

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392547 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.19

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.07

---

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

---

(31) 63/172,617

(32) 2021.04.08

(33) US

(86) PCT/US2022/023861

(87) WO 2022/216947 2022.10.13

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

(72) Изобретатель:

Лю Лунбинь, Домингес Селия, Бард  
Джонатан, Браун Кристофер Джон,  
Чень Сюэмэй (US), Кларк-Фрю  
Дэниел (GB), Миллз Мэттью Роберт,  
Джонсон Питер Дэвид, Гадуло Элиз  
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

---

(57) В настоящем документе предложены некоторые соединения изоиндолинона и визуализирующие агенты, подходящие для обнаружения заболевания или состояния, связанного с агрегацией белка, их композиции и способы их применения.

---

A1

202392547

202392547

A1

# СОЕДИНЕНИЯ ИЗОИНДОЛИНОНА И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ХАНТИНГТИНА

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/172617, поданной 8 апреля 2021 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

10

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

15

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Появление способов молекулярной визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), дало возможность измерять молекулярные и клеточные механизмы во всем теле в доклинических и клинических условиях. Такие измерения имеют широкую диагностическую значимость, и их применение для оценки ответа на лечение и помощи в разработке лекарственных препаратов быстро расширяется. Многие эксперты считают качественным прорывом внедрение технологии молекулярной визуализации с высоким разрешением.

25

ПЭТ включает введение субъекту позитрон-излучающего радионуклидного индикатора с последующим обнаружением явлений позитронной эмиссии (аннигиляции) в организме. Радионуклидный индикатор обычно состоит из нацеливающей молекулы, содержащей один или более типов позитрон-излучающих радионуклидов, введенных в указанную молекулу.

30

Молекулярные зонды, меченные позитрон-излучающими радионуклидами и связанные с ними анализы способом ПЭТ-визуализации находятся в стадии разработки и предназначены для нацеливания на, обнаружения, визуализации и количественного определения различных внеклеточных и внутриклеточных молекул и процессов, связанных с различными заболеваниями.

35

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, характеризующееся двигательными нарушениями, когнитивным дефицитом и психиатрическими нарушениями, а также нейродегенерацией и атрофией головного мозга, которая начинается в стриатуме и коре головного мозга и распространяется на другие субкортикальные области головного мозга. Причиной возникновения HD является экспансия тринуклеотидного повтора CAG в области экзона-1 гена хантингтина (HTT). В результате экспансия полиглутаматного домена может вызывать неправильное сворачивание и конформационные изменения в мутантном белке хантингтина (mHTT), что приводит к образованию белковых агрегатов.

5

10

Распространенность HD составляет от 5 до 10 случаев на 100000 человек во всем мире, что делает ее наиболее распространенным наследственным и моногенным нейродегенеративным заболеванием.

Как и в случае других заболеваний, лечение HD в идеале должно начинаться при ранних признаках заболевания или до них. Таким образом, весьма желательными являются ранние индикаторы начала заболевания и надежные фармакодинамические биомаркеры прогрессирования заболевания.

15

С учетом 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 осуществлять молекулярную визуализацию.

20

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для визуализации белка хантингтина. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I, описанное в настоящем документе, при этом указанное соединение необязательно помечено одним или более радиоактивными изотопами. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I содержит один или более позитрон-излучающих радиоактивных изотопов, выбранных из  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{18}\text{F}$ .

25

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 визуализирующие агенты, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, при этом указанное соединение помечено одним или более

35

позитрон-излучающими радионуклидами. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение содержит один или более позитрон-излучающих радионуклидов, выбранных из  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{18}\text{F}$ .

5 Также предложен способ обнаружения у субъекта наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, включающий введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или визуализирующего агента, содержащего соединение, описанное в настоящем документе, и получение изображения части тела или участка тела субъекта.

10 В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения для обнаружения у субъекта наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, при этом указанное применение включает введение субъекту эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, и получение изображения части тела или участка тела субъекта.

15 В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, при этом получение изображения части тела или участка тела субъекта включает обнаружение на изображении наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, при этом белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингтин (белок НТТ). В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, при этом белок НТТ находится в базальных ядрах.

25 В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, при этом наличие или отсутствие белкового агрегата соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания.

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

35 В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, 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, описанного в настоящем документе, при этом эффективное количество визуализирующего агента составляет примерно 10 мКи.

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

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

20 В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, 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, описанного в настоящем документе, при этом часть тела или область тела представляет собой головной мозг.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На фиг. 1 показано специфическое связывание и связывание при насыщении исследуемых радиолигандных соединений в диапазоне концентраций, определенных в ткани коры головного мозга 12-месячных мышей НОМ zQ175 в мышинной модели HD.

На фиг. 2 показано специфическое связывание [<sup>3</sup>H]-соединения 1-6 в различных образцах посмертной ткани головного мозга человека (здоровые субъекты [CTRL], болезнь Хантингтона [HD] и болезнь Альцгеймера [AD]).

На фиг. 3 сравнивается специфическое связывание [<sup>3</sup>H]-соединения 1-6 со сравнительным [<sup>3</sup>H]-соединением 3 и сравнительным [<sup>3</sup>H]-соединением 4 в различных образцах посмертной ткани головного мозга человека (здоровые субъекты [CTRL], болезнь Хантингтона [HD] и болезнь Альцгеймера [AD]).

5

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В приведенном ниже описании приведены иллюстративные варианты реализации технологии, предложенной в настоящем изобретении. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, а вместо этого представлено в качестве описания иллюстративных вариантов реализации.

### Определения

В настоящем описании подразумевается, что следующие слова, фразы и символы в общем случае имеют значения, приведенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором их используют, указывает иное.

Соединение, описанное в настоящем документе, относится к соединению или его изотопно-меченному аналогу, фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или смеси стереоизомеров любой формулы, описанной в настоящем документе, в том числе к соединениям формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI или XVII, или соединению, описанному в любом месте настоящего документа, включая раздел Примеры, или соединению, приведенному в таблице 1, или к меченому изомеру такого соединения, определенному в настоящем документе, или к визуализирующему агенту, или к фармацевтической композиции, содержащей такое соединение или меченое соединение.

Черточку («-»), которая не распложена между двумя буквами или символами, используют для обозначения точки присоединения заместителя к исходной структуре. Например, -C(O)NH<sub>2</sub> присоединен к исходной структуре через атом углерода. Черточку в начале или в конце химической группы используют в целях удобства; химические группы могут быть изображены с одной или более черточек или без них без потери своего обычного значения. Волнистая линия, проведенная через связь в структуре, указывает конкретную точку присоединения. Если это не требуется химически или структурно, порядок, в котором изображена или названа химическая группа, не указывает или не подразумевает определенную направленность или стереохимию.

Префикс «C<sub>u-v</sub>» указывает, что следующая группа содержит от *u* до *v* атомов углерода, за исключением дополнительного замещения. Например, «C<sub>1-6</sub> алкил» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

5 В настоящем документе ссылка на «примерно» при значении или параметре включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся к указанному значению или параметру как таковому. В определенных 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»  
10 включает описание «X». Кроме того, формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не указывает иное. Так, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

15 «Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте данного документа алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода (т.е., C<sub>1-20</sub> алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т.е., C<sub>1-12</sub> алкил), от 1 до 9 атомов углерода (т.е., C<sub>1-9</sub> алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е., C<sub>1-8</sub> алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е., C<sub>1-6</sub> алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е., C<sub>1-4</sub> алкил). Примеры  
20 алкильных групп включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, содержащий определенное количество атомов углерода, имеет химическое название или идентифицирован по молекулярной формуле, могут быть включены все позиционные изомеры, содержащие такое количество  
25 атомов углерода; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (т.е. -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), втор-бутил (т.е. -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), изобутил (т.е. -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) и *трет*-бутил (т.е. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); и «пропил» включает н-пропил (т.е. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) и изопропил (т.е. -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Вместо терминов, применяемых в настоящем документе, можно использовать альтернативные химические названия, известные специалистам в данной области техники.  
30 Например, двухвалентную группу, такую как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., можно также рассматривать как «алкиленовую» или «ариленовую» группы, соответственно. Кроме того, если явно не указано иное (например, с помощью черточки), когда в настоящем документе комбинации групп упоминаются как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая

группа содержит атом, посредством которого указанный фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

5 «Алкенил» относится к углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащей от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C<sub>2-20</sub> алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C<sub>2-8</sub> алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C<sub>2-6</sub> алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C<sub>2-4</sub> алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутадиенил (в том числе 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил) и изопренил.

10 «Алкинил» относится к углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и содержащей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C<sub>2-20</sub> алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C<sub>2-8</sub> алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>2-6</sub> алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C<sub>2-4</sub> алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, содержащие тройную связь и двойную связь.

15 «Алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

20 «Алкиламино» относится к группе «алкил-NH-». Примеры алкиламиногрупп включают, например, метиламино, этиламино, изопропиламино, *трет*-бутиламино и н-гексиламино. «Диалкиламино» относится к группе «(алкил)<sub>2</sub>N-». Примеры диалкиламиногрупп включают, например, диметиламино, диэтиламино, (изопропил)(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)<sub>2</sub>-». «Алкилсульфонилалкил» относится к -алкил-S(O)<sub>2</sub>-алкилу.

25 «Ацил» относится к группе -C(O)R<sup>y</sup>, где R<sup>y</sup> представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе. Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

30 «Амидо» относится как к группе «С-амидо», которая относится к группе -C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, так и к группе «N-амидо», которая относится к группе -NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, где R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе, или R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup>



вместе образуют циклоалкил или гетероциклил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный 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 необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации «амино» относится к группе  $NH_2$ .

«Амидино» относится к группе  $-C(=NR^y)NR^z_2$ , где  $R^y$  и  $R^z$  независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклическая группа) или множество колец (например, бициклическая или трициклическая группа), в том числе к конденсированным системам. В контексте данного документа арил содержит от 6 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е.,  $C_{6-20}$  арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е.,  $C_{6-10}$  арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил не включает или не совпадает каким бы то ни было образом с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп сконденсированы с гетероарилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп сконденсированы с гетероциклилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероциклил.

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

«Карбамоил» относится к группе «О-карбамоил», которая относится к группе-О- $C(O)NR^yR^z$ , и к группе «N-карбамоил», которая относится к группе  $-NR^yC(O)OR^z$ , где  $R^y$  и  $R^z$  независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Эфир карбоновой кислоты» или «сложный эфир» относятся 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 необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или множество колец, в том числе к конденсированным, мостиковым и спиро-кольцевым системам. Термин «циклоалкил»

включает циклоалкенильные группы (то есть, циклическую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один кольцевой  $sp^3$  атом углерода (то есть, по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В контексте данного документа циклоалкил содержит от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е.,  $C_{3-20}$  циклоалкил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е.,  $C_{3-12}$  циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е.,  $C_{3-10}$  циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е.,  $C_{3-8}$  циклоалкил), или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е.,  $C_{3-6}$  циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил, норборнил, норборненил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Кроме того, предполагается, что 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. Если в исходной структуре атом углерода имеет два положения для замещения, циклоалкил в качестве замещающей группы может включать спироциклоалкил. Атом углерода в циклоалкиле может содержать заместитель в месте присоединения циклоалкила к исходной структуре.

«Циклоалкокси» 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 представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный 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 необязательно содержать заместитель, определенный 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 необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Галоген» или «гало» относится к замещающему атому VIIA группы периодической системы элементов, такому как фтор, хлор, бром или йод.

«Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода, вплоть до всех атомов водорода включительно, заменены на галоген. Например, когда остаток содержит в качестве заместителя более одного атома галогена, его можно назвать, используя префикс, соответствующий количеству присоединенных галогеновых фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, содержащему в качестве заместителей две («ди») или три («три») галогруппы, которые могут представлять собой, но не обязательно, один и тот же галоген. Пергалогеналкильная группа представляет собой галогеналкильную группу, в которой каждый заместитель водорода заменен на галоген. 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.

«Галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, определенной выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода, вплоть до всех атомов водорода включительно, заменены на галоген.

«Гидроксиалкил» относится к алкильной группе, определенной 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 любые связанные атомы водорода) каждый независимо заменены на одинаковые или разные гетероатомные группы при условии, что место присоединения к остальной части молекулы проходит через атом углерода. Термин «гетероалкил» включает неразветвленные или разветвленные насыщенные цепи, содержащие атом углерода и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены на одинаковые или разные гетероатомные группы. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими,  $-NR^y$ -,  $-C(O)NR^y$ -,  $-NR^yC(O)$ -,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-S(O)$ - и  $-S(O)_2$ -, где  $R^y$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный 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<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> и т.д.) и аминоалкилы (например, -CH<sub>2</sub>NR<sup>Y</sup>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NR<sup>Y</sup>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>Y</sup>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>Y</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>Y</sup>CH<sub>3</sub> и т.д., где R<sup>Y</sup> представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно  
5 содержать заместитель, определенный в настоящем документе). В контексте данного документа 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, при этом один или более кольцевых гетероатомов  
10 независимо выбраны из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более (например, от 1 до 3) N-оксидных (-O<sup>•</sup>) фрагментов. В контексте данного документа гетероарил содержит от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C<sub>1-20</sub> гетероарил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C<sub>3-12</sub> гетероарил) или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C<sub>3-8</sub> гетероарил) и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых  
15 гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных 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  
20 гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных 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, дибензофуранил, дибензотиофенил,  
25 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, хиначолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил,  
30 тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил и имидазо[1,5-а]пиридинил, в которых гетероарил может быть связан *через* любое кольцо конденсированной системы. Любая ароматическая кольцевая система,  
35 содержащая одно или несколько конденсированных колец, содержащих по меньшей мере

один кольцевой гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (то есть через любое из конденсированных колец). Гетероарил не включает или не совпадает с арилом, определенным выше.

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

5 «Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, в которой атомы азота или серы необязательно окислены с образованием N-оксида, сульфонила (-S(O)-) или сульфоксида (-S(O)<sub>2</sub>-). Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильные

10 группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы, спирогетероциклильные и оксогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, при этом указанные несколько колец могут быть сконденсированы, соединены мостиковой связью или спиро-связью. Независимо от перечисленных

15 замещающих групп гетероциклил может содержать одну или более (например, от 1 до 3) оксогруппу (=O) или N-оксидные (-O<sup>•</sup>) фрагменты, если не указано иное. Гетероциклил может быть связан через атом углерода или гетероатом, если позволяет валентность. Кроме того, термин гетероциклил включает любую кольцевую систему, в том числе

20 неароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один гетероатом, при этом указанное кольцо может быть сконденсировано с арильным или гетероарильным кольцом независимо от присоединения к остальной части молекулы. Гетероциклил может иметь заряженную резонансную структуру, которая является ароматической (например, пиридин-2(1H)-он-1-ил). В контексте данного документа гетероциклил может содержать от 3 до 14 кольцевых атомов углерода, от 3 до 10 кольцевых

25 атомов углерода, от 3 до 6 кольцевых атомов углерода или от 5 до 6 кольцевых атомов углерода и/или от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C<sub>2-12</sub> гетероциклил), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C<sub>2-10</sub> гетероциклил), от 2 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C<sub>2-8</sub> гетероциклил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C<sub>3-12</sub> гетероциклил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C<sub>3-8</sub> гетероциклил) или от 3 до 6 кольцевых атомов

30 углерода (т.е., C<sub>3-6</sub> гетероциклил); содержащих от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом. Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил,

35 диоксоланил, дигидропиранил, гидропиранил, 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, 5 пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тританил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т.е. тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Термин «гетероцикл» также включает «спирогетероцикл». Примеры спирогетероциклических колец включают, например, 10 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 гетероцикла в качестве группы заместителей может включать спирогетероцикл. Примеры мостиковых гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, 2,5- 15 диазабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, при этом гетероцикл может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. «Оксо-гетероциклическая» группа представляет собой 20 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один оксо-заместитель (например, 1 или от 1 до 2 оксо-заместителей), независимо от того, допустимы или нет дополнительные заместители (т.е. незамещенный оксо-гетероцикл содержит оксо-заместитель и не содержит другие заместители). В некоторых вариантах реализации оксо-гетероцикла включает циклический амидный фрагмент.

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

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

30 «Сульфонил» относится к группе  $-S(O)_2R^y$ , где  $R^y$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе. Примерами сульфонила являются метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

«Сульфинил» относится к группе  $-S(O)R^y$ , где  $R^y$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе. Примерами сульфинила являются метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

«Сульфонамидо» относится к группам  $-SO_2NR^yR^z$  и  $-NR^ySO_2R^z$ , где каждый  $R^y$  и  $R^z$  независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что такое описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Кроме того, термин «необязательно содержащий в качестве заместителя» относится к группе, которая является незамещенной или замещенной.

Применяемый в настоящем документе термин «замещенный» относится к группе, в которой любой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на неводородную группу, такую как, но не ограничиваясь ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, ацил, амидо, амина, амидино, арил, арилалкил, азидо, карбамоил, карбоксил, эфир карбоновой кислоты, циано, циклоалкил, циклоалкилалкил, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил,  $-NHNH_2$ ,  $=NNH_2$ , имино, имидо, гидроксид, оксо, оксим, нитро, сульфони, 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 гетероцикл.

В определенных вариантах реализации «замещенный» относится к группе, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода независимо заменены на дейтерий, галоген, циано, гидроксил, имино, нитро, азидо, оксо, тиоксо, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, тиоалкил, галогеналкокси, циклоалкил, гетероцикл, N-гетероцикл, гетероциклалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил,  $-NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(=O)R^h$ ,  $-NR^gC(=O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(=O)OR^h$ ,  $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$ ,  $-C(=O)R^g$ ,  $-C(=O)OR^g$ ,  $-OC(=O)OR^g$ ,  $-OC(=O)R^g$ ,  $-C(=O)NR^gR^h$ ,  $-OC(=O)NR^gR^h$ ,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(=O)R^g$ ,  $-S(=O)_2R^g$ ,  $-OS(=O)_{1-2}R^g$ ,  $-S(=O)_{1-2}OR^g$ ,  $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $=NSO_2R^g$ ,  $=NOR^g$ ,  $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $-SF_5$  или  $-SCF_3$ . В определенных вариантах реализации «замещенный» также

означает группу, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на  $-C(=O)R^g$ ,  $-C(=O)OR^g$ ,  $-C(=O)NR^gR^h$ ,  $-CH_2SO_2R^g$  или  $-CH_2SO_2NR^gR^h$ .

В приведенном выше описании  $R^g$  и  $R^h$  являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиоалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил, или два из  $R^g$  и  $R^h$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в качестве заместителя оксо, галоген или алкил, при этом указанный алкил необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, amino, гидроксил или алкокси.

Не предполагается, что из приведенных выше определений проистекают полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, добавляемыми до бесконечности (например, замещенный арил, содержащий замещенный алкил, который сам содержит в качестве заместителя замещенную арильную группу, которая также содержит в качестве заместителя замещенную гетероалкильную группу и т. д.). Если не указано иное, максимальное количество последовательных замещений в описанных в настоящем документе соединениях равно трем. Например, последовательные замещения замещенных арильных групп, содержащих в качестве заместителей две другие замещенные арильные группы, ограничены ((замещенный арил)замещенный арил)замещенным арилом. Аналогично, предполагается, что приведенные выше определения не включают соединения, имеющие химически невозможные или неразрешимые схемы замещения (например, метил, содержащий в качестве заместителей 5 атомов фтора, или гетероарильные группы, содержащие три последовательных кольцевых атомов кислорода). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. При применении с целью модификации химической группы термин «замещенный» может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе.

В контексте данного документа в определенных вариантах реализации фраза «один или более» относится к от одного до пяти. В контексте данного документа в определенных вариантах реализации фраза «один или более» относится к от одного до трех.

Подразумевается, что любое соединение или структура, приведенная в настоящем документе, представляет собой немеченую форму, а также «изотопно-обогащенный аналог» предложенных соединений. Изотопно-обогащенные формы соединений также могут упоминаться как «меченые». Изотопно-обогащенные аналоги имеют структуры, показанные в настоящем документе, кроме случаев, когда один или более атомов



обогащены изотопом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ ,  
5 соответственно. В общем случае, изотопно-обогащенный аналог включает соединения, имеющие любое изотопное обогащение, превышающее распространенность данного изотопа в природе (например, на поверхности Земли). В настоящее изобретение включены различные изотопно-меченые соединения, например соединения, в которые введены такие радиоактивные изотопы, как  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Соединения, меченые  $^{18}\text{F}$ ,  $^3\text{H}$  или  $^{11}\text{C}$ , могут  
10 быть полезны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов.

15 Термин «изотопно-обогащенные аналоги» включает «дейтерированные аналоги» соединений, описанных в настоящем документе, в которых один или более атомов водорода заменен/заменены на дейтерий, например водород у атома углерода. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть  
20 полезны с точки зрения 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 посредством способов, хорошо известных в данной области техники, например, путем применения исходных веществ, в которых один или более атомов  
водорода заменены на дейтерий.

25 Меченые дейтерием или содержащие дейтерий терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные характеристики ДМПК (метаболизм лекарственных веществ и фармакокинетика), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME (всасывание, распределение, метаболизм и выведение)). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может  
30 обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижение требований к дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. В общем случае, изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению и их  
35 пролекарства можно получить путем проведения процедур, описанных на схемах или в разделах, посвященных примерам и способам синтеза, приведенных ниже, путем замены

немеченого изотопом реагента на легко доступный изотопно-меченный реагент. Если соединение описано как дейтерированный аналог, такое соединение можно изобразить с применением дейтерия в качестве заместителя.

5 Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, можно определить с помощью коэффициента изотопного обогащения. Предполагается, что в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп указанного атома. Если не указано иное, когда положение специально обозначено как «Н» или «водород», считается, что такое положение содержит водород и его изотопы с содержанием на уровне  
10 их природной распространенности.

Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли вследствие присутствия amino- и/или карбоксильных групп или групп, аналогичных указанным.

Предложены также изотопно-обогащенные аналоги, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, таутомеры, стереоизомеры и смеси стереоизомеров соединений,  
15 описанных в настоящем документе. «Фармацевтически приемлемые» или «физиологически приемлемые» относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим веществам, которые можно использовать для получения фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения в ветеринарии или для лечения человека.  
20

Термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения, описанного в настоящем документе, относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. «Фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» соединений, описанных в настоящем документе, включают, например,  
25 соли присоединения кислоты, полученные при взаимодействии соединения с основной функциональной группой с кислотой, и соли присоединения основания, полученные при взаимодействии соединения с кислотной функциональной группой с основанием. Если соединение получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание (например, амин), соль присоединения можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой. Специалистам в данной области техники будут понятны различные методологии синтеза, которые можно использовать для  
30 получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.  
35

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений, описанных в настоящем документе, можно получить из неорганических и органических кислот. Подходящие неорганические кислоты включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Подходящие органические кислоты включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно получить из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е.,  $\text{NH}_2(\text{алкил})$ ), диалкиламины (т.е.,  $\text{HN}(\text{алкил})_2$ ), триалкиламины (т.е.,  $\text{N}(\text{алкил})_3$ ), замещенные алкиламины (т.е.,  $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$ ), ди(замещенные алкил)амины (т.е.,  $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$ ), три(замещенные 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(замещенные 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-диазабицикло[2.2.2]октан), ароматические амины (например, пиридин, хинолин) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров. Например, если соединение изображено как содержащее амид, указанное соединение может существовать в виде таутомера имидокислоты, и, если соединение изображено как содержащее кетон, указанное соединение также может существовать в виде енольного таутомера. Независимо от того, какой таутомер показан и независимо от

природы равновесия между таутомерами, специалист в данной области техники понимает, что указанные соединения включают оба таутомера. Таким образом, например, следует понимать, что амидсодержащие соединения включают свои таутомеры имидокислоты и что соединения, содержащие имидокислоту, включают свои амидные таутомеры.

5 Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые в случае аминокислот можно определить в терминах абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или как (*D*)- или (*L*)-. Предполагается, что соединения, описанные в настоящем документе, включают все такие возможные  
10 изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)-изомеры можно получить путем применения хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделить путем применения обычных методов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из  
15 подходящего оптически чистого предшественника или отделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат двойные связи или другие центры геометрической асимметрии и, если не указано иное, предполагается, что такие соединения включают как цис-, так и транс-,  
20 или *E*- и *Z*- геометрические изомеры.

«Стереоизомер» относится к одному из ряда соединений, состоящих из одинаковых атомов, связанных одинаковыми связями, но имеющих разные трехмерные структуры. Рассматриваются различные стереоизомеры и их смеси, в том числе «энантиомеры», относящиеся к стереоизомерным соединениям, которые представляют собой  
25 несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга.

«Диастереомер» представляет собой один из ряда стереоизомеров, содержащих по меньшей мере два асимметричных атома, которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

«Пролекарство» представляет собой любую молекулу, которая высвобождает *in vivo*  
30 предположительно активное исходное лекарственное средство, соответствующее соединению, описанному в настоящем документе, при введении такого пролекарства субъекту-млекопитающему. Пролекарство может представлять собой форму описанного в настоящем документе соединения, модифицированного таким образом, что полученные модификации могут расщепляться *in vivo* с высвобождением исходного соединения.  
35 Пролекарства можно получить путем модификации функциональных групп,

5 присутствующих в описанном в настоящем документе соединении, таким образом, чтобы  
указанные модификации расщеплялись, либо при рутинной манипуляции, либо *in vivo*, с  
образованием исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в  
настоящем документе, при этом гидроксильная или сульфгидрильная  
10 группа в соединении, описанном в настоящем документе, связана с любой группой, которая  
может расщепляться *in vivo* с повторным образованием свободной гидроксильной, амино или  
сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не  
ограничиваются ими, сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные  
производные), амиды, гуанидины, карбаматы (например, *N,N*-диметиламинокарбонил)  
15 функциональных гидроксигрупп в соединениях, описанных в настоящем документе, и т.п.  
Получение, выбор и применение пролекарств обсуждается в T. Higuchi и V. Stella, "Pro-  
drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of  
Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed.  
Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, каждый из  
20 которых в полном объеме включен в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации термин «нейродегенеративное заболевание»  
относится к заболеванию или состоянию, при котором нарушается функция нервной  
системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают заболевания,  
описанные в настоящем документе.

20 Способы, описанные в настоящем документе, можно применять к популяциям  
клеток *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает внутри живого субъекта, например, внутри  
животного или человека. В этом контексте описанные в настоящем документе способы  
можно применять с терапевтической целью для лечения субъекта. «*Ex vivo*» означает вне  
живого субъекта. Примеры популяций клеток *ex vivo* включают клеточные культуры *in*  
25 *vitro* и биологические образцы, в том числе образцы жидкости или ткани, полученные от  
субъектов. Такие образцы можно получить способами, хорошