

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390328** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.19

(22) Дата подачи заявки
2021.08.05

(51) Int. Cl. **C07D 239/28** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
C07D 239/36 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)

(54) **ГЕТЕРОБИАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ХАНТИНГТИНА**

(31) **63/062,310**

(32) **2020.08.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/044702**

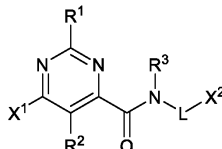
(87) **WO 2022/031946 2022.02.10**

(71) Заявитель:
СИЭЙЧДИАЙ ФАУНДЭЙШН, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Лю Лунбинь, Домингес Селия, Чэнь
Сюэмэй, Мангетте Джон Э. (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения формулы I



и визуализирующие агенты, подходящие для обнаружения заболевания или патологического состояния, связанного с агрегацией белка, их композиции и способы их применения.

A1

202390328

202390328

A1

ГЕТЕРОБИАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ХАНТИНГТИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/062310, поданной 6 августа 2020 года, содержание которой включено в
5 настоящий документ посредством ссылки для любых целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

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

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

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными, когнитивными и психическими нарушениями, а также нейродегенерацией и атрофией головного мозга,
30 начинающимися в стриатуме и коре головного мозга и распространяющимися на другие подкорковые области мозга. Считается, что экспансия полиглутаматного домена может вызывать конформационные изменения в белке хантингтине (НТТ), что может приводить к образованию агрегатов. Распространенность HD составляет 5-10 случаев на 100000 человек во

всем мире, что делает ее наиболее распространенным наследственным нейродегенеративным заболеванием.

Как и в случае других медицинских состояний, лечение HD в идеале должно начинаться при появлении или до появления ранних признаков заболевания. Таким образом, весьма желательны ранние индикаторы заболевания.

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

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным для визуализации белка хантинтина. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I согласно настоящему изобретению, при этом указанное соединение необязательно является меченным одним или более радиоактивными изотопами. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I содержит один или более позитронно-активных радиоактивных изотопов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .

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

Также предложены визуализирующие агенты, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, при этом указанное соединение является меченым одним или более позитронно-активными радионуклидами. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение содержит один или более позитронно-активных радионуклидов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .

Также предложен способ получения диагностических изображений, например изображений позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или визуализирующего агента, содержащего соединение согласно настоящему изобретению и получение изображения части тела или области тела индивидуума.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения для получения диагностических изображений у индивидуума, при этом указанное применение включает введение индивидууму эффективного количества соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению и получение изображения части тела или области тела индивидуума.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом получение изображения

части тела или области тела индивидуума включает получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка, склонного к агрегации, на изображении. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингтин (белок НТТ). В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом белок НТТ находится в базальном ядре.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом присутствие или отсутствие агрегата белка соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (HD).

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом эффективное количество визуализирующего агента составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом эффективное количество визуализирующего агента составляет примерно 10 мКи.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом получение изображения включает визуализацию методом ПЭТ.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом белок НТТ присутствует в форме олигомеров или агрегатов, или их комбинации. В некоторых вариантах реализации

предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом белок НТТ является мутантным.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом часть тела или область тела представляет собой голову, спинной мозг, конечность, грудную клетку или брюшную полость. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом часть тела или область тела представляет собой головной мозг.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

Определения

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

Соединение согласно настоящему изобретению относится к соединению или его аналогу с изотопной меткой, фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или смеси стереоизомеров любой из формул, описанных в настоящем документе, включая соединения, которые имеют формулу I, формулу II, формулу III, формулу IV, формулу V, формулу VI, формулу VII, формулу VIII, формулу IX, или к соединению, описанному в любом разделе настоящего документа, включая примеры, или к соединению из таблицы 1, или к меченому изомеру такого соединения согласно настоящему изобретению или к визуализирующему агенту, или к фармацевтической композиции, содержащей такое соединение или меченое соединение.

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

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

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

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

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

«Алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8

атомов углерода (т.е. C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил) и изопренил.

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

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

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

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

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

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

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

«Амидино» относится к группе -C(NR^y)(NR^z₂), где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,

гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

«Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклическая) или несколько колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В контексте настоящего изобретения арил содержит от 6 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₆₋₂₀ арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₆₋₁₀ арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил никоим образом не включает или не перекрывается с гетероарилом, определение которого приведено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклидом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероциклил.

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

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

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

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е. циклические группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один sp³ кольцевой атом углерода (т.е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В контексте настоящего изобретения циклоалкил содержит от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₂₀ циклоалкил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₁₂ циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₁₀ циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₈ циклоалкил), от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₆ циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил, норборнил, норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Кроме того, термин «циклоалкил» включает любую неароматическую кольцевую систему, которая может

содержать конденсированное арильное кольцо, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, «циклоалкил» также включает «спироциклоалкил», например, спиро[2.5]октанил, спиро[4.5]деканил или спиро[5.5]ундеканил. При наличии двух положений для замещения у атома углерода в исходной структуре, циклоалкил в качестве группы заместителя может включать спироциклоалкил. Циклоалкил может быть замещен по атому углерода, который является точкой присоединения к исходной структуре.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода алкильной цепи (и все связанные с ними атомы водорода), каждый независимо, заменены одинаковыми или различными гетероатомными группами, при условии, что точка присоединения к остальной части молекулы находится у атома углерода. Термин «гетероалкил» включает неразветвленные или разветвленные насыщенные цепи, содержащие атомы углерода и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или различными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваясь ими, $-NR^Y$ -, $-C(O)NR^Y$ -, $-NR^YC(O)$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - и т.п., где R^Y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ и т.д.), простые тиоэфиры (например, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ и т.д.), сульфоны (например, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$ и т.д.) и аминоклилы (например, $-CH_2NR^YCH_3$, $-CH(CH_3)NR^YCH_3$, $-CH_2CH_2NR^YCH_3$, $-CH_2CH_2NR^YCH_2CH_2NR^YCH_3$ и т.д., где R^Y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе). В контексте настоящего изобретения гетероалкил содержит от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

«Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо или несколько конденсированных колец, в которой один или более кольцевых гетероатомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более (например, от 1 до 3) N-оксидных ($-O$) фрагментов. В контексте настоящего изобретения гетероарил содержит от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-12} гетероарил) или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-8} гетероарил), и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых случаях гетероарил включает 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом,

независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, карбазолил, циннолинил, 5 дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, 10 изохинолинил, тиазолил, тиadiaзолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваясь ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил и имидазо[1,5-а]пиридинил, где гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Любая ароматическая 15 кольцевая система, содержащая одно или несколько конденсированных колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом, независимо от присоединения к остальной части молекулы (например, через любой из конденсированных колец). Гетероарил не включает или не пересекается с арилом, определение которого приведено выше.

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

20 «Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, при этом атомы азота или серы являются необязательно окисленными с образованием N-оксида, сульфонила (-S(O)-) или сульфоксида (-S(O)₂-). Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильные группы, 25 содержащие по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, при этом несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спироциклическими. Независимо от перечисленных групп заместителей, гетероциклил может содержать один или 30 более (например, от 1 до 3) оксо-фрагментов (=O) или N-оксидных фрагментов (-O⁺), если не указано иное. Гетероциклил может быть связан через атом углерода или гетероатом, если это допустимо валентностью. Кроме того, термин «гетероциклил» включает любую кольцевую систему, содержащую неароматическое кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, при этом указанное кольцо может быть конденсировано с арильным или 35 гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Гетероциклил может иметь заряженную резонансную структуру, которая является ароматической (например, пиридин-2(1H)-он-1-ил). В контексте настоящего изобретения

гетероцикл может содержать от 3 до 14 кольцевых атомов, от 3 до 10 кольцевых атомов, от 3 до 6 кольцевых атомов или от 5 до 6 кольцевых атомов и/или от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₁₂ гетероцикл), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₁₀ гетероцикл), от 2 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₈ гетероцикл), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₁₂ гетероцикл), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₈ гетероцикл) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₆ гетероцикл); и содержать от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом.

Примеры гетероциклических групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксолил, бензо[*b*][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидрдопиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, фуранонил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил, феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т.е. тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Термин «гетероцикл» также включает «спирогетероцикл». Примеры спирогетероциклических колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. При наличии двух положений для замещения у атома углерода в исходной структуре, гетероцикл в качестве группы заместителя может включать спирогетероцикл. Примеры мостиковых гетероциклических колец включают, но не ограничиваясь ими, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают, но не ограничиваясь ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-*c*]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, при этом гетероцикл может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. «Оксо-гетероциклическая» группа представляет собой гетероцикл, содержащий по меньшей мере один оксо-заместитель (например, 1 или 1-2 оксо-заместителя), независимо от того, допустимы ли или не допустимы дополнительные заместители (т.е. незамещенный оксо-гетероцикл содержит оксо-группы и не содержит другие заместители). В некоторых вариантах реализации оксо-гетероцикл включает циклический амидный фрагмент.

35 «Гетероциклилалкил» относится к группе «гетероциклил-алкил».

«Оксим» относится к группе -CR^y(=NOH), где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил;

каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах реализации «замещенная» относится к группе, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода независимо заменены на дейтерий, галоген, циано, гидроксид, имино, нитро, азидо, оксо, тиоксо, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, тиоалкил, галогеналкокси, циклоалкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-NR^gR^h$,

$-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^h$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$,
5 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^g$,
 $-\text{OS}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{OR}^g$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $=\text{NSO}_2\text{R}^g$, $=\text{NOR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SF}_5$ или
10 $-\text{SCF}_3$. В некоторых вариантах реализации «замещенная» также означает группу, в которой
один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$ или $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$. В представленном выше описании R^g
и R^h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород,
алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиаалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил,
галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил, или R^g и
15 R^h вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо,
необязательно замещенное оксо-группой, галогеном или алкилом, необязательно замещенным
оксо-группой, галогеном, аминогруппой, гидроксилем или алкокси-группой.

Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, возникающие при
определении заместителей с добавлением дополнительных заместителей до бесконечности
15 (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной
арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и
т.д.), не предусмотрены в качестве следствия вышеописанных определений. Если не указано
иное, то максимальное количество последовательных замещений в соединениях, описанных в
настоящем документе, равно трем. Например, последовательные замещения замещенных
20 арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены до
((замещенный арил)замещенный арил)замещенного арила. Аналогично, представленные выше
определения не предназначены для включения соединений, имеющих химически невозможные
или неразделимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или
гетероарильные группы, содержащие три последовательных кольцевых атома кислорода).
25 Такие недопустимые способы замещения хорошо известны опытным специалистам. При
использовании для модификации химической группы, термин «замещенная» может описывать
другие химические группы, определение которых приведено в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации выражение «один или более» в контексте
настоящего изобретения относится к одному-пяти. В некоторых вариантах реализации
30 выражение «один или более» в контексте настоящего изобретения относится к одному-трем.

Любое соединение или структура, представленные в настоящем документе,
предназначены также для обозначения форм без метки и «изотопно обогащенных аналогов»
указанных соединений. Изотопно обогащенные формы соединений также могут быть
упомянуты как «меченые». Изотопно обогащенные аналоги имеют структуры, изображенные в
35 настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов обогащены изотопом,
имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут
быть внедрены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода,

углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Обычно изотопно обогащенный аналог включает соединения, имеющие любую степень изотопного обогащения выше природной распространенности изотопа (например, на поверхности Земли). В настоящее изобретение включены различные соединения, меченные изотопами, например, соединения, в которые внедрены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{18}F , ^{11}C и ^{14}C . Соединения, имеющие метку ^{18}F , ^3H или ^{11}C , могут быть применимы для метаболических исследований, исследований кинетики реакций, технологий обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного соединения или субстрата в тканях, или для радиоактивного лечения пациентов.

Термин «изотопно обогащенные аналоги» включает «дейтерированные аналоги» соединений, описанных в настоящем документе, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий, например, атом водорода у атома углерода. Такие соединения могут демонстрировать повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, могут быть пригодны для увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, в частности, человеку. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий.

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

дейтерированный аналог, то указанное соединение может быть изображено как содержащее дейтерий в качестве заместителя.

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

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

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

20 Термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения согласно настоящему изобретению относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. «Фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» соединений, описанных в настоящем документе, включают, например, соли присоединения кислот, полученные в результате взаимодействия соединения с основной функциональной группой с кислотой, и соли присоединения оснований, полученные в результате взаимодействия соединения с кислотной функциональной группой с основанием. Если соединение получено в форме соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено подщелачиванием раствора кислой соли. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание (например, амин), то аддитивная соль может быть получена посредством растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки полученного раствора кислотой. Специалистам в данной области известны различные методики синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены из неорганических и органических кислот. Подходящие неорганические кислоты включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Подходящие органические кислоты включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую

кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогично, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, лишь в качестве примера, соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкил})_2$), третичные амины (т.е. $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е. $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$, моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или триариламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$), циклические амины (например, пиперидин, пиперазин, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан), ароматические амины (например, пиридин, хинолин) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, лишь в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(*n*-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, *N*-этилпиперидин и т.п.

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

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать асимметричный центр и, следовательно, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть описаны в терминах абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-, или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Соединения, описанные в настоящем

документе, включают все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены стандартными технологиями, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией.

5 Стандартные технологии получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если описанные в данном документе соединения содержат двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано
10 иное, то подразумевается, что указанные соединения включают как цис-, так и транс- или E- и Z- геометрические изомеры.

«Стереизомер» относится к одному из группы соединений, состоящих из одних и тех же атомов, связанных такими же связями, но имеющему другую трехмерную структуру. Предусмотрены различные стереоизомеры и их смеси, включая «энантиомеры», которые
15 относятся к стереомерным соединениям, которые не являются совместимыми зеркальными отражениями друг друга.

«Диастереомер» представляет собой один из группы стереоизомеров, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, не являющихся зеркальными отражениями друг друга.

