и концентрировали в PBS до конечной концентрации 50 мкМ.

Чтобы вызвать агрегацию тау-белка, 4 мкМ мономерного fTau инкубировали в течение 72 ч при 37°C при циклах перемешивания, включающих как орбитальное встряхивание, так и функцию перемешивания с использованием миксера Hula Mixer (Life Technologies) с парно-спиральными филаментами тау-белка (PHF), обогащенными из вскрытого мозга одного пациента с болезнью Альцгеймера (AD), полученного из внешнего источника (Tissue Solutions), разводили 1:200. Методику обогащения подготовили на основе Jicha et al., 1997 (Journal of Neuroscience Research 48:128-132 (1997)) and Rostagno and Ghiso, 2009 (Current protocols in cell biology (2009), Chapter 3, Unit 3.33 3.33.1-33). Вкратце, около 9 г образца головного мозга человека с AD размораживали на льду и гомогенизировали с 50 мл буфера для гомогенизации [0,75 М NaCl в буфере RAB (100 мМ 2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота (MES), 1 мМ EGTA, 0,5 мМ MgSO₄, 2 мМ DTT, pH 6,8) с добавлением ингибиторов протеаз (Complete; Roche 11697498001)] в стеклянном гомогенизаторе Даунса. Затем гомогенат инкубировали при 4°C в течение 20 мин, чтобы дать возможность деполимеризовать любые остаточные микротрубочки, перед переносом в поликарбонатные центрифужные флаконы (16×76 мм; Beckman 355603) и центрифугировали при 11000 g (12700 об/мин) в ультрацентрифуге (Beckman, XL100K) в течение 20 мин при 4°C с использованием предварительно охлажденного ротора 70.1 (Beckman, 342184). Пеллеты хранили на льду. Супернатанты собирали в поликарбонатные флаконы и снова центрифугировали при 100000 g (38000 об/мин) в течение 1 ч при 4°C в роторе 70.1 Ti для выделения пеллет, богатых PHF, при этом растворимый тау-белок оставался в супернатантах. Пеллеты после первого и второго центрифугирования повторно суспендировали в 120 мл буфера для экстракции [10 мМ трис-HCl pH 7,4, 10% сахарозы, 0,85 М NaCl, 1% ингибитор протеазы (Calbiochem 539131), 1 мМ EGTA, 1% ингибитор фосфатазы (Sigma P5726 и P0044)]. Затем раствор переносили в поликарбонатные центрифужные флаконы (16×76 мм; Beckman 355603) и центрифугировали при 15000 g (14800 об/мин) в ультрацентрифуге (Beckman, XL100K) в течение 20 мин при 4°C с использованием ротора 70.1 Ti. В присутствии 10% сахарозы и при низкоскоростном центрифугировании большая часть PHF оставалась в супернатанте, тогда как интактные или фрагментированные NFT и более крупные агрегаты PHF осаждались. Пеллеты отбрасывали. К супернатантам добавляли 20% Sarkosyl (Sigma L7414-10ML) до конечной концентрации 1% и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем этот раствор центрифугировали в поликарбонатных флаконах при 100000 g (38000 об/мин) в течение 1 ч при 4°C в роторе 70,1 Ti, и пеллеты, содержащие материал, богатый PHF, повторно суспендировали в общем конечном объеме 1,5 мл PBS, разделяли на аликвоты и хранили при -80°C.

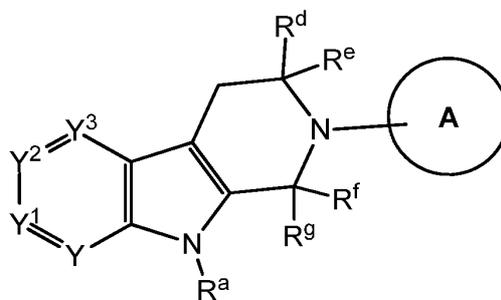
Чтобы проверить способность соединений по данному изобретению ингибировать агрегацию тау-белка, последовательные разведения соединений в ДМСО добавляли к мономерной смеси fTau/PHF перед инкубацией. После инкубации 40 мкл смеси переносили в черный 384-луночный планшет для анализа (Perkin-Elmer) и смешивали с 10 мкл из 100 мкМ ThT в 250 мМ глицине (оба от Sigma-Aldrich, Букс, Швейцария) в PBS. Флуоресценцию измеряли в одной повторности на считывателе Tecan Spark с использованием фильтра (возбуждение при 448 нм/ BW 7 нм, эмиссия при 485 нм/ BW 20 нм). Тип кривой доза-ответ получали в двух независимых экспериментах, каждый с техническими двумя повторностями, и IC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad Prism 7.03.

Значения IC₅₀ ингибирования агрегации fTau в примере 44 и примере 46 указаны в таблице ниже.

Пример	IC ₅₀ (мкМ)
44	0,39
46	1,2

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

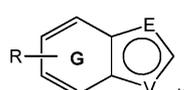
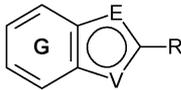
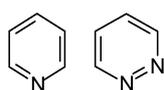
1. Соединение формулы (Ia)



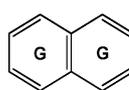
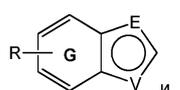
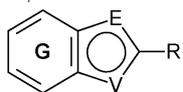
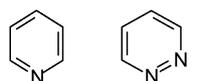
(Ia)

или его стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли;

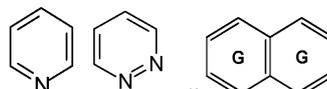
где A выбран из группы, состоящей из



причем



может быть присоединен к



атому N в любом доступном положении и при этом более заместителями R^j;

V представляет собой NR^a;

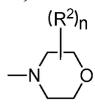
E и V независимо выбраны из группы, состоящей из N, NR⁵, O и S;

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

J выбран из группы, состоящей из O, N-R¹ и CH₂ или J выбран из группы, состоящей из CH или C, если J присоединен к R²;

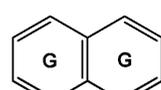
Y, Y¹, Y² и Y³ представляют собой CZ;

Z независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, O-(C₁-C₆ алкила), C₁-C₆ алкила и CN;

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

R^a выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

R^d, R^e, R^f и R^g представляют H или один из R^d и R^e, и один из R^f, R^g могут быть соединены с образованием 5-7-членного кольца;



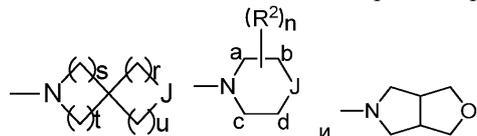
где когда A представляет собой

или

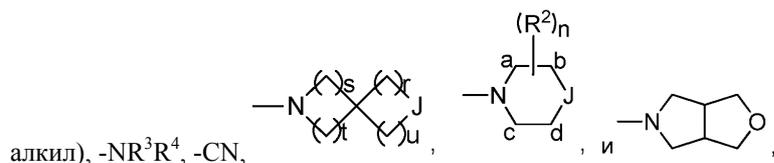
R^j независимо выбран из группы, со-

стоящей из -галогена, -O-(C₁-C₆ алкила), -NR³R⁴, -CN,

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



когда А представляет собой , R^j независимо выбран из группы, состоящей из -F, -O-(C₁-C₆



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

R¹ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

R² независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила или -O-(C₁-C₆ алкила), и при этом если два R² являются геминными, то они могут быть соединены с образованием 3-6-членного кольца;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

R⁵ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

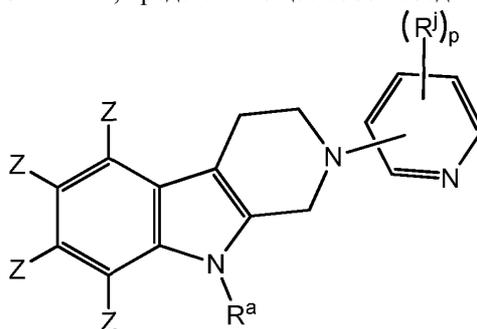
г и с независимо равны 0, 1, 2 или 3; а также

t и u независимо равны 1, 2 или 3.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А представляет собой , причем  может

быть присоединен к атому N в любом доступном положении, при этом  замещен одним или более заместителями R^j и R^j является таким, как определено в п.1.

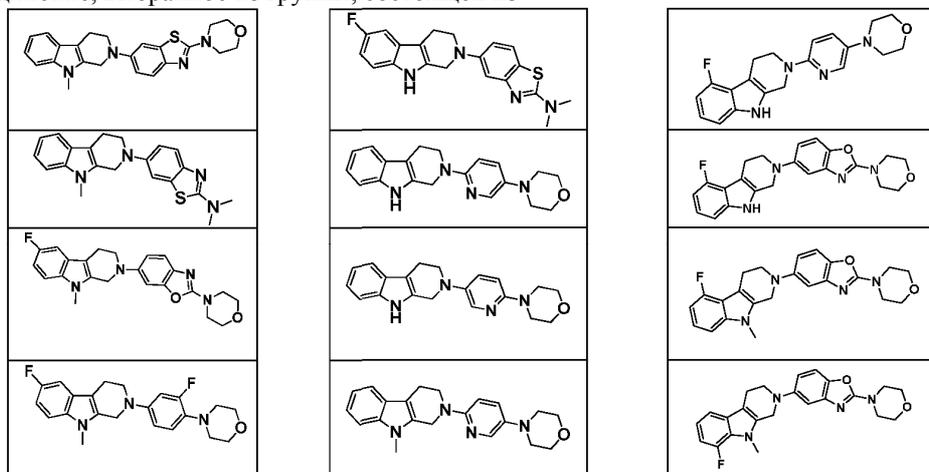
3. Соединение по любому из пп.1 и 2, представляющее собой соединение формулы (Ib)

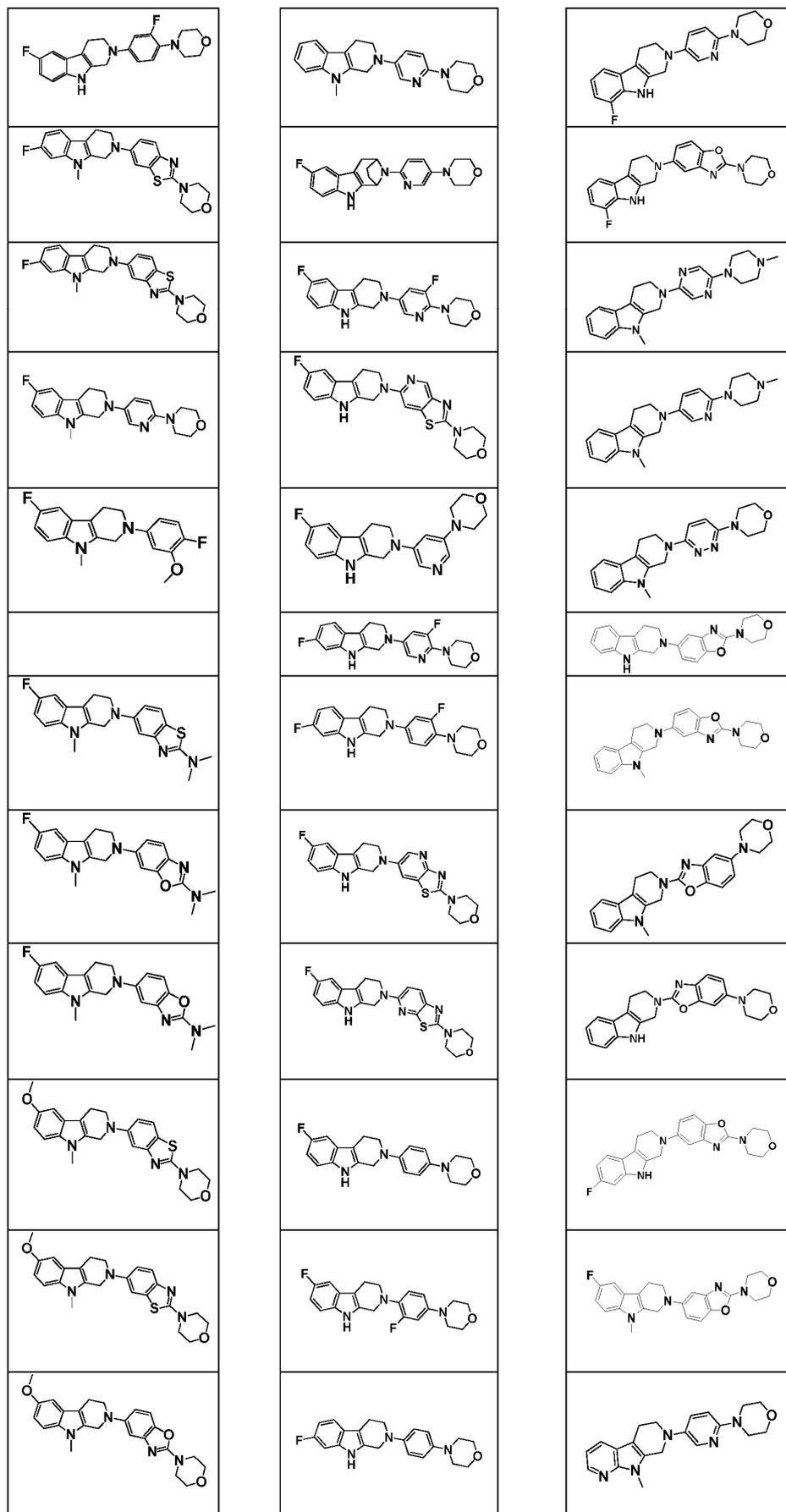


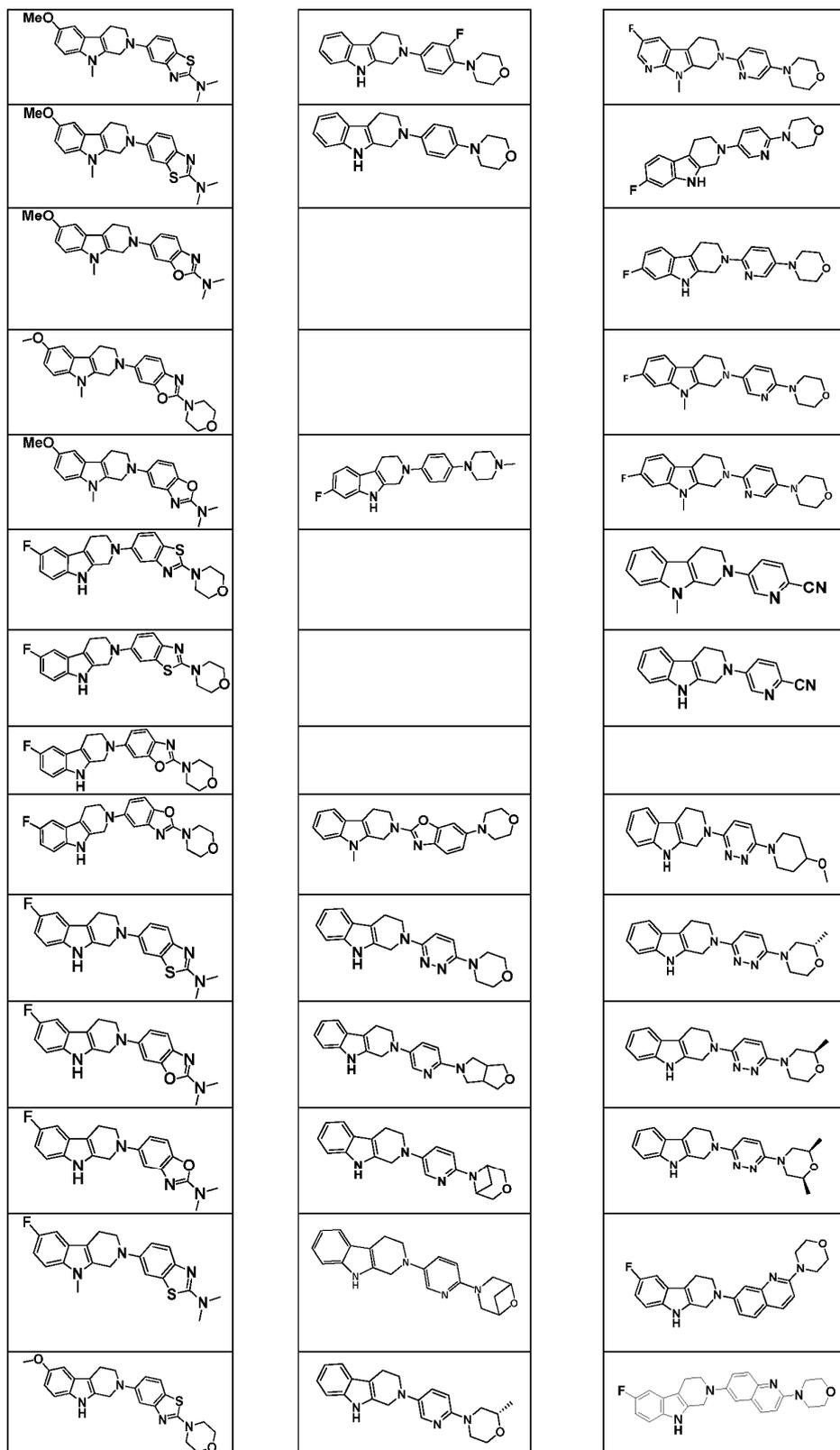
(Ib)

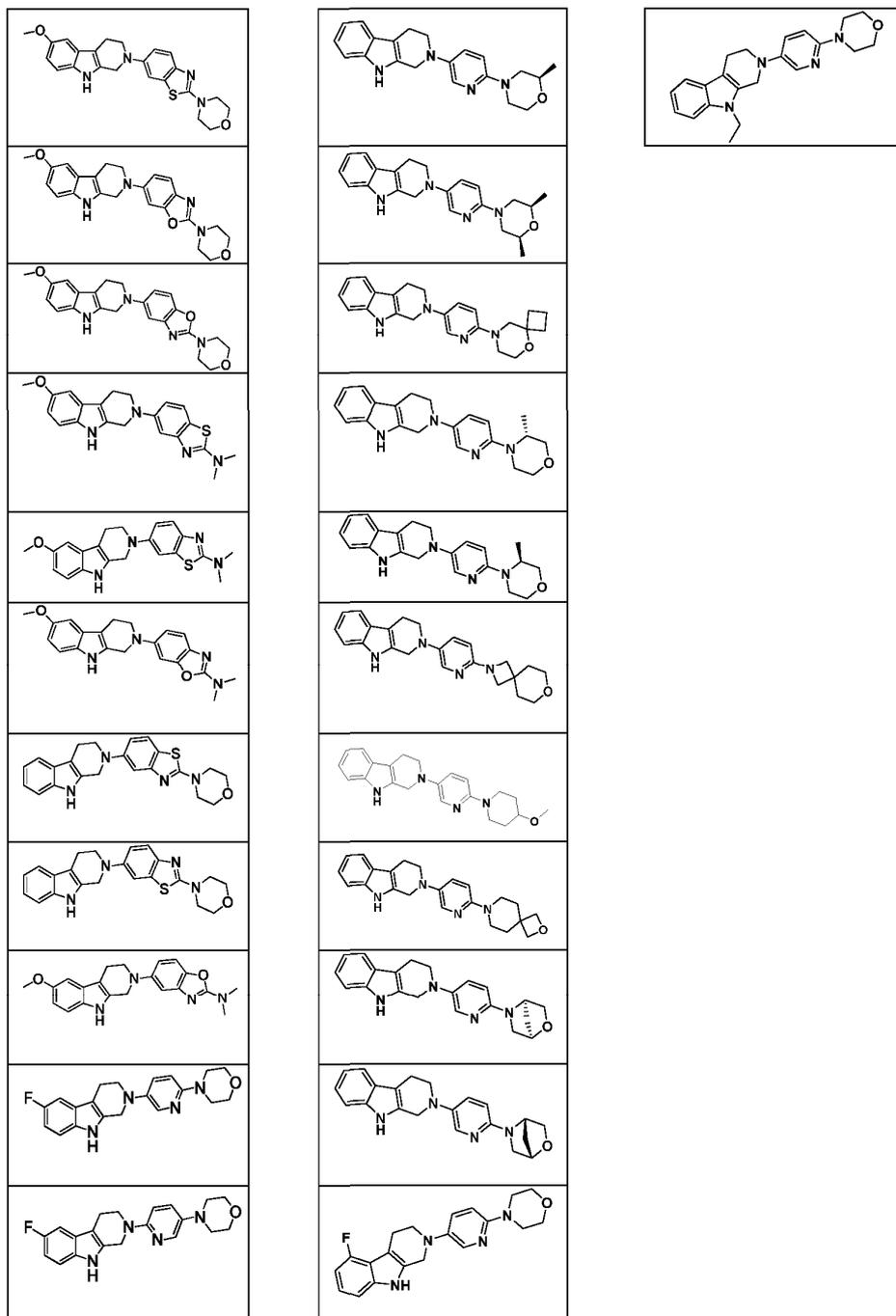
где R^a, R^j и Z являются такими, как определено в п.1, а p равен 1 или 2.

4. Соединение, выбранное из группы, состоящей из









5. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

6. Применение соединения по любому из пп.1-4 для лечения, облегчения или профилактики расстройства или нарушения, связанного с агрегатами тау-белка.

7. Способ лечения, профилактики или облегчения расстройства, связанного с агрегатами тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

8. Применение соединения по любому из пп.1-4 при изготовлении лекарственного препарата для лечения расстройства или нарушения, связанного с агрегатами тау-белка.

9. Применение соединения по любому из пп.1-4 при изготовлении лекарственного препарата для лечения болезни Альцгеймера.

10. Применение соединения по любому из пп.1-4 для изготовления лекарственного препарата для лечения прогрессирующего надъядерного паралича (PSP).

11. Способ лечения, профилактики или облегчения болезни Альцгеймера, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

12. Способ лечения, профилактики или облегчения PSP, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

13. Способ уменьшения агрегации тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

14. Способ профилактики образования агрегатов тау-белка и/или ингибирования агрегации тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

15. Способ внутриклеточного взаимодействия с агрегатами тау-белка, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 субъекту, нуждающемуся в этом.

16. Способ по любому из пп.11-15, отличающийся тем, что субъектом является животное или человек.

17. Комбинированная фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-4 и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного биологически активного соединения, выбранного из терапевтического средства, отличного от соединения по любому из пп.1-4, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и эксципиент.

18. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что дополнительное биологически активное соединение представляет собой соединение, применяемое при лечении амилоидоза.

19. Композиция по п.17 или 18, отличающаяся тем, что дополнительное биологически активное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений против окислительного стресса, антиапоптотических соединений, хелаторов металлов, ингибиторов репарации ДНК, 3-амино-1-пропансульфоновой кислоты (3APS), 1,3-пропандисульфоната (1,3PDS), активаторов α -секретазы, ингибиторов β - и γ -секретазы тау-белков, нейротрансмиттеров, разрушителей β -листа, аттрактантов для клеточных компонентов, очищающих/истошающих бета-амилоид, ингибиторов усеченного на N-конце бета-амилоида, включая пироглутаматный бета-амилоид 3-42, противовоспалительных соединений или ингибиторов холинэстеразы (ChEi), агонистов M1, амилоид или тау-модифицирующих лекарственных средств и пищевых добавок, антитела, включая любое функционально эквивалентное антитело или его функциональные части или вакцину.

20. Композиция по любому из пп.17-19, отличающаяся тем, что соединение и/или дополнительное биологически активное соединение присутствует/присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

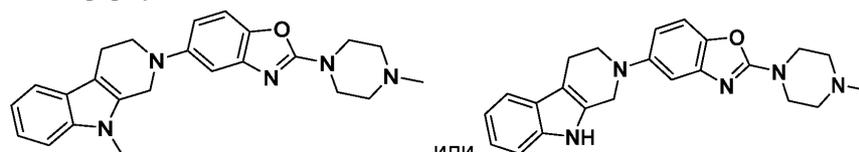
21. Применение по п.6 или 8, отличающееся тем, что расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, прионовой церебральной амилоидной ангиопатии, черепно-мозговой травмы (ТБИ), бокового амиотрофического склероза (ALS), паркинсонической деменции (синдрома Гуам), негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-понтонигральная дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, подострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенераций, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, связанной с SLC9A6 умственной отсталости, тауопатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза при AD и болезни Хантингтона.

22. Способ по п.7, отличающийся тем, что расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (AD), семейной AD, первичной возрастной тауопатии (PART), болезни Крейтцфельда-Якоба, деменции боксеров, синдрома Дауна, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (GSS), миозита с включенными тельцами, прионовой церебральной амилоидной ангиопатии, черепно-мозговой травмы (ТБИ), бокового амиотрофического склероза (ALS), паркинсонической деменции (синдрома Гуам), негуамовской болезни двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, кортикобазальной дегенерации (CBD), диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Галлервордена-Шпатца, множественной системной атрофии (MSA), болезни Ниманна-Пика типа С, паллидо-понтонигральная дегенерации, болезни Пика (PiD), прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием клубков, постэнцефалитного паркинсонизма, миотонической дистрофии, по-

дострого склерозирующего панэнцефалита, мутаций в LRRK2, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), семейной британской деменции, семейной датской деменции, других лобно-височных лобарных дегенераций, гваделупского паркинсонизма, нейродегенерации с накоплением железа в мозге, связанной с SLC9A6 умственной отсталости, таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями, эпилепсии, деменции с тельцами Леви (LBD), легкого когнитивного нарушения (MCI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, ВИЧ-ассоциированной деменции, диабета зрелого возраста, старческого амилоидоза сердца, глаукомы, ишемического инсульта, психоза при AD и болезни Хантингтона.

23. Применение соединения по любому из пп.1-4 в качестве аналитического стандарта или инструмента скрининга *in vitro* для характеристики ткани с патологией Тау-белка или для тестирования соединений, нацеленных на патологию Тау-белка в такой ткани.

24. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