20 «Пролекарство» представляет собой молекулу, которая высвобождает предположительно активное исходное лекарственное соединение, соответствующее соединению, описанному в настоящем документе, *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему субъекту. Пролекарство может представлять собой форму соединения согласно настоящему изобретению, модифицированную таким образом, что указанные
25 модификации могут расщепляться *in vivo*, высвобождая исходное соединение. Пролекарства могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе, таким образом, чтобы такие модификации расщеплялись либо в результате обычной обработки, либо *in vivo* до исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в настоящем документе, в которых гидроксильная, аминная,
30 карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, описанном в настоящем документе, связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, аминной или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные), амиды, гуанидины, карбаматы (например, N,N-
35 диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп в соединениях, описанных в настоящем документе, и т.п. Получение, выбор и применение пролекарств рассмотрено в публикациях Т. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", том 14 серии

симпозиумов A.C.S.; “Design of Prodrugs” под ред. Н. Bundgaard, Elsevier, 1985; и “Bioreversible Carriers in Drug Design” под ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

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

10 Способы, описанные в настоящем документе, можно использовать в клеточных популяциях *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает в организме живого индивидуума, например, в организме животного или человека. В контексте настоящего изобретения способы, описанные в настоящем документе, могут быть терапевтически использованы для индивидуума. «*Ex vivo*» означает вне живого индивидуума. Примеры клеточных популяций *ex vivo* включают клеточные культуры *in vitro* и биологические образцы, включая образцы жидкостей или тканей, полученные от индивидуумов. Такие образцы могут быть получены 15 способами, известными в данной области техники. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В контексте настоящего изобретения соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть 20 использованы *ex vivo* для определения оптимальной схемы и/или дозы введения соединения согласно настоящему изобретению для данного показания, клеточного типа, индивидуума и других параметров. Информация, полученная при таком применении, может быть использована для экспериментальных целей, или в клинике для составления протоколов для 25 лечения *in vivo*. Другие направления применения *ex vivo*, для которых могут быть пригодны соединения и композиции, описанные в настоящем документе, описаны ниже или станут понятны специалистам в данной области техники. Некоторые соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или переносимой дозы у людей или субъектов, не являющихся человеком. Такие свойства можно изучать с помощью 30 способов, известных специалистам в данной области техники.

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

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

Термин «активный агент» использован для обозначения соединения, которое обладает биологической активностью для лечения, облегчения или предотвращения заболевания или

патологического состояния. В некоторых вариантах реализации «активный агент» представляет собой соединение или его аналог с изотопной меткой, фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров, имеющие фармацевтическую применимость. Например, активный агент может представлять собой терапевтическое средство против нейродегенерации.

Термин «эффективное количество» означает такое количество, например, соединения согласно настоящему изобретению, которого достаточно для достижения требуемого ответа у индивидуума или пациента. В контексте применения визуализирующего агента эффективное количество может представлять собой количество, необходимое для получения изображения, имеющего диагностическую или терапевтическую применимость. Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, которое при введении человеку или пациенту, не являющемуся человеком, является эффективным для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов, замедление прогрессирования заболевания или предотвращение заболевания, например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптомов заболевания, описанного в настоящем документе. (Терапевтически) эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, массы и возраста субъекта, тяжести заболевания или патологического состояния и способа введения, что может быть без труда определено специалистом в данной области техники.

Термин «белок хантингтин» или «белок НТТ» в контексте настоящего изобретения относится к белку, кодируемому геном хантингтина человека (геном НТТ), расположенным на коротком (p) плече 4 хромосомы в положении 16.3. Более конкретно, ген IT₁₅, кодирующий белок НТТ, расположен с 3076407 пары оснований по 3245686 пары оснований на 4 хромосоме.

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

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

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

5 Термин «позитронно-активный радионуклид» в контексте настоящего изобретения относится к радиоактивному изотопу, который проявляет определенный тип радиоактивного распада, упоминаемого как β^+ распад, при котором протон, расположенный в ядре радионуклида, превращается в нейтрон, высвобождая позитрон и электронное нейтрино (ν_e). Некоторые примеры позитронно-активных радионуклидов включают ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br и
10 ^{124}I .

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

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

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

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

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

30 b) замедление или остановку развития клинических симптомов, связанных с заболеванием или патологическим состоянием (например, стабилизацию заболевания или патологического состояния, предотвращение или отсрочку усугубления или прогрессирования заболевания или патологического состояния, и/или предотвращение или отсрочку распространения (например, метастаза) заболевания или патологического состояния); и/или

35 c) облегчение заболевания, то есть инициацию регресса клинических симптомов (например, облегчение болезненного состояния, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или патологического состояния, усиление эффекта другого лекарственного

средства, отсрочку прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни).

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

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

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

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

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

настоящем документе, как если бы все и каждая комбинация была упомянута по отдельности и в явном виде.

Перечень сокращений и обозначений

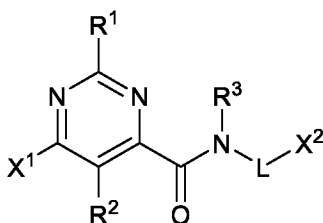
| | |
|----------|--|
| δ | Химический сдвиг |
| мк | микро |
| Ас | Ацетат |
| присоед. | Присоединение |
| прибл. | Приблизительно |
| водн. | Водный |
| Аг | Арил |
| атм. | Атмосфера |
| Вп | Бензил |
| Вос | <i>Трет</i> -бутилоксикарбонил |
| ш | Широкий |
| Bz | Бензоил |
| конц. | Концентрированный |
| δ | Дейтерированный |
| д | Дублет |
| дд | Дублет дублетов |
| dba | Дибензилиденацетон |
| ДХМ | Дихлорметан |
| DIPEA | Диизопропилэтиламин |
| dppf | Бисдифенилфосфинилферроцен |
| ДМФА | <i>N,N</i> -диметилформамид |
| ДМСО | Диметилсульфоксид |
| EDC | 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид |
| ИСП | Испарительное светорассеяние |

| | |
|------------|---|
| экв. | Эквивалент |
| ИЭР | Электрораспылительная ионизация |
| Et | Этил |
| EtOAc | Этилацетат |
| EtOH | Этанол |
| FCC | Колоночная флэш-хроматография |
| ч | Час(ы) |
| НАТУ | <i>N</i> -[(Диметиламино)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло-[4,5- <i>b</i>]пиридин-1-илметиле] - <i>N</i> -этилметанаминия гексафторфосфат, <i>N</i> -оксид |
| ВЭЖХ | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ЖХМС | Жидкостная хроматомасс-спектрометрия |
| ИПС | Изопропиловый спирт |
| <i>J</i> | Константа связывания |
| м | Мультиплет |
| Me | Метил |
| MeCN | Ацетонитрил |
| MeOH | Метанол |
| <i>m/z</i> | Отношение массы к заряду |
| н. | Нормальный |
| ЯМР | Ядерный магнитный резонанс |
| <i>n</i> | Пара |
| Ph | Фенил |
| м.д. | Часть(и) на миллион |
| к | Квартет |
| колич. | Количественный |
| комн. т-ра | Комнатная температура |

| | |
|--------|--|
| с | Синглет |
| насыщ. | Насыщенный |
| SCX | Диоксид кремния, функционализированный пропиルスulьфоновой кислотой (не эндкепированный) |
| т | Триплет |
| ТГФ | Тетрагидрофуран |
| Tr | Время удерживания |
| Ts | <i>n</i> -Толуолсульфонил |
| УФ | Ультрафиолет |

Соединения

Настоящее изобретение относится к соединениям, применимым для визуализации белка, склонного к агрегации, например, белка хантингтина. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I:



I

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

при этом указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами;

где:

R¹ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси или фенил;

R² представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆галогеналкокси;

R³ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или C₁₋₆галогеналкил;

X¹ представляет собой C₆₋₁₀арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами R⁴;

X² представляет собой гетероарил, гетероцикл или оксогетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами R⁶;

5 каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, нитро, аминогруппу, алкиламино, диалкиламино, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный группой R⁵, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, необязательно замещенный группой R⁵, или C₁₋₆галогеналкокси;

10 каждый R⁵ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, аминогруппу, алкиламино, диалкиламино или C₁₋₆алкокси;

каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, нитро, аминогруппу, алкиламино, диалкиламино, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный группой R⁷, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, необязательно замещенный группой R⁷, или C₁₋₆галогеналкокси;

15 каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, аминогруппу, алкиламино, диалкиламино или C₁₋₆алкокси;

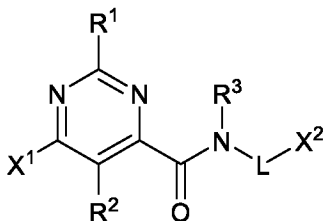
L представляет собой (C(R⁸))_n;

n равен 0, 1 или 2;

20 каждый R⁸ независимо представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или C₁₋₆алкокси;

или один из R³ или R⁸ совместно с промежуточными атомами образует 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо с R⁶.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I:



25

I

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

где:

R¹ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси или фенил;

R² представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆галогеналкокси;

5 R³ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или C₁₋₆галогеналкил;

X¹ представляет собой C₆₋₁₀арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами R⁴;

X² представляет собой оксогетероцикл, необязательно замещенный 1-4 группами R⁶;

10 каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, нитро, амино, алкиламино, диалкиламино, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный группой R⁵, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, необязательно замещенный группой R⁵, или C₁₋₆галогеналкокси;

каждый R⁵ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино или C₁₋₆алкокси;

15 каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, нитро, амино, алкиламино, диалкиламино, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный группой R⁷, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, необязательно замещенный группой R⁷, или C₁₋₆галогеналкокси;

20 каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино или C₁₋₆алкокси;

L представляет собой (C(R⁸))_n;

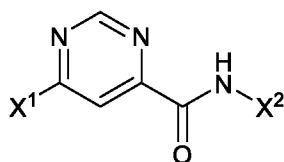
n равен 0, 1 или 2; и

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или C₁₋₆алкокси;

25 или один из R³ или R⁸ совместно с промежуточными атомами образует 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо с R⁶;

при условии, что указанное соединение не представляет собой (5-оксопирролидин-2-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты.

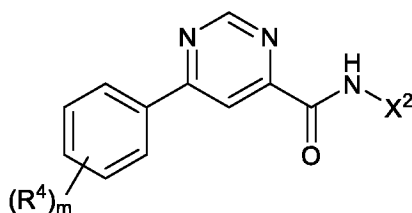
30 В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы II:



II

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

5 В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы III:

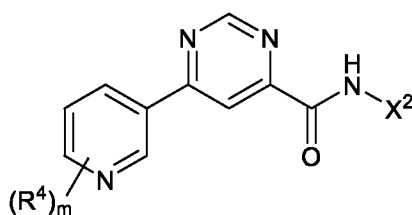


III

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

где m равен от 0 до 4.

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

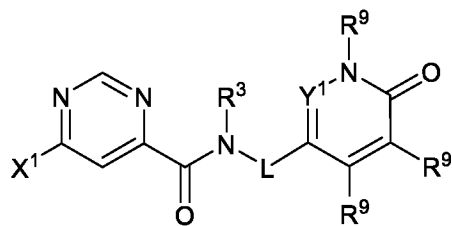


IV

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

где m равен от 0 до 4.

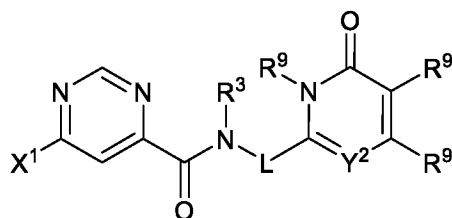
20 В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы V:



V

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где Y¹ представляет собой N или CR⁹, и
 5 каждый R⁹ независимо представляет собой водород или R⁶.

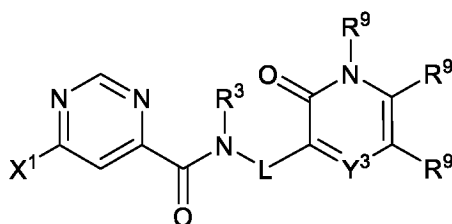
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы VI:



VI

10 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где Y² представляет собой N или CR⁹, и каждый R⁹ независимо представляет собой водород или R⁶.

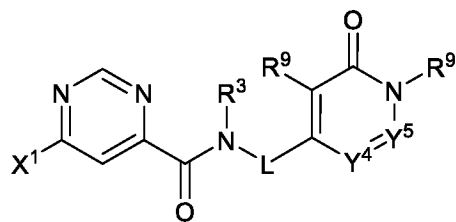
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы VII:



VII

15 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где Y³ представляет собой N или CR⁹, и каждый R⁹ независимо представляет собой водород или R⁶.

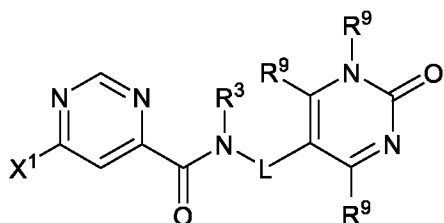
20 В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы VIII:



VIII

или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где один из Y⁴ и Y⁵ представляет собой N, а
 5 другой представляет собой CR⁹, при этом каждый R⁹ независимо представляет собой водород или R⁶.

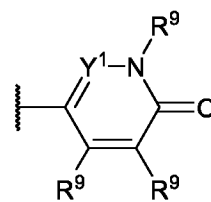
В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы IX:

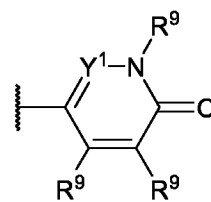


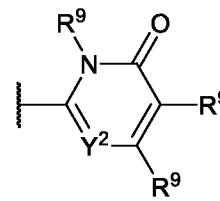
10 IX

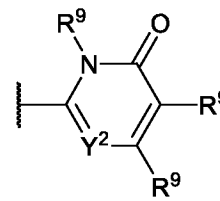
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где каждый R⁹ независимо представляет собой водород или R⁶.

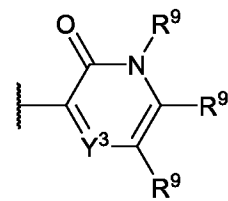
В некоторых вариантах реализации X² представляет собой оксо-гетероцикл.

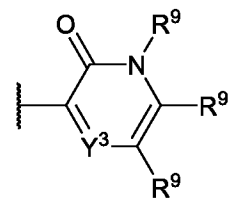


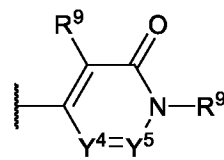
15 В некоторых вариантах реализации X² представляет собой , где Y¹ представляет собой N или CR⁹, и каждый R⁹ независимо представляет собой водород или R⁶.

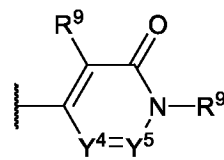


В некоторых вариантах реализации X² представляет собой , где Y² представляет собой N или CR⁹, и каждый R⁹ независимо представляет собой водород или R⁶.

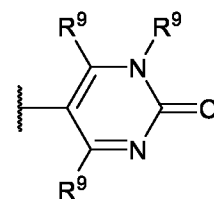


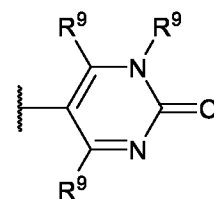
В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой , где Y^3 представляет собой N или CR^9 , и каждый R^9 независимо представляет собой водород или R^6 .



В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой , где один из Y^4 и Y^5 представляет собой N, а другой представляет собой CR^9 , при этом каждый R^9 независимо представляет собой водород или R^6 .

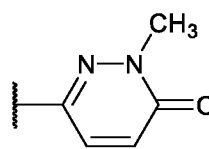
5

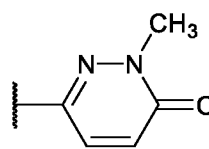


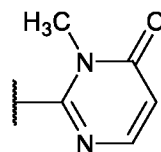
В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой , где каждый R^9 независимо представляет собой водород или R^6 .

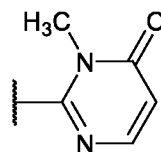
В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил или 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил.

10



В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой .

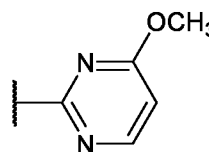


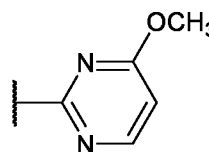
В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой гетероарил.

15

В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой пиридинил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил.



В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой незамещенный фенил.

5 В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 группами R^4 . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 группами R^4 . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фенил, замещенный 1 группой R^4 . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой фенил, замещенный 2 группами R^4 .

10 В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 группами R^4 . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой гетероарил, замещенный 1 или 2 группами R^4 .

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиридин-2-ил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиридин-3-ил.

15 В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиримидинил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиримидин-2-ил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиримидин-5-ил.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиразинил. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой пиразин-2-ил.

20 В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород.

25 В некоторых вариантах реализации каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой хлор.

30 В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой циано.

В некоторых вариантах реализации каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкокси. В некоторых вариантах реализации каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, C₁₋₃-алкил или C₁₋₃-алкокси.

5 В некоторых вариантах реализации n равен 0. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 1, и каждый R⁸ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации m равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2.

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

15 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I не представляет собой N-[6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-ил]никотинамид, пиридин-3-иламид 6-(3,4-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты, (2,6-диметилпиридин-3-ил)амид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиримидин-5-иламид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-2-иламид 6-(3-трифторметилфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(4-фтор-3-трифторметилфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(3,5-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(3-трифторметилфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, [6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-ил]-(3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)метанон, (6-метоксипиридин-3-ил)амид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, [6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-ил]-(2,3-дигидро-инедол-1-ил)метанон, метилпиридин-3-иламид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (5-метоксипиридин-3-ил)амид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты, (4-метоксипиридин-3-ил)амид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(3-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты, [6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]-(2,3-дигидро-инедол-1-ил)метанон, пиридин-2-иламид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-4-иламид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (пиридин-4-илметил)амид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, [1,3,4]тиадиазол-2-иламид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, изоксазол-3-иламид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (6-трифторметилпиридин-3-ил)амид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (пиридин-3-илметил)амид 6-(3-

20

25

30

35

фенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиримидин-5-иламид 6-(3-хлор-4-фтор-фенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(3,4-дихлорфенил)-5-фторпиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(3,4-дихлорфенил)-5-фторпиримидин-4-карбоновой кислоты, (2,6-диметилпиридин-3-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)-5-фторпиримидин-4-карбоновой кислоты, пиримидин-5-иламид 6-(3,4-дихлорфенил)-5-фторпиримидин-4-карбоновой кислоты, (3,5-диметил-изоксазол-4-ил)амид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(5-хлор-2-фторфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, оксазол-2-иламид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (3-метил-[1,2,4]-тиадиазол-5-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(4-хлор-3-фтор-фенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (2,6-диметилпиридин-3-ил)амид 6-(4-хлор-3-фтор-фенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, ((R)-1-фенилэтил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (тетрагидропиран-4-илметил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (тетрагидропиран-4-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-илметил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (1-метил-1H-пиразол-3-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридазин-3-иламид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиразин-2-иламид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(4-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиримидин-5-иламид 6-(4-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, ((S)-1-пиридин-4-илэтил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, ((R)-1-пиридин-3-илэтил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, ((S)-1-пиридин-4-илэтил)амид 6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, ((S)-1-пиридин-3-илэтил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(4-хлор-2-фторфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (1-метил-1H-индазол-3-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиримидин-5-иламид 6-(3-фторфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиримидин-5-иламид 6-(4-хлор-2-фторфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, гидрохлоридную соль (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амида 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, [1-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил)этил]амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (тетрагидрофуран-3S-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (тетрагидрофуран-3R-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, гидрохлоридную соль (1-пиперидин-4-илэтил)амида 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, пиридин-3-иламид 6-(3-хлор-2-фторфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, гидрохлоридную соль (4-диметиламино-

тетрагидропиран-4-илметил)амида 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (2,4-диметилпиридин-3-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (6-метил-пиридазин-3-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (3-трет-бутилизоиазол-5-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (3,5-диметилпиразин-2-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, [1,3,4]оксадиазол-2-иламид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, гидрохлоридную соль 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-(1-азабицикло[2.2.2]окт-4-илметил)амида, (3-трифторметил-изоксазол-5-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (5-оксопирролидин-3-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, [5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (5-оксопирролидин-2-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (5-трифторметил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)амид 6-(3-бромфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, (4-гидрокситетрагидропиран-4-илметил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты, гидрохлоридную соль (S)-пирролидин-3-иламида 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты или гидрохлоридную соль (R)-пирролидин-3-иламида 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты.

20 В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой (5-оксопирролидин-2-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах реализации X^1 не представляет собой 3,4-дихлорфенил.

25 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I является меченым одним или более радиоактивными изотопами. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I содержит один или более позитронно-активных радиоактивных изотопов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .

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

30 Также предложены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из таблицы 1, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

35 В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

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

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

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

Таблица 1

| Приме р | Структура | Приме р | Структура |
|------------|-----------|------------|-----------|
| 1 | | 6 | |
| 2 | | 7 | |
| 3 | | 8 | |
| 4 | | 9 | |
| 5 | | 10 | |

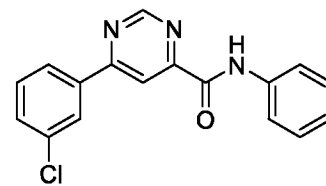
| Пример | Структура |
|--------|-----------|
| 11 | |
| 12 | |
| 13 | |
| 14 | |
| 15 | |
| 16 | |
| 17 | |
| 18 | |

| Пример | Структура |
|--------|-----------|
| 19 | |
| 20 | |
| 21 | |
| 22 | |
| 23 | |
| 24 | |
| 25 | |
| 26 | |

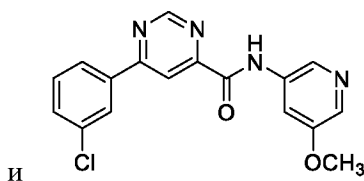
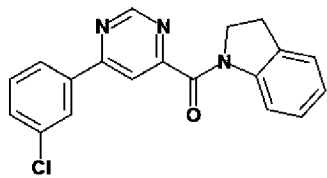
| Пример | Структура |
|--------|-----------|
| 27 | |
| 28 | |
| 29 | |
| 30 | |
| 31 | |
| 32 | |
| 33 | |
| 34 | |

| Пример | Структура |
|--------|-----------|
| 35 | |
| 36 | |
| 37 | |
| 38 | |
| 39 | |
| 40 | |
| 41 | |

при этом указанное соединение необязательно является меченным одним или более



радиоактивными изотопами, за исключением мечения



изотопами.

одним или более радиоактивными

5

Диагностические способы и применение

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

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

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

Таким образом, соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно вводить способами, известными в данной области техники, включая способы, описанные в настоящем документе. Соединение или визуализирующий агент может поступать в
10 кровотоков и связываться с белком, склонным к агрегации, или с его агрегатами. Если соединение или визуализирующий агент имеет радиоактивную изотопную метку, то могут быть обнаружены выпускаемые частицы.

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

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

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

В некоторых вариантах реализации часть тела или область тела выбрана из головы, спинного мозга, конечности, грудной клетки и/или брюшной полости. В некоторых вариантах реализации часть тела или область тела представляет собой головной мозг. В некоторых

вариантах реализации белок НТТ находится в базальном ядре. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в головном мозге, печени, сердце и/или мышце индивидуума. В некоторых вариантах реализации получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации получение изображения включает ПЭТ визуализацию. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в базальном ядре, коре головного мозга, гиппокампе и/или стволе головного мозга индивидуума. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в форме мономеров, олигомеров или агрегатов, или их комбинации.

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

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

Также предложены диагностические способы применения соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению для мониторинга прогрессирования заболевания у пациента посредством количественного определения изменения уровней белка, склонного к агрегации, у пациента.

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

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

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или

визуализирующего агента согласно настоящему изобретению включает примерно 0,1, примерно 0,3, примерно 0,5, примерно 0,7, примерно 1, примерно 3, примерно 5, примерно 7, примерно 10, примерно 15 или примерно 20 мКи, или диапазон значений между ними. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента согласно
5 настоящему изобретению составляет примерно 10 мКи.

Подходящие радионуклиды, которые могут быть внедрены в соединение согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь ими, ^3H (также записываемый как T), ^{11}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I , ^{125}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{131}I , ^{15}O , ^{13}N и ^{211}At . Радионуклид, внедряемый в
10 соединение, зависит от конкретного применения визуализации. В некоторых вариантах реализации, включая ПЭТ визуализацию, могут быть использованы соединения с внедренным радионуклидом, выбранным из ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br . В некоторых областях применения также может быть целесообразным внедрение хелатообразующего радионуклида, такого как $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В некоторых вариантах реализации ^{18}F может быть предпочтительным по
15 сравнению с ^{11}C благодаря тому, что вследствие более продолжительного периода полураспада ^{18}F визуализацию можно проводить достаточно долго для обеспечения возможности проявления более интенсивного сигнала. В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть меченным позитронно-активным радионуклидом или гамма-излучающим радионуклидом. Некоторые примеры позитронно-активных радионуклидов включают ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I , которые имеют
20 периоды полураспада примерно 2, 10, 20, 110 минут, 16 часов и 4,2 дня, соответственно.

В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть меченным позитронным излучателем, выбранным из ^{11}C и ^{18}F . Способы внедрения ^{11}C могут включать, но не ограничиваясь ими, алкилирование $[^{11}\text{C}]$ иодметаном или $[^{11}\text{C}]$ метилтрифлатом. Углерод-11 имеет период полураспада
25 приблизительно 20 минут, поэтому ^{11}C обычно необходимо генерировать непосредственно по месту расположения циклотрона, и его можно получать в виде диоксида $[^{11}\text{C}]$ углерода. Диоксид $[^{11}\text{C}]$ углерода превращают в химические соединения, подходящие для радиосинтеза (обычно $[^{11}\text{C}]$ иодметана или т.п.), и осуществляют синтез радиофармацевтического соединения, и используют его непосредственно по месту проведения исследования методом ПЭТ визуализации
30 после определения соответствующей радиохимической чистоты и удельной активности. Типичные способы внедрения ^{18}F включают, но не ограничиваясь ими, нуклеофильный и электрофильный методы. Нуклеофильные методы включают замещение галогенида, тозилата или другой уходящей группы меченым фторидом цезия, фторидом калия, фторидом тетрабутиламмония, фторидом тетраметиламмония или фторидом калия Kryptofix-222.
35 Электрофильные реагенты, которые могут быть подходящими для внедрения изотопов $[^{18}\text{F}]$, включают меченый трифторид диэтиламиносеры (DAST), трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (Deoxofluor), N-фторбензолсульфонимид (NFSI), соли N-фторпиридиния, бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazoniabiцикло[2.2.2]октана (Selectfluor), трифлат

N-фторпиридиния, фторид ксенона, 2-пиридинсульфонилфторид (PyFluor), 2-пиридинсульфонилфторид, 4-пиридинсульфонилфторид, 4-хлор-2-пиридинсульфонилфторид, этенсульфонилфторид, фторбениодоксол, трифторид п-фторфениламиносеры, трифторид п-нитрофениламиносеры или трифторид пентафторфениламиносеры. Общие способы внедрения излучателей позитронов описаны в литературных источниках (например, см. Miller et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 47 (2008), 8998-9033; Jacobson, O. et al., *Bioconjugate Chem.*, 26 (2015), 1–18; Deng, X. et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 58(9), (2019), 2580-2605).

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

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

Показания и способы лечения

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

терапевтически эффективного количества соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению.

Далее представлены примеры заболеваний и патологических состояний.

Болезнь Хантингтона (HD)

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

 Белок хантингтин HD (белок НТТ) представляет собой мультидоменный белок размером 348 кДа, который содержит домен с высоким содержанием полиморфного глутамина/пролина на
20 его аминоконцах. Количество повторов CAG в гене IT₁₅ у здоровых индивидуумов варьируется от 6 до 35; количество повторов, равное 36 или более, определяет аллель HD. Размер удлинения CAG обратно пропорционален возрасту начала заболевания, и случаи начала в подростковом возрасте характеризуются удлинением из более 60 повторов. Более длинный домен полиQ предположительно вызывает конформационные изменения в белке НТТ, в результате чего он
25 образует внутриклеточные агрегаты, которые во многих случаях проявляются в виде ядерных включений. Однако агрегаты могут также образовываться вне ядер. Белок НТТ присутствует в ядре, теле клетки, дендритах и нервных окончаниях нейронов, а также связан со многими органеллами, включая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии.

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

 Базальные ядра представляют собой группу подкорковых ядер, ответственных в первую очередь за двигательный контроль, а также за другие функции, такие как усвоение двигательного навыка, исполнительные функции и поведение, а также эмоции. Нарушение сети базальных ядер

предположительно способствует возникновению некоторых двигательных нарушений. Для нормальной функции базальных ядер необходима тонкая настройка возбудимости нейронов в каждом ядре для определения степени ускорения или торможения движения в любой данный момент. Это опосредовано сложной организацией полосатого тела, где возбудимость средних шипиковых нейронов контролируется несколькими пре- и постсинаптическими механизмами, а также активностью интернейронов и обеспечивается несколькими рекуррентными или внутренними цепями базальных ядер. Двигательная цепь базальных ядер имеет две точки входа, полосатое тело и субталамическое ядро, а также выход, внутреннюю часть бледного шара, которая соединяется с корой через моторный таламус.

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

Нейродегенеративное заболевание представляет собой заболевание или патологическое состояние, при котором нарушается функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, например, болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-

Джозефа (спиноцеребеллярную атаксию 3 типа), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелизеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионную болезнь, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга на фоне пернициозной анемии, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию, спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, инсулинорезистентность или сухотку спинного мозга.

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

При введении субъекту соединение согласно настоящему изобретению может ингибировать дегенерацию нейронов. В некоторых вариантах реализации ингибирование дегенерации нейронов может включать ингибирование аксонной или нейронной дегенерации в нейроне. Такое ингибирование может относиться ко всему нейрону или его части, такой как тело клетки нейрона, аксоны и дендриты. Оценка может быть проведена, например, посредством анализа неврологической функции в соответствии со способами, известными в данной области техники. Введение соединения согласно настоящему изобретению может приводить к уменьшению по меньшей мере на 10% (например, по меньшей мере на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%) количества нейронов (или нейронных тел, аксонов или дендритов), дегенерирующих в популяции нейронов или у субъекта, по сравнению с количеством нейронов (или нейронных тел, аксонов или дендритов), дегенерирующих в популяции нейронов или у субъекта без введения одного или более соединений, описанных в настоящем документе.

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

кортикальные нейроны. Другие примеры типов клеток, которые можно подвергать лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают астроциты и микроглии.

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

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

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

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона.

Также предложено применение соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для применения для диагностики, предотвращения или лечения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе.

Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой болезнь Хантингтона.

Визуализирующие агенты и фармацевтические композиции

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

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

Для ПЭТ визуализации введение индивидуума соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению может быть внутривенным. Фармацевтическая композиция
30 может быть в форме стерильной водной или маслянистой суспензии для инъекций. Такая суспензия может быть составлена в соответствии с известными способами, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих средств, упомянутых в настоящем документе. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичной, приемлемой для
35 парентерального введения несущей среде, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред, которые можно использовать, – вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно

использовать любые безвкусные нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения композиций для инъекций можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Такие растворы могут быть составлены в форме 0,01%-10% изотонических растворов с pH 5-7, с использованием соответствующих солей.

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

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

20 Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также можно вводить с помощью микросфер, липосом, других систем доставки в форме микрочастиц, или в виде лекарственных форм с устойчивым высвобождением, помещенных в определенные ткани, включая кровь. Подходящие примеры носителей с устойчивым высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в форме общих изделий, например, суппозиториев или
25 микрокапсул. Примеры технологий и протоколов, упомянутых выше, а также других технологий и протоколов, которые могут быть использованы, представлены в публикациях Remington, Pharmaceutical Sciences, 18e изд., Gennaro, A. R., Lippincott Williams & Wilkins; 20e изд. (15 декабря, 2000), ISBN 0-912734-04-3, и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N. C. et al., 7e изд, ISBN 0-683305-72-7, полное описание которых включено в настоящий
30 документ посредством ссылки.

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

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

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

В фармацевтическую композицию могут быть включены необязательные активные агенты, которые по существу не влияют на активность соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению.

Эффективные концентрации по меньшей мере одного соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению смешивают с подходящей фармацевтически приемлемой несущей средой. В тех случаях, когда соединение или визуализирующий агент проявляет недостаточную растворимость, могут быть использованы способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваясь ими, использование соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), использование поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном буфере, например, с бикарбонатом натрия.

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

Фармацевтические композиции могут быть составлены для перорального применения, например, в форме таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий,

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

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

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

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть введен в пероральные жидкие препараты, такие как, например, водные или масляные суспензии,
25 растворы, эмульсии, сиропы или эликсиры. Кроме того, фармацевтические композиции, содержащие соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть представлен в форме сухого продукта для разведения водой или другой подходящей несущей средой перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сорбитовый сироп, метилцеллюлоза, глюкоза/сахар,
30 сироп, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия и гидрированные съедобные жиры), эмульгаторы (например, лецитин, моноолеат сорбитана или гуммиарабик), неводные несущие среды, которые могут содержать съедобные масла (например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, силильные сложные эфиры, пропиленгликоль и этиловый спирт) и консерванты (например, метил- или пропил-*n*-
35 гидроксibenзоат и сорбиновая кислота).

Для суспензии типичные суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, Avicel® RC-591, трагакант и альгинат натрия; типичные

смачивающие агенты включают лецитин и полисорбат 80; и типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия.

Предложены водные суспензии, содержащие соединение или визуализирующий агент в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий.

5 Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой природные фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, 10 или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитовый заменитель, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, 15 полиэтиленсорбитановый заменитель. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат.

Масляные суспензии могут быть получены суспендированием соединения или визуализирующего агента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин.

20 Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители, такие как вышеуказанные подсластители, и ароматизаторы для обеспечения приятного вкуса композиций для перорального применения. Такие фармацевтические композиции могут быть законсервированы посредством добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

25 Фармацевтические композиции также могут быть в форме эмульсии типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгирующие агенты могут представлять собой природные камеди, например, гуммиарабик или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, фосфатиды соевых 30 бобов, лецитин и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидридов, например, моноолеат сорбитана, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии посредством добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим 35 или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов упомянуты выше.

Таблетки, как правило, содержат обычные фармацевтически приемлемые адьюванты в качестве инертных разбавителей, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактоза и

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

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

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

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения лекарственного соединения. Такие фармацевтические композиции могут быть получены посредством смешивания лекарственного соединения с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и, следовательно, плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное соединение. Такие материалы включают масло какао и полиэтиленгликоли.

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

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

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

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

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

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также можно вводить в форме липосомной системы доставки. Липосомы можно классифицировать на мелкие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть получены из различных амфипатических молекул, в частности, фосфолипидов. Компоненты липосом могут включать холестерин, стеариламин и/или

фосфатидилхолины. Липосомы подходят для различных способов введения, включая местное введение и инъекции в различные ткани. Таким образом, предусмотрено интравитреальное (например, при лечении глаукомы), интраперитонеальное, внутривенное, внутрисосудистое, внутрисуставное и внутримышечное введение липосом.

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

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

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

Фармацевтические композиции могут также содержать дополнительные активные агенты, которые могут быть выбраны из широкого ряда молекул, которые могут действовать различным
25 образом, усиливая терапевтический эффект соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению. Такие необязательные другие активные агенты, при их наличии, обычно используют в фармацевтических композициях в количестве от 0,01% до 15%. Некоторые варианты реализации содержат от 0,1% до 10% по массе композиции. Другие варианты реализации содержат от 0,5% до 5% по массе композиции.

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

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

Наборы и упаковка

15 В настоящем документе также предложены наборы, которые содержат соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и подходящую упаковку. В некоторых вариантах реализации набор дополнительно содержит инструкции по применению. В некоторых вариантах реализации набор содержит соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и этикетку и/или инструкции по применению соединений для 20 лечения определенных показаний, включая заболевания или патологические состояния, описанные в настоящем документе.

В настоящем документе также предложены промышленные изделия, которые содержат соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, в подходящей емкости. Емкость может представлять собой флакон, банку, ампулу, наполненный шприц и пакет 25 для внутривенного вливания.

Также предложены упакованные фармацевтические композиции. Такие упакованные композиции содержат фармацевтическую композицию, содержащую соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и инструкции по применению композиции для лечения субъекта (обычно пациента, являющегося человеком). В некоторых 30 вариантах реализации инструкции относятся к применению фармацевтической композиции для обнаружения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе. Упакованная фармацевтическая композиция может содержать инструкцию по применению препарата; например, для пациента или лечащего врача, или в форме этикетки на упакованной фармацевтической композиции. Инструкция по применению препарата может включать, 35 например, информацию об эффективности, дозе и введении, противопоказаниях и неблагоприятных реакциях, связанных с фармацевтической композицией.

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

5 Также предложено применение соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для применения для диагностики, предотвращения или лечения заболевания или патологического состояния согласно настоящему изобретению. Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой болезнь Хантингтона.

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

15 **Комбинированная терапия**

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

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

вальпроат, ламотригин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, серталин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин и рisperидон. В некоторых вариантах реализации активный агент представляет собой карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эскиталопрам, вальпроат, 5 ламотригин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, серталин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин или рisperидон.

Также предложены способы лечения или предотвращения болезни Альцгеймера, включая лечение нарушений памяти и/или когнитивных способностей, связанных с болезнью 10 Альцгеймера, включающие одновременное или последовательное введение субъекту соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительных агентов. В некоторых вариантах реализации активный агент представляет собой Reminyl® (галантамин), Cognex® (такрин), Aricept® (донепезил), Exelon® (ривастигмин), Akatinol® (мемантин), Neotropin™ (соматропин), Eldepryl® (селегилин), эстроген или 15 клиоквинол.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с активным агентом для лечения болезни Паркинсона, например, с L-дофа, агонистами дофамина (например, бромкриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, каберголин, апоморфин и лизурид), ингибиторами дофа-декарбоксилазы (например, леводопа, бенсеразид и 20 карбидопа) и/или ингибиторами MAO-B (например, селегилин и разагилин). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с активным агентом для лечения болезни Альцгеймера, например, с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, галантамин и ривастигмин) и/или с антагонистами рецептора NMDA (например, мемантин).

25

Синтез соединений

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть получен способами, описанными в настоящем документе, и их стандартными модификациями, которые станут понятны с учетом настоящего описания и способов, известных в данной области 30 техники. Помимо способов, описанных в настоящем документе, могут быть использованы обычные и общеизвестные способы синтеза. Синтез типичного соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению может быть осуществлен в соответствии с нижеследующими примерами. При их наличии в продаже, реагенты могут быть приобретены, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических 35 реактивов.

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть получен из доступных исходных материалов с применением, например, следующих общих способов и приемов. Следует понимать, что при указании типичных или предпочтительных

условий проведения процесса (т.е. температуры реакции, времени, молярных соотношений реагентов, растворителей, давления и т.д.), также могут быть использованы другие условия проведения процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут
5 быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации.

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

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

Исходные материалы для следующих реакций представляют собой известные соединения, или они могут быть получены известными способами или их очевидными модификациями.
30 Например, многие из исходных материалов доступны в продаже у коммерческих поставщиков, таких как Sigma Aldrich, Alfa Aesar и т.п. Другие могут быть получены способами или их очевидными модификациями, описанными в стандартных научных работах, таких как Fieser and Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, тома 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd, *Chemistry of Carbon Compounds*, тома 1-5 и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, тома 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March, *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 5e издание, 2001), и Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» и «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях проведения реакции, описанной

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

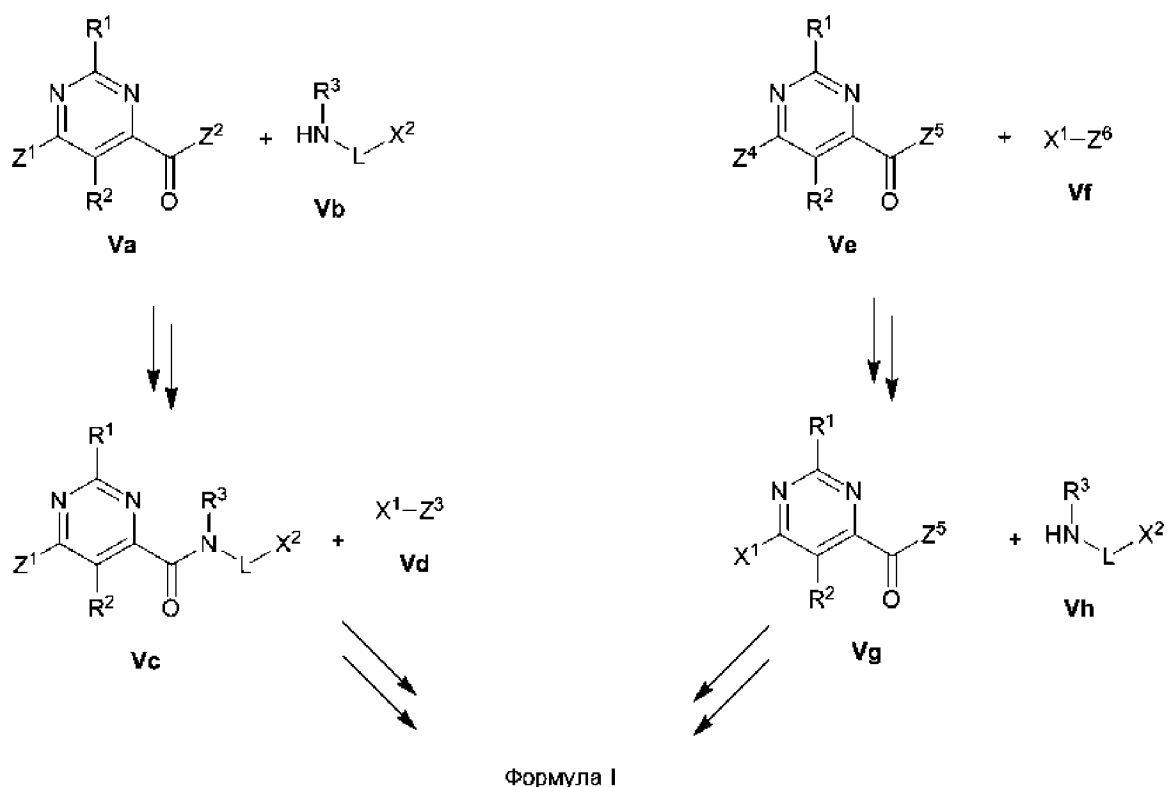
Термин «q.s.» означает добавление количества, достаточного для достижения указанной
10 функции, например, для доведения раствора до требуемого объема (т.е. 100%).

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

Введение метки в соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть осуществлено посредством приведения во взаимодействие соответствующего исходного материала(ов) с реагентов, содержащим радиоактивный изотоп. Предложенные способы обычно соответствуют таким же принципам, как в стандартных органических химических реакциях, и могут быть осуществлены любым способом, известным
15 20 специалистам в данной области техники, включая способы, предложенные в настоящем описании.

На схеме 1 представлены иллюстративные синтетические способы синтеза соединений, предложенных в настоящем документе (например, соединений формулы I).

Схема 1



На схеме 1 R^1 , R^2 , R^3 , L , X^1 и X^2 имеют значения, определенные в настоящем документе, а Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 имеют значения, определенные ниже.

- 5 На схеме 1 соединение Va может быть преобразовано в соединение Vc в одну или более стадий. Соединение Va может быть приведено во взаимодействие с соединением Vb с получением соединения Vc. В соединении Va Z^1 может представлять собой соответствующую уходящую группу для реакции перекрестного сочетания (например, галоген, такой как хлор). Z^2 может представлять собой соответствующую уходящую группу для реакции образования амидной связи
- 10 (например, гидроксил или галоген, такой как хлор, или псевдогалогенид, такой как сульфонил). Если Z^2 представляет собой гидроксил, то условия реакции образования амидной связи между соединением Va и соединением Vb включают связывающий агент для образования амидной связи (например, NATU, EDC), основание (например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин), необязательно катализатор (например, 4-диметиламинопиридин или гидроксibenзотриазол) и
- 15 подходящий растворитель (например, полярный апротонный растворитель, такой как ДМФА или пиридин). Если Z^2 представляет собой галогенид или псевдогалогенид, то условия реакции образования амидной связи между соединением Va и соединением Vb включают основание (например, NaH) и подходящий растворитель (например, полярный апротонный растворитель, такой как ДМФА), при этом соединение Vb может быть необязательно депротонировано до
- 20 приведения в контакт с соединением Va.

Затем соединение Vc может быть приведено во взаимодействие с соединением Vd с получением соединения формулы I. В соединении Vd Z^3 может быть подходящим партнером по связыванию (например, для перекрестного сочетания на металлическом катализаторе) для

присоединения X^1 (например, бороновой кислотой или бороновым сложным эфиром). Перекрестное сочетание может быть осуществлено в присутствии катализатора (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0), аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном), необязательно с основанием (например, карбонатом калия, фосфатом калия), в подходящем растворителе (например, в 1,4-диоксане, ДМФА, смеси ацетонитрил/вода) и необязательно при повышенной температуре (например, от 25 до 100 °C).

Альтернативно, ссылаясь на схему 1, соединение Ve может быть приведено во взаимодействие с соединением Vf с получением соединения Vg в подходящих условиях перекрестного сочетания, например, в условиях, описанных в настоящем документе (например, для реакции соединения Vc с соединением Vd), или в условиях, известных в данной области техники. В соединении Ve Z^4 может представлять собой соответствующую уходящую группу для реакции перекрестного сочетания (например, галоген, такой как хлор). В соединении Ve Z^5 может представлять собой соответствующую уходящую группу для реакции образования амидной связи (например, гидроксил или галоген, такой как хлор, или псевдогалогенид, такой как сульфонил). В соединении Vf Z^6 может быть подходящим партнером по связыванию (например, для перекрестного сочетания на металлическом катализаторе) для присоединения X^1 (например, бороновой кислотой или бороновым сложным эфиром).

На схеме 1 соединение Vg может быть приведено во взаимодействие с соединением Vh с получением соединения формулы I в подходящих условиях для образования амидной связи, например, в условиях, описанных в настоящем документе (например, для реакции соединения Va с соединением Vb), или в условиях, известных в данной области техники.

Специалистам в данной области техники понятно, что любое из соединений Va, Vb, Vc, Vd, Ve, Vf, Vg или Vh может быть доступно в продаже у коммерческого поставщика для любого конкретного варианта реализации. Альтернативный синтез соединения Va, Vb, Vc, Vd, Ve, Vf, Vg или Vh может быть таким согласно настоящему изобретению или может быть известным специалистам в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

30 Общие экспериментальные способы

Доступные в продаже реагенты и растворители (марки для ВЭЖХ) использовали без дополнительной очистки. Спектры 1H ЯМР записывали на спектрометре Bruker DRX 500 МГц или на спектрометре Bruker DPX 250 МГц, на спектрометре Bruker AVANCE 300 300 МГц или на спектрометре Bruker AVANCE 500 500 МГц в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях. Колоночная флэш-хроматография относится к автоматизированной очистке на системах Biotage Isolera с использованием предварительно упакованных колонок с диоксидом кремния соответствующего размера SNAP или KPNH, или на системах Isco Combiflash Rf с использованием предварительно упакованных колонок с диоксидом

кремния, а растворители указаны в экспериментальном разделе. Анализ тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластинах Kieselgel 60 F254 (Merck) и визуализировали с помощью УФ света. Хроматографию SCX проводили на системе Biotage Isolute Flash SCX-2, загружая образец в метанол и элюируя метанолом, затем 5% раствором аммиака в метаноле.

5 Методы ВЭЖХ с кислотной фазой

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

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

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

Альтернативно, метод 4 аналитической ВЭЖХ-МС проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV, используя обращенно-фазовую колонку Waters Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1 X 100 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты, В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) при температуре колонки 40 °С за 5,0 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин, объем ввода пробы 3 мкл, скорость потока = 0,6 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор SPD-M20A. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 100 до 1000 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя LCMS2010EV. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Альтернативно, метод 5 аналитической ВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity UPLC с PDA и ELS детекторами, используя колонку Phenomenex Kinetex-XB C-18 (1,7 мкм, 2,1 мм X 100 мм) при температуре колонки 40 °С, градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты; В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) за 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин,

скорость потока = 0,6 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор Waters Acquity. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 150 до 850 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя Waters ZQ. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

5 Альтернативно, метод 6 аналитической ВЭЖХ проводили на системе Varian Pro Star 210, используя колонку XBridge C18 (3,5 мкм, 4,6 мм x 150 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% трифторуксусной кислоты; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусной кислоты) при комнатной температуре колонки (приблизительно 22 °С) за 20,0 мин, затем 100% В в течение 1,0 мин, скорость потока = 1,0 мл/мин. УФ спектры записывали при 254 и 215 нм, используя детектор
10 Varian Pro Star 330 (PDA).

Альтернативно, метод 7 СВЭЖХ проводили на системе Waters Acquity H-Class, используя колонку Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 75 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% трифторуксусной кислоты; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусной кислоты) при комнатной температуре колонки (приблизительно 22 °С) за 6,0 мин, затем 100% В в течение 2,0 мин,
15 скорость потока = 0,5 мл/мин. УФ спектры записывали при 254 и 215 нм.

Альтернативно, масс-спектры и анализы ЖХМС проводили на системе Waters Acquity SQD (ИЭР, сверхэффективная ЖХМС) или на системе ЖХМС Agilent G6100A SQ.

Методы ВЭЖХ с основной фазой

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

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

35 Затем меняли метод 5 ВЭЖХ-МС на метод 9 ВЭЖХ-МС, в котором скорость потока увеличивали до 0,6 мл/мин. Все остальные параметры были без изменений.

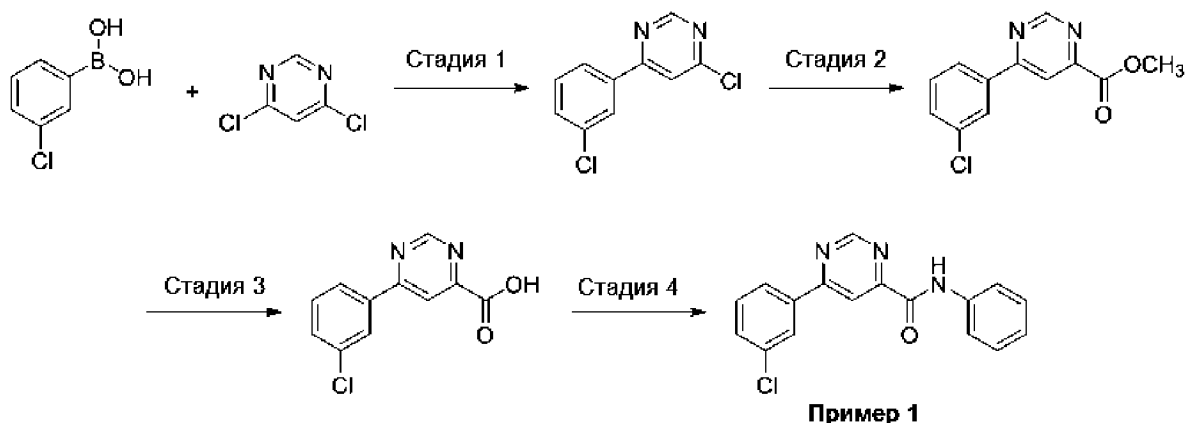
Альтернативно, метод 10 аналитической ВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity UPLC с PDA и ELS детекторами Waters, используя колонку UPLC® CSH™ (1,7 мкм, 2,1 x 100

мм), при температуре колонки 40 °С; градиент 5-100% В (А = 2 мМ бикарбонат аммония в воде, забуференный до рН 10, В = ацетонитрил) за 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин, объем ввода пробы 1 мкл, скорость потока = 0,6 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор Waters Acquity. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 150 до 850 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя Waters Quattro Premier XE. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

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

Способ 1

Схема способа 1



10

Пример 1: 6-(3-Хлорфенил)-N-фенилпиримидин-4-карбоксамид

Стадия 1: 4-Хлор-6-(3-хлорфенил)пиримидин

3-Хлорфенилбороновую кислоту (10,0 г, 64 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (4,23 г, 3,6 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 4,6-дихлорпиримидина (13,6 г, 91 ммоль) в 1,4-диоксане (160 мл). К полученной смеси добавляли 2 М раствор K₂CO₃ (80 мл), нагревали смесь при 90 °С в течение 1,5 часа в атмосфере N₂. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в ДХМ (500 мл) и промывали водой (200 мл). Снова экстрагировали водную фазу ДХМ (200 мл) и промывали объединенные органические экстракты насыщенным солевым раствором (200 мл). Концентрировали органический слой в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 5% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения. Т_г (ВЭЖХ-МС, метод 3) = 2,15 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 225,0.

15

20

Стадия 2: Метил-6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоксилат

4-Хлор-6-(3-хлорфенил)пиримидин (4,6 г, 20,3 ммоль), PdCl₂(dppf)·ДХМ (830 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (5,65 мл, 40,5 ммоль) суспендировали в дегазированном MeOH (200 мл) в емкости для работы под давлением, оснащенной магнитной мешалкой. Атмосферу в реакционной емкости заменяли на N₂ посредством последовательного вакуумирования и закачивания газообразного N₂ (указанный процесс повторяли три раза). Затем продували емкость СО посредством последовательного закачивания СО и вакуумирования. Давление в емкости доводили до 5 бар СО и нагревали при 50 °С при перемешивании в течение 3 часов. Оставляли

30

реакционную емкость остывать до комнатной температуры, затем стравливали СО и продували N₂. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растворяли полученный остаток в EtOAc (30 об.) и воде (30 об.). Отфильтровывали раствор через хлопковую вату и отделяли органический слой, и концентрировали при пониженном давлении. Водный слой снова экстрагировали ДХМ, отделяли органический слой и концентрировали в вакууме. Остатки обоих экстрактов объединяли с продуктом повторного эксперимента (в эквивалентном масштабе). После очистки колоночной хроматографией (диоксид кремния, 0-20% EtOAc - гептан) получали указанное в заголовке соединение. Тг (ВЭЖХ-МС, метод 3) = 1,99 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 250,0.

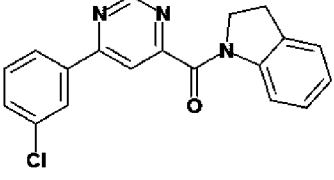
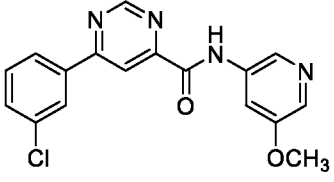
Стадия 3: 6-(3-Хлорфенил)пиримидин-4-карбоновая кислота

Метил-6-(3-хлорфенил)пиримидин-4-карбоксилат (8,65 г, 34,8 ммоль) суспендировали в ТГФ (100 мл) и 1 М NaOH (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Удаляли ТГФ в вакууме, а водный слой, содержащий взвешенное твердое вещество, доводили до рН 1 с помощью концентрированной HCl. Добавляли MeCN (300 мл) и нагревали смесь до 90 °С в течение 90 минут. Охлаждали смесь до комнатной температуры и собирали твердое вещество фильтрованием, и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,70-7,51 (м, 2H). Тг (ВЭЖХ-МС, метод 3) = 1,82 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 235,0.

Стадия 4: 6-(3-Хлорфенил)-N-фенилпиримидин-4-карбоксамид

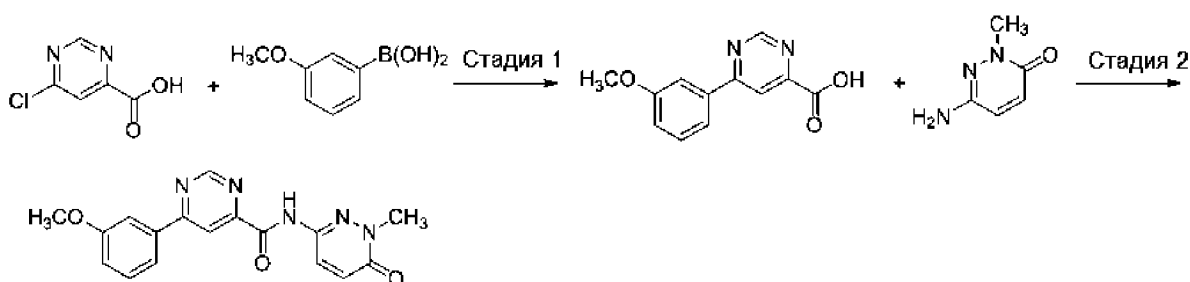
6-(3-Хлорфенил)пиримидин-4-карбоновую кислоту (200 мг, 0,85 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл). Добавляли EDC-гидрохлорид (243 мг, 1,3 ммоль) и HOBT (115 мг, 0,85 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли анилин (80 мг, 0,85 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество EDC-гидрохлорида (81 мг, 0,42 ммоль) и нагревали смесь до 50 °С в течение 1 часа, затем охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли водой (4 мл). Добавляли ДХМ (10 мл) и встряхивали смесь, затем отделяли органический слой. Органический слой промывали водой (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл), затем концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество промывали водой (3 x 5 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Тг (ВЭЖХ-МС, метод 4) = 5,17 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 309,9.

Указанным способом получали также:

| Пример | Структура | Данные ЖХМС |
|--------|---|--|
| 2 |  | Тг (ВЭЖХ-МС, метод 4) = 4,57 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 336,1. |
| 3 |  | Тг (ВЭЖХ-МС, метод 4) = 4,15 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 341,1. |

Способ 2

Схема способа 2



5

Пример 4: 6-(3-Метоксифенил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиримидин-4-карбоксамид

Стадия 1: 6-(3-Метоксифенил)пиримидин-4-карбоновая кислота

Смесь 6-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (157 мг, 0,987 ммоль), (3-метоксифенил)бороновой кислоты (150 мг, 0,987 ммоль), трехосновного фосфата калия (629 мг, 2,96 ммоль) и аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (40 мг, 0,049 ммоль) в MeCN (1,0 мл) и воде (1,0 мл) нагревали при 60 °С в течение 2 часов. По истечении указанного времени адсорбировали неочищенную смесь продукта на силикагель и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-100% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,17 (шс, 1H), 9,14 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,78 - 7,70 (м, 2H), 7,45 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, *J* = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H).

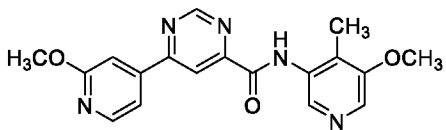
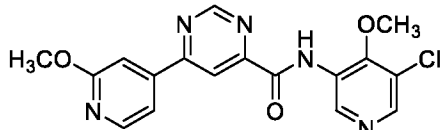
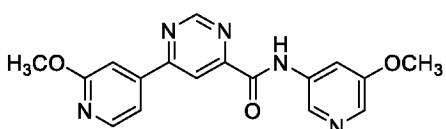
Стадия 2: 6-(3-Метоксифенил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиримидин-4-карбоксамид

EDC (170 мг, 0,886 ммоль) добавляли к смеси 6-(3-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (136 мг, 0,591 ммоль) и 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (74 мг, 0,59 ммоль) в безводном пиридине (2 мл) и перемешивали полученную реакционную смесь при

комнатной температуре в течение 16 часов. По истечении указанного времени разбавляли смесь водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Разделяли слои и промывали органический слой насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в ДХМ) и проводили перекристаллизацию полученного продукта из MeCN с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 9,44 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,92 - 7,87 (м, 1H), 7,83 (т, J = 2,5 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 - 7,17 (м, 1H), 7,08 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,64 (с, 3H). Тг (ВЭЖХ, метод 6) = 14,11 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 338,1.

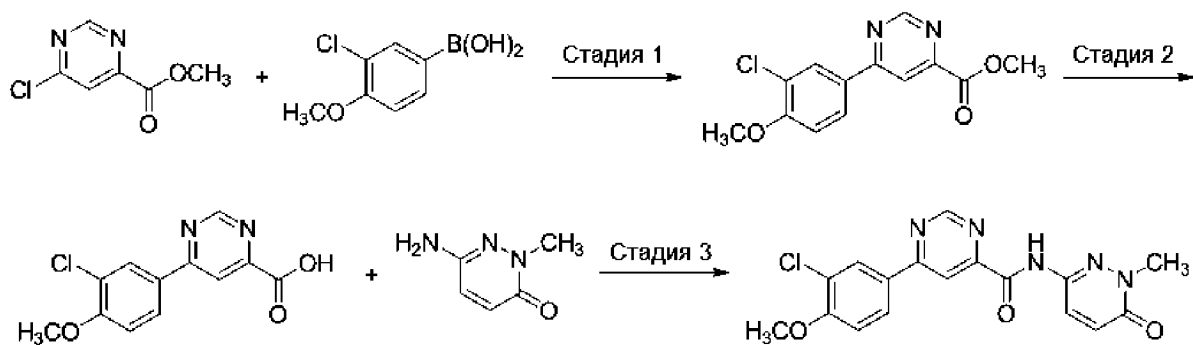
10

Указанным способом получали также:

| Пример | Структура | Данные ЖХ и МС |
|--------|---|---|
| 5 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,13 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 352,2. |
| 6 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,54 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 372,1. |
| 7 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,01 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 338,1. |

Способ 3

Схема способа 3



Пример 8

Пример 8: 6-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиримидин-4-карбоксамид

Стадия 1: Метил-6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксилат

5 Смесь метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилата (200 мг, 1,16 ммоль), (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (432 мг, 2,32 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (85 мг, 0,12 ммоль) и фосфата калия (738 мг, 3,48 ммоль) в ДМФА (10 мл) продували аргоном и нагревали в герметично закрытой пробирке при 60 °С в течение 3 часов. По истечении указанного времени концентрировали
10 реакционную смесь при пониженном давлении и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 279,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,35 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,53 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,39 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,31 (дд, *J* = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,95 (с, 3H).

15 **Стадия 2: 6-(3-Хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновая кислота**

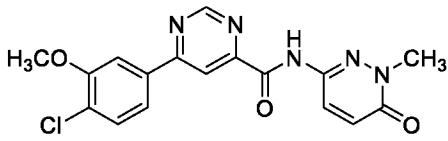
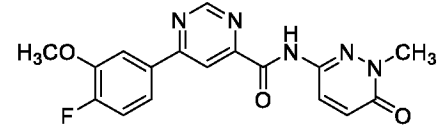
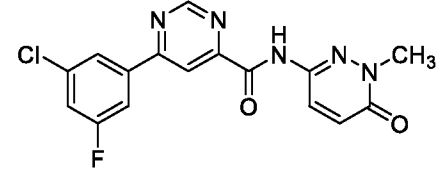
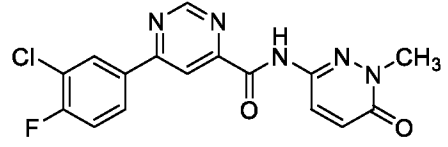
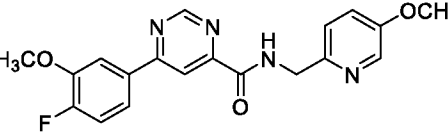
Гидроксид лития (18 мг, 0,44 ммоль) добавляли к раствору метил-6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксилата (122 мг, 0,438 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) и воде (1,2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. По истечении указанного времени удаляли растворитель при пониженном давлении и добавляли воду. Подкисляли смесь до
20 pH 2 с помощью 2 н. HCl. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 265,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,94 (шс, 1H), 9,34 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (дд, *J* = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

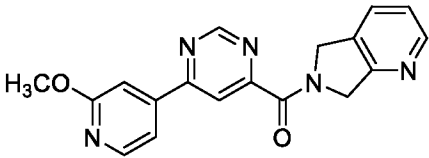
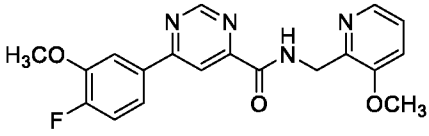
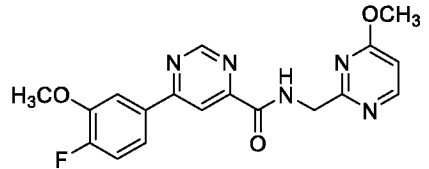
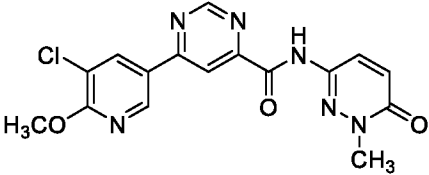
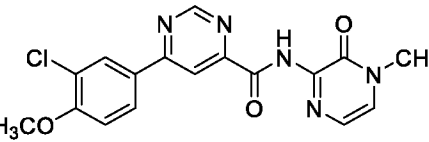
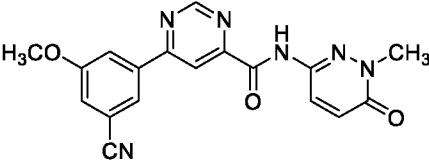
25 **Стадия 3: 6-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиримидин-4-карбоксамид**

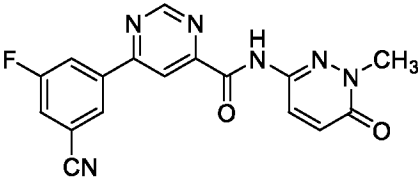
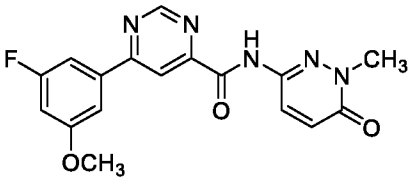
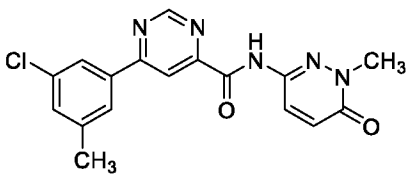
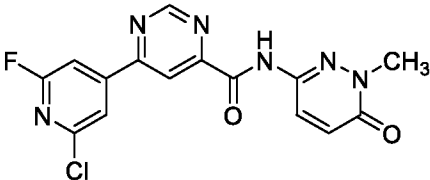
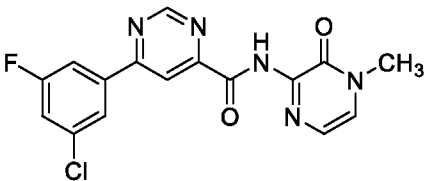
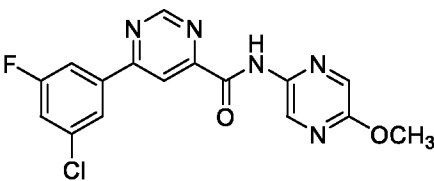
НАТУ (480 мг, 1,26 ммоль) добавляли к смеси 6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (167 мг, 0,631 ммоль), 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (79 мг, 0,63 ммоль) и DIPEA (0,33 мл, 1,9 ммоль) в ДМФА (12 мл) и перемешивали смесь при комнатной
30 температуре в течение 16 часов. По истечении указанного времени добавляли воду (50 мл) и отделяли полученный осадок фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения. ¹H

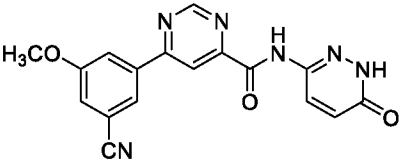
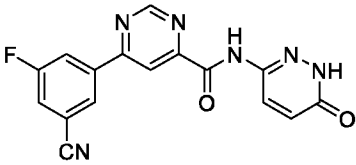
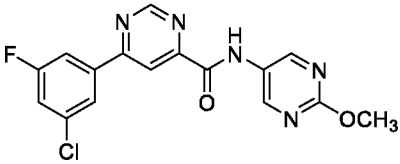
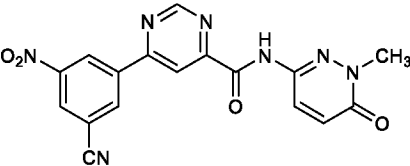
ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,89 (с, 1H), 9,38 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,58 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,41 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (дд, *J* = 10,8, 2,1 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,64 (с, 3H). Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,42 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H⁺) 372,0.

5 Указанным способом получали также (в некоторых случаях на стадии 3 использовали подходящий связующий агент (например, EDC)):

| Пример | Структура | Данные ЖХМС |
|--------|---|---|
| 9 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,45 мин, <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) (M+H ⁺) 372,0. |
| 10 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,08 мин, <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) (M+H ⁺) 356,1. |
| 11 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,72 мин, <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) (M+H ⁺) 360,0. |
| 12 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,63 мин, <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) (M+H ⁺) 360,0. |
| 13 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,55 мин, <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) (M+H ⁺) 369,1. |

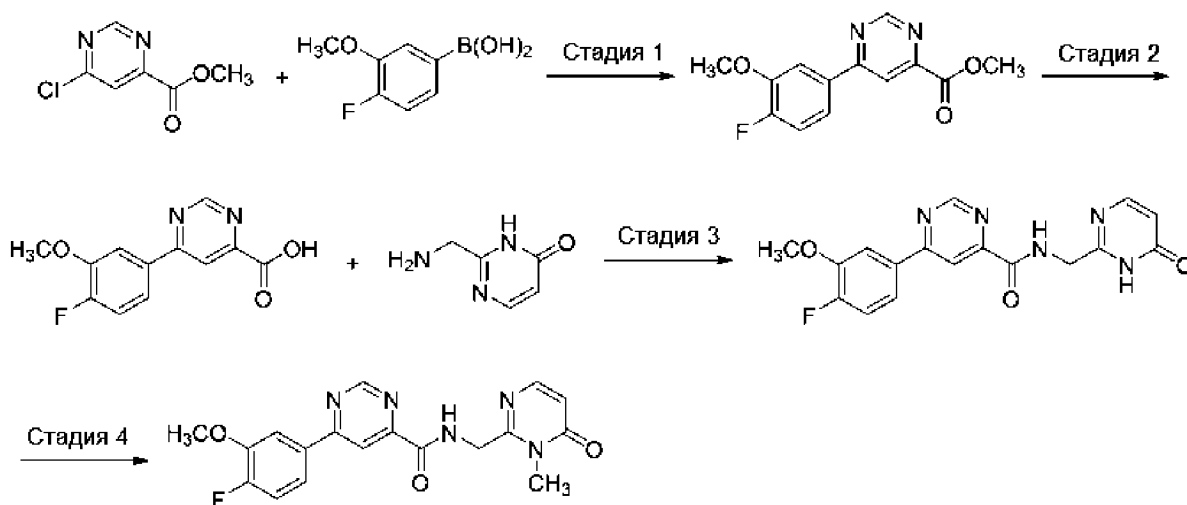
| Пример | Структура | Данные ЖХМС |
|--------|---|---|
| 14 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,03 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 334,0. |
| 15 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,69 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 369,1. |
| 16 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,36 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 370,2. |
| 17 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,89 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 373,0. |
| 18 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,76 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 372,1. |
| 19 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,77 мин, m/z (ИЭР ⁻) (M-H) ⁻ 361,4. |

| Пример | Структура | Данные ЖХМС |
|--------|---|---|
| 20 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,94 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 351,0. |
| 21 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,28 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 356,1. |
| 22 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,94 мин, m/z (ИЭР ⁻) (M-H) ⁻ 354,2. |
| 23 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,30 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 361,0. |
| 24 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,64 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 360,1. |
| 25 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 6,06 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 360,0. |

| Пример | Структура | Данные ЖХМС |
|--------|---|---|
| 26 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,08 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 349,0. |
| 27 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 4,68 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 337,0. |
| 28 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,99 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 360,1. |
| 41 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,53 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 378,0. |

Способ 4

Схема способа 4



Пример 29

Пример 29: 6-(4-Фтор-3-метоксифенил)-N-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид

Стадия 1: Метил-6-(4-фтор-3-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксилат

Смесь метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилата (250 мг, 1,45 ммоль), (4-фтор-3-метоксифенил)бороновой кислоты (492 мг, 2,90 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (106 мг, 0,145 ммоль) и фосфата калия (923 мг, 4,35 ммоль) в ДМФА (12,5 мл) продували аргоном и нагревали в герметично закрытой пробирке при 60 °С в течение 3 часов. По истечении указанного времени концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Полученный остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 100 мл) и промывали объединенные органические слои водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дважды очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 263,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,96 - 7,91 (м, 1H), 7,42 (дд, J = 11,1, 8,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,96 (с, 3H).

Стадия 2: 6-(4-Фтор-3-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновая кислота

Моногидрат гидроксида лития (3,4 мг, 0,081 ммоль) добавляли к раствору метил-6-(4-фтор-3-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксилата (21 мг, 0,080 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и воде (0,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. По истечении указанного времени удаляли растворитель при пониженном давлении и добавляли воду. Подкисляли смесь до pH 2 с помощью 2 н. HCl. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 249,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,00 (шс, 1H), 9,39 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,56

(д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J = 8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,95 - 7,90 (м, 1H), 7,42 (дд, $J = 11,4, 8,7$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H).

Стадия 3: 6-(4-Фтор-3-метоксифенил)-N-((6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид

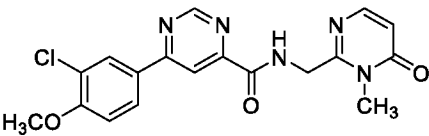
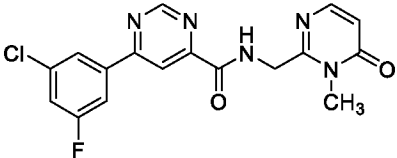
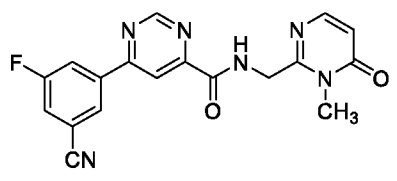
5 NATU (245 мг, 0,645 ммоль) добавляли к смеси 6-(4-фтор-3-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (80 мг, 0,32 ммоль), дигидрохлорида 2-(аминометил)пиримидин-4(3H)-она (64 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,6 ммоль) в ДМФА (6 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. По истечении указанного времени добавляли воду (50 мл) и собирали полученный осадок фильтрованием, и очищали колоночной флэш-
10 хроматографией (диоксид кремния, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 356,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,59 (шс, 1H), 9,42 - 9,38 (м, 2H), 8,57 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J = 8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,96 - 7,91 (м, 1H), 7,87 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 11,1, 8,7$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H).

Стадия 4: 6-(4-Фтор-3-метоксифенил)-N-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид

15 Карбонат калия (23 мг, 0,16 ммоль) и иодметан (0,03 мл, 0,4 ммоль) добавляли к раствору 6-(4-фтор-3-метоксифенил)-N-((6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксида (53 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (3,3 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. По истечении указанного времени добавляли воду (25 мл) и экстрагировали реакцию смесь EtOAc (50 мл). Промывали органический слой насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 40-60% EtOAc в ДХМ, затем 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. Полученный материал объединяли с предыдущей партией и растворяли в ДХМ (20 мл), промывали 10%
20 водным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный материал четыре раза растирали в MeCN при 82 °С и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,43 - 9,39 (м, 2H), 8,60 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,98 - 7,92 (м, 2H), 7,43 (дд, $J = 11,1, 8,7$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,99 (с, 30 3H), 3,50 (с, 3H). Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,84 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 370,2.

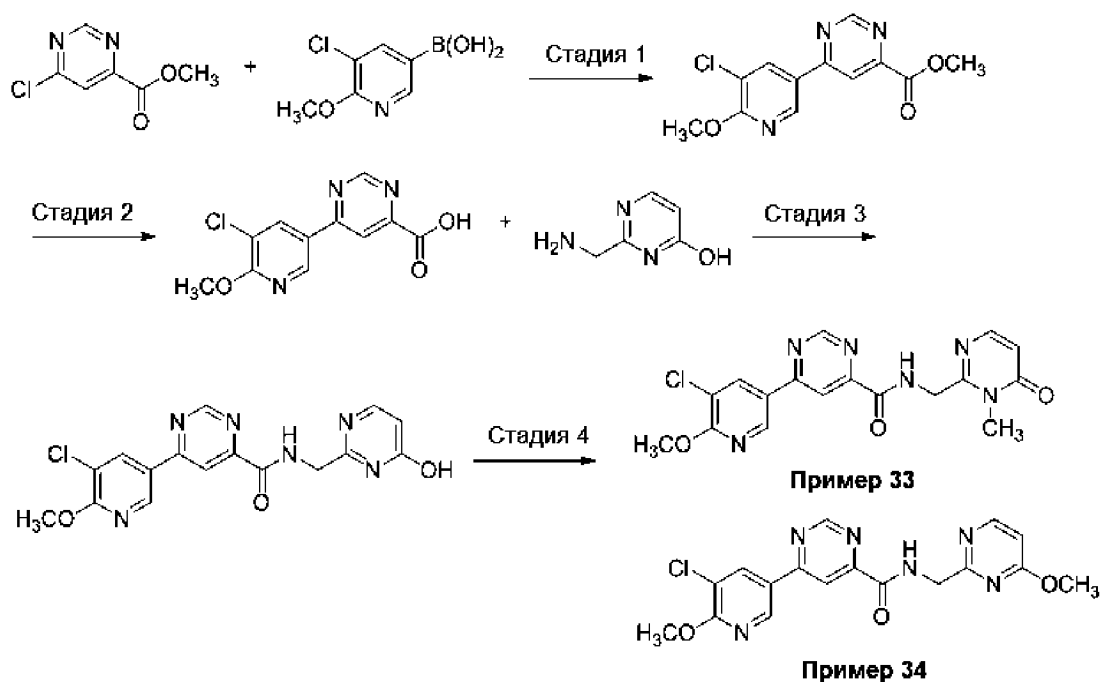
35

Указанным способом получали также:

| Пример | Структура | Данные ЖХМС |
|--------|--|---|
| 30 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,25 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 386,1. |
| 31 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,67 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 374,1. |
| 32 |  | Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 3,66 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 365,1. |

Способ 5

Схема способа 5



Примеры 33 и 34: 6-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-N-((1-метил-6-оксо-1,6-
5 дигидропиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид и 6-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-
ил)-N-((4-метоксипиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид

Стадия 1: Метил-6-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-4-карбоксилат

Смесь метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилата (100 мг, 0,579 ммоль), (5-хлор-6-
метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (217 мг, 1,16 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-
10 бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (42 мг, 0,058 ммоль) и фосфата калия
(369 мг, 1,74 ммоль) в ДМФА (5 мл) продували аргоном и нагревали в герметично закрытой
пробирке при 60 °С в течение 3 часов. По истечении указанного времени концентрировали
реакционную смесь при пониженном давлении и очищали полученный остаток колоночной флэш-
хроматографией (диоксид кремния, 40-80% EtOAc в ДХМ) с получением указанного в заголовке
15 соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,40 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 9,09 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,77
(д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,64 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,96 (с, 3H).

Стадия 2: 6-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота

Гидроксид лития (17 мг, 0,42 ммоль) добавляли к раствору метил-6-(5-хлор-6-
метоксипиридин-3-ил)пиримидин-4-карбоксилата (116 мг, 0,415 ммоль) в ТГФ (2,8 мл) и воде (2,8
20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. По истечении
указанного времени удаляли растворитель при пониженном давлении и добавляли воду.
Подкисляли смесь до pH 2 с помощью 2 н. HCl и отфильтровывали осадок, промывали его водой
и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР
(300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,02 (шс, 1H), 9,39 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 9,08 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,75 (д, *J* =
25 2,1 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H).

Стадия 3: 6-(5-Хлор-6-метоксипиримидин-3-ил)-N-((4-гидроксипиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид

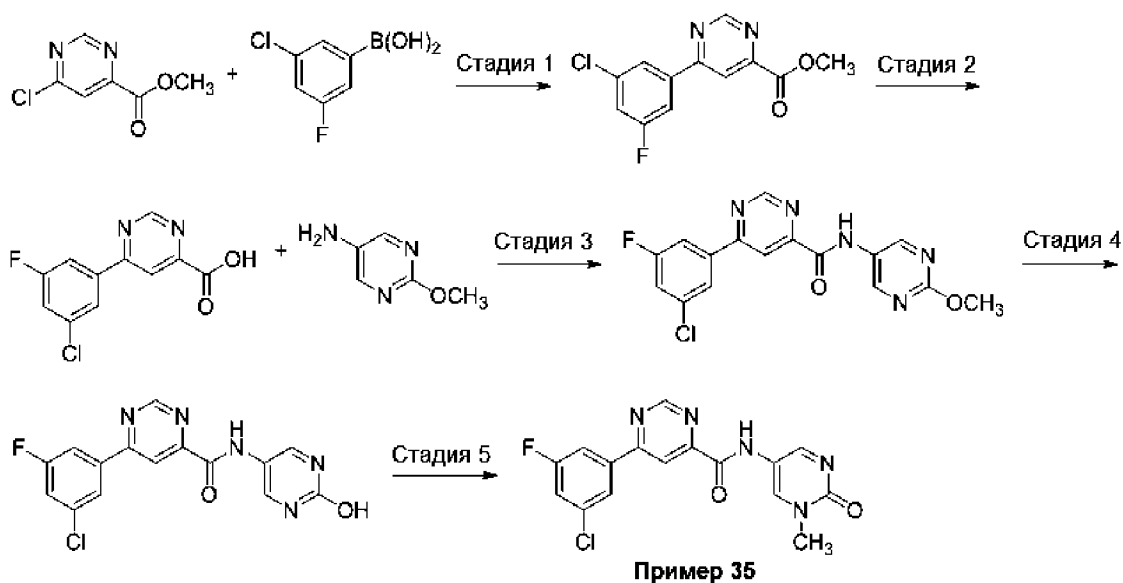
Раствор 6-(5-хлор-6-метоксипиримидин-3-ил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,23 ммоль), 2-(аминометил)пиримидин-4-ола (31,1 мг, 0,248 ммоль), НАТУ (112 мг, 0,294 ммоль) и
5 ДИРЕА (0,118 мл, 0,678 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По истечении указанного времени удаляли растворители при пониженном давлении и растирали полученный остаток в воде (15 мл) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,61 (шс, 1H), 9,42–9,38 (м, 2H), 9,09 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 8,76 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 8,61 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 6,23 (д, *J* = 11,5 Гц,
10 1H), 4,45 (д, *J* = 10,0 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H).

Стадия 4: 6-(5-Хлор-6-метоксипиримидин-3-ил)-N-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид и 6-(5-хлор-6-метоксипиримидин-3-ил)-N-((4-метоксипиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид

Раствор 6-(5-хлор-6-метоксипиримидин-3-ил)-N-((4-гидроксипиримидин-2-ил)метил)пиримидин-5-карбоксамид (144 мг, 0,386 ммоль), карбоната калия (587 мг, 0,425 ммоль) и метилиодида (0,060 мл, 0,97 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По истечении указанного времени удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-15% EtOAc в ДХМ) с получением 6-(5-хлор-6-метоксипиримидин-3-ил)-N-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,41 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 9,38 (т, *J* = 5,0 Гц, 1H), 9,10 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,77 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,63 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 6,39 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,70 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,50 (с, 3H). Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,23 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 387,0. И 6-(5-хлор-6-метоксипиримидин-3-ил)-N-((4-метоксипиримидин-2-ил)метил)пиримидин-4-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,44 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 9,40 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 9,08 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,75 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,61 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,66 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,90 (с, 3H). Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,60 мин, *m/z* (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 387,1.

Способ 6

Схема способа 6



Пример 35: 6-(3-Хлор-5-фторфенил)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид

Стадия 1: Метил-6-(3-хлор-5-фторфенил)пиримидин-4-карбоксилат

Смесь метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилата (250 мг, 1,45 ммоль), (3-хлор-5-фторфенил)бороновой кислоты (505 мг, 2,90 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (106 мг, 0,145 ммоль) и фосфата калия (923 мг, 4,35 ммоль) в ДМФА (12,5 мл) продували аргоном и нагревали в герметично закрытой пробирке при 60 °С в течение 3 часов. По истечении указанного времени концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ). Продукт подвергли повторной хроматографии (диоксид кремния, 40-50% этилацетат в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,47 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,68 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Стадия 2: 6-(3-Хлор-5-фторфенил)пиримидин-4-карбоновая кислота

Моногидрат гидроксида лития (32 мг, 0,77 ммоль) добавляли к раствору метил-6-(3-хлор-5-фторфенил)пиримидин-4-карбоксилата (206 мг, 0,773 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. По истечении указанного времени удаляли растворитель при пониженном давлении и добавляли воду. Подкисляли смесь до pH 2 с помощью 2 н. HCl. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,06 (шс, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H).

Стадия 3: 6-(3-Хлор-5-фторфенил)-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид

НАТУ (60 мг, 0,16 ммоль) добавляли к смеси 6-(3-хлор-5-фторфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (20 мг, 0,079 ммоль), 2-метоксипиримидин-5-амина (10 мг, 0,079 ммоль) и
5 DIPEA (0,04 мл, 0,2 ммоль) в ДМФА (2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По истечении указанного времени добавляли воду (20 мл) и отделяли полученный осадок фильтрованием, и подвергали перекристаллизации из диметилсульфоксида с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,30 (с, 1H), 9,53 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 9,08 (с, 2H), 8,77 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (дт, *J* = 9,6, 2,1 Гц,
10 1H), 7,74 (дт, *J* = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H).

Стадия 4: 6-(3-Хлор-5-фторфенил)-N-(2-гидроксипиримидин-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид

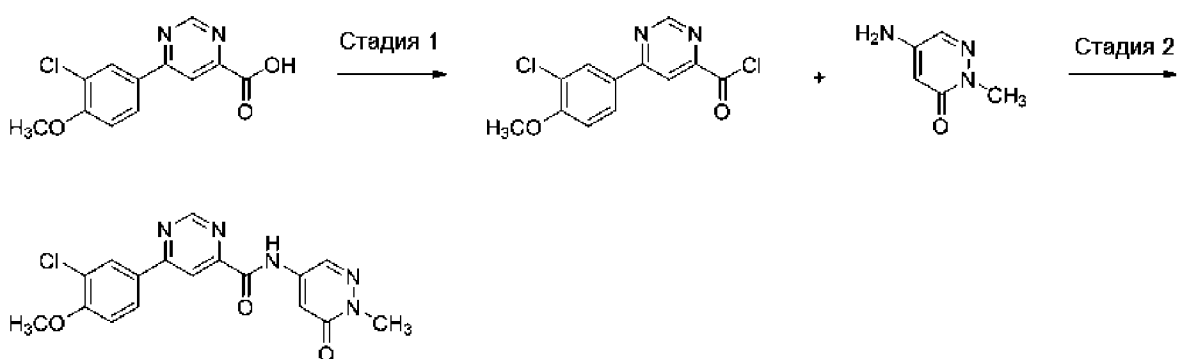
Трибромид бора (1,0 М в ДХМ, 8,3 мл, 8,3 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид (212 мг, 0,590
15 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (11 мл) и нагревали смесь при кипении с обратным холодильником в течение 48 часов. По истечении указанного времени добавляли воду и доводили pH до 5, добавляя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Полученную суспензию оставляли созревать на 3 часа и собирали твердое вещество фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,06 (с, 1H), 9,51 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,72–8,71 (м, 3H), 8,28 (с,
20 1H), 8,19 (дд, *J* = 9,9, 2,1 Гц, 1H), 7,74 (дт, *J* = 8,7, 2,1 Гц, 1H).

Стадия 5: 6-(3-Хлор-5-фторфенил)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид

Иодметан (0,06 мл, 0,9 ммоль) добавляли к раствору 6-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(2-гидроксипиримидин-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид (121 мг, 0,350 ммоль) и карбоната калия (53
25 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. По истечении указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (с, 1H), 9,51 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,88 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 8,72–8,69 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (дд, *J* =
30 9,3, 2,1 Гц, 1H), 7,73 (дт, *J* = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H). Tr (СВЭЖХ, метод 7) = 5,08 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 360,0.

Способ 7

Схема способа 7



Пример 36

Пример 36: 6-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)пиримидин-4-карбоксамид

Стадия 1: 6-(3-Хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-карбонилхлорид

Раствор 6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (73 мг, 0,28 ммоль) в тионилхлориде (3,82 мл, 52,4 ммоль) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. По истечении указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,43 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,29 - 8,27 (м, 2H), 8,10 (дд, $J = 8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H).

Стадия 2: 6-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)пиримидин-4-карбоксамид

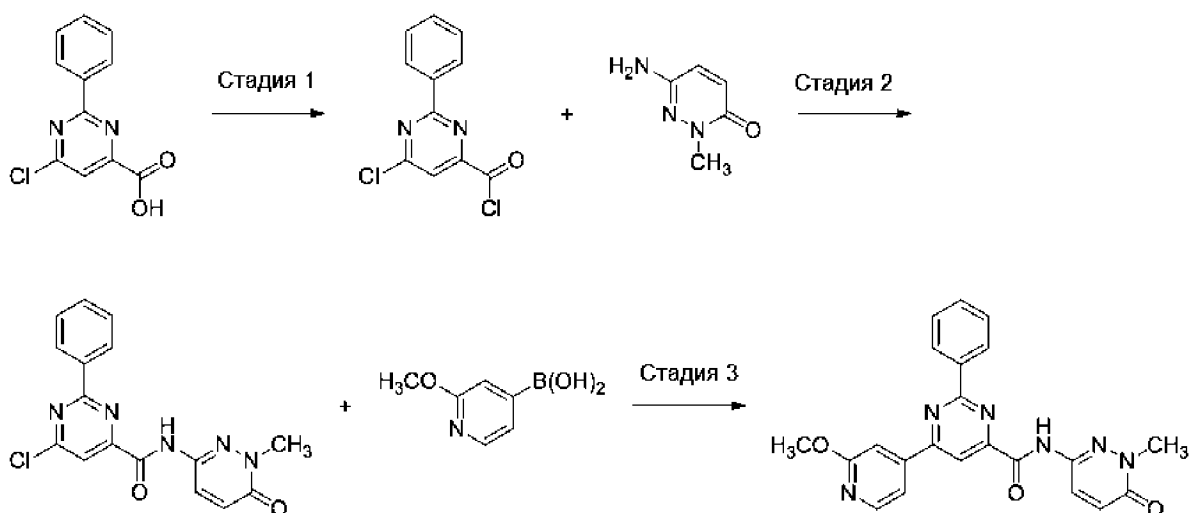
Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 21 мг, 0,53 ммоль) добавляли к раствору 5-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (49 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 6-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-карбонилхлорид (100 мг, 0,353 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 часов. По истечении указанного времени разделяли реакционную смесь между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученный осадок собирали фильтрованием и дважды лиофилизировали из воды с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,39 (с, 1H), 9,43 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,44 - 8,41 (м, 2H), 8,36 (дд, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,63 (с, 3H). Тг (СВЭЖХ, метод 7) = 5,33 мин, m/z (ИЭР $^+$) ($M+H$) $^+$ 372,1.

Указанным способом получали также:

| Пример | Структура | Данные ЖХМС |
|--------|-----------|---|
| 37 | | Tr (СВЭЖХ, метод 7) = 4,29 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 372,2. |
| 38 | | Tr (СВЭЖХ, метод 7) = 5,99 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 360,1. |
| 39 | | Tr (СВЭЖХ, метод 7) = 5,91 мин, m/z (ИЭР ⁺) (M+H) ⁺ 360,0. |

Способ 8

Схема способа 8



Пример 40

Пример 40: 6-(2-Метоксипиримидин-4-ил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамид

Стадия 1: 6-Хлор-2-фенилпиримидин-4-карбонилхлорид

ДМФА (0,15 мл) добавляли к раствору 6-хлор-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты (300 мг, 1,28 ммоль) в тионилхлориде (9,3 мл) и нагревали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. По истечении указанного времени охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли толуолом (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток снова выпаривали совместно с толуолом (10 мл) и затем сушили под высоким вакуумом в течение 16 часов с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-Хлор-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамид

К раствору 6-хлор-2-фенилпиримидин-4-карбонилхлорида (приблизительно 1,28 ммоль) в ДХМ (11 мл) добавляли триэтиламин (0,50 мл, 3,6 ммоль), 4-диметиламинопиридин (29 г, 0,24 ммоль) и 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-он (220 мг, 1,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По истечении указанного времени добавляли воду (5 мл) и EtOAc (70 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 342,1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,05 (с, 1H), 8,52 - 8,49 (м, 2H), 8,43 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,60 - 7,57 (м, 3H), 7,07 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).

Стадия 3: 6-(2-Метоксипиридин-4-ил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамид

Раствор (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (98 мг, 0,64 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли к раствору 6-хлор-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамид (200 мг, 0,58 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл). Затем добавляли 2 М раствор карбоната калия в воде (0,58 мл, 1,2 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (17 мг, 0,015 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 70 °С в течение 2 часов. По истечении указанного времени охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ). Полученный продукт повторно очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в ДХМ) и затем растирали в метиленхлориде и метаноле, и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 8,82 - 8,80 (м, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 5,5, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63 - 7,62 (м, 3H), 7,11 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,69 (с, 3H). T_r (СВЭЖХ, метод 7) = 5,30 мин, m/z (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 415,2.

Биологические анализы

Анализ радиолигандного связывания экзона 1-Q46

Для анализа радиолигандного связывания (RBA) получали белок MBP-НТТ(1-89)Q46-His(6x) («экзон1-Q46») на основании предыдущей публикации (Scherzinger et al. Cell, том 90, 549–558, 8 августа 1997). Для экспериментов инкубировали 30 мкМ MBP-экзон1-Q46 с 150 мкг/мл тромбина в аналитическом буфере (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris, pH 8,0) и 2 мМ CaCl₂ в течение 16 часов при 37 °С. Агрегированный белок экзон1-Q46 гранулировали посредством центрифугирования при 13000 об./мин в течение 5 минут на настольной центрифуге и снова растворяли в таком же объеме аналитического буфера. Экспериментальные соединения получали титрованием в ДМСО в 11 концентрациях от 63 мкМ до 2 нМ. Для RBA агрегаты белка Q46 и экспериментальные соединения предварительно инкубировали в аналитическом буфере в течение 20 минут при комнатной температуре в объеме 100 мкл на лунку в 96-луночном планшете (ПП, круглодонный). Затем добавляли лиганд в количестве 50 мкл на лунку и инкубировали в течение 60 минут при 37 °С. Конечные аналитические концентрации составляли от 1 мкМ до 30 пМ экспериментального соединения, 1 мкМ белка экзон1-Q46 (эквивалентная концентрация мономера) и 0,3 нМ лиганда [³H₃-метил]-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(пиразин-2-ил)бензо[d]оксазола. Переносили образцы на фильтровальные пластины GF/B и промывали 2x 200 мкл PBS, используя Filtermate Harvester. После высушивания фильтровальных пластин в течение 1 часа при 55 °С закрывали заднюю поверхность пластин фольгой и добавляли 30 мкл на лунку сцинтилляционной жидкости (Packard MicroScint 40), инкубировали в течение 15 минут в темноте и подсчитывали на ридере MicroBeta. Для анализа нормализовали повторные данные из независимых аналитических планшетов относительно 0% и 100% ингибирования, используя контрольные лунки с носителем (0% ингибирование) и 1 мкМ [³H₃-метил]-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(пиразин-2-ил)бензо[d]оксазола без метки (100% ингибирование). Определяли значения IC₅₀ с помощью сигмоидальной модели ингибирования с четырьмя переменными (верхнее значение, нижнее значение, угол наклона, IC₅₀) в обобщенном выравнивании с использованием нормализованных повторных данных.

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

| Номер по патенту | Классифицированная активность | 5 | +++ |
|------------------|-------------------------------|----|-----|
| | | 6 | +++ |
| 1 | +++ | 7 | +++ |
| 2 | +++ | 8 | +++ |
| 3 | +++ | 9 | +++ |
| 4 | +++ | 10 | +++ |

| | | | |
|----|-----|----|-----|
| 11 | +++ | 26 | +++ |
| 12 | +++ | 27 | +++ |
| 13 | +++ | 28 | +++ |
| 14 | +++ | 29 | +++ |
| 15 | +++ | 30 | +++ |
| 16 | +++ | 31 | +++ |
| 17 | +++ | 32 | +++ |
| 18 | +++ | 33 | +++ |
| 19 | +++ | 34 | +++ |
| 20 | +++ | 35 | +++ |
| 21 | +++ | 36 | +++ |
| 22 | +++ | 37 | +++ |
| 23 | +++ | 38 | +++ |
| 24 | +++ | 39 | +++ |
| 25 | +++ | 40 | +++ |

Пример ПЭТ визуализации

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

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

Томографические изображения получают реконструкцией изображения. Например, для определения распределения визуализирующего агента на реконструированном изображении рисуют области, представляющие собой интерес (ROI). Области головного мозга, представляющие собой интерес, могут включать, например, полосатое тело, мозжечок или

базальные ядра. Поглощение визуализирующего агента с течением времени в указанных областях можно использовать для построения кривых зависимости активности от времени (ТАС). Данные могут быть выражены как радиоактивность в единицу времени на единицу объема (например, мкКи/см³/мКи введенной дозы) или как радиоактивность на единицу объема. Данные ТАС могут
5 быть обработаны различными способами, известными в данной области техники, с получением количественных параметров, примером которых является потенциал связывания (ВР). Дополнительное описание процедуры визуализации представлено, например, в публикации Waxman A.D., et al., Society of Nuclear Medicine Treatment Guideline for FDG PET Brain Imaging, вер. 1.0 (8 февраля 2009).

10

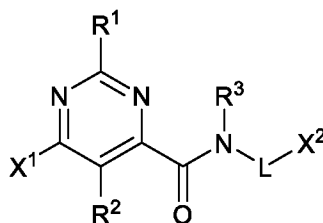
При отсутствии иного определения, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в той области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, может быть
15 соответствующим образом осуществлено на практике в отсутствие любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, специально не описанных в настоящем документе. Так, например, термины «содержащий», «включающий» и т.д. следует толковать расширительно и без ограничения. Кроме того, термины и выражения, использованные в настоящем документе, были использованы для описания, а не ограничения, и применение таких терминов и выражений не
20 следует толковать как исключение возможных представленных и описанных эквивалентов и особенностей или их частей, и следует понимать, что в пределах объема настоящего изобретения возможны различные модификации.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, в полном объеме и в явном виде включены посредством ссылки в такой же степени,
25 как если бы каждая из них была включена посредством ссылки по отдельности. В случае противоречий следует руководствоваться настоящим описанием, включая определения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

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

при этом указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами;

где:

R¹ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси или фенил;

R² представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆галогеналкокси;

R³ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или C₁₋₆галогеналкил;

X¹ представляет собой C₆₋₁₀арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами R⁴;

X² представляет собой гетероарил, гетероцикл или оксогетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами R⁶;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, нитро, амина, алкиламина, диалкиламина, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный группой R⁵, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, необязательно замещенный группой R⁵, или C₁₋₆галогеналкокси;

каждый R⁵ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина или C₁₋₆алкокси;

каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, нитро, амина, алкиламина, диалкиламина, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный группой R⁷, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, необязательно замещенный группой R⁷, или C₁₋₆галогеналкокси;

каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина или C₁₋₆алкокси;

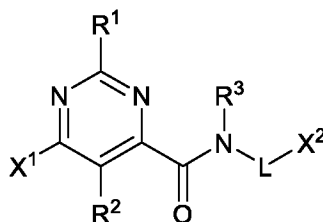
L представляет собой (C(R⁸))_n;

n равен 0, 1 или 2;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

или один из R^3 или R^8 совместно с промежуточными атомами образует 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо с R^6 .

2. Соединение формулы I:



I

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

где:

R^1 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} галогеналкокси;

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

X^1 представляет собой C_{6-10} арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

X^2 представляет собой оксогетероцикл, необязательно замещенный 1-4 группами R^6 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный группой R^5 , C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный группой R^5 , или C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, аминогруппу, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу или C_{1-6} алкокси;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный группой R^7 , C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный группой R^7 , или C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, аминогруппу, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $(C(R^8)_2)_n$;

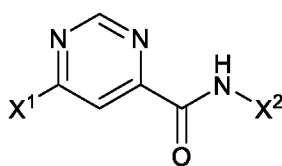
n равен 0, 1 или 2; и

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

или один из R^3 или R^8 совместно с промежуточными атомами образует 3-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо с R^6 ;

при условии, что указанное соединение не представляет собой (5-оксопирролидин-2-ил)амид 6-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-4-карбоновую кислоту.

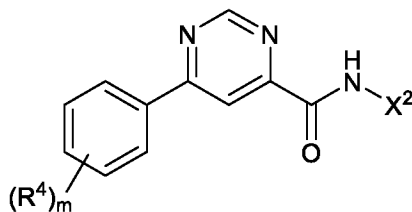
3. Соединение по п. 1 или 2 формулы II:



II

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

4. Соединение по п. 1 или 2 формулы III:



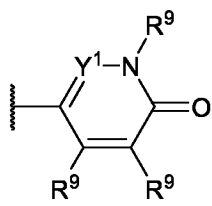
III

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

где m равен от 0 до 4.

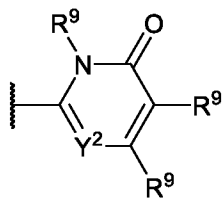
5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что X^2 представляет собой оксогетероцикл.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X^2 представляет собой



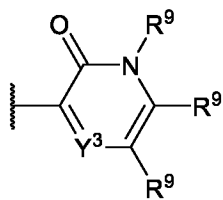
, где Y^1 представляет собой N или CR^9 , и каждый R^9 независимо представляет собой водород или R^6 .

7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X^2 представляет собой



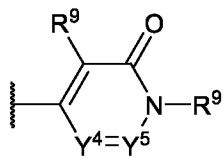
, где Y^2 представляет собой N или CR^9 , и каждый R^9 независимо представляет собой водород или R^6 .

8. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X^2 представляет собой



, где Y^3 представляет собой N или CR^9 , и каждый R^9 независимо представляет собой водород или R^6 .

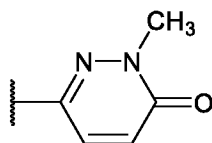
9. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X^2 представляет собой



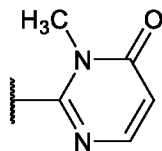
, где один из Y^4 и Y^5 представляет собой N, а другой представляет собой CR^9 , при этом каждый R^9 независимо представляет собой водород или R^6 .

10. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X^2 представляет собой 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил или 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил.

11. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что X^2 представляет собой



12. Соединение по любому из пп. 1-5 или 7, отличающееся тем, что X^2 представляет собой



13. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X^2 представляет собой гетероарил.

14. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что X^2 представляет собой пиридинил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил.

15. Соединение по любому из пп. 1, 2, 3 или 5-14, отличающееся тем, что X^1 представляет собой фенил.

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что X^1 представляет собой незамещенный фенил.

17. Соединение по любому из пп. 1, 2, 3 или 5-14, отличающееся тем, что X^1 представляет собой гетероарил.

18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что X^1 представляет собой пиридинил.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что R^2 представляет собой водород.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, отличающееся тем, что каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что каждый R^6 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что n равен 0.

25. Соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что n равен 1.

26. Соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что n равен 1, и каждый R^8 представляет собой водород.

27. Соединение, выбранное из соединений в таблице 1, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, при этом необязательно указанное соединение является меченым одним или более радиоактивными изотопами.

28. Соединение по любому из пп. 2-27, меченное одним или более радиоактивными изотопами.
29. Соединение по любому из предшествующих пунктов, содержащее содержит один или более позитронно-активных радиоактивных изотопов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .
30. Визуализирующий агент, содержащий соединение по любому из предшествующих пунктов или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.
31. Способ получения диагностических изображений у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения по пп. 1, 28 или 29 или визуализирующего агента по п. 30 и получение изображения части тела или области тела индивидуума.
32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что получение изображения части тела или области тела индивидуума включает получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка, склонного к агрегации, на изображении.
33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингтин (белок НТТ).
34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что белок НТТ находится в базальных ядрах.
35. Способ по пп. 32 или 33, отличающийся тем, что присутствие или отсутствие агрегата белка соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания.
36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии.
37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (HD).
38. Способ по любому из пп. 31-37, отличающийся тем, что эффективное количество визуализирующего агента составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи.
39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что эффективное количество визуализирующего агента составляет примерно 10 мКи.
40. Способ по любому из пп. 31-39, отличающийся тем, что получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию.
41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что получение изображения включает ПЭТ визуализацию.

42. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что белок НТТ присутствует в виде олигомеров или агрегатов, или их комбинации.
43. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что белок НТТ является мутантным.
44. Способ по любому из пп. 31-43, отличающийся тем, что часть тела или область тела выбрана из головы, спинного мозга, конечности, грудной клетки или брюшной полости.
45. Способ по любому из пп. 31-43, отличающийся тем, что часть тела или область тела представляет собой головной мозг.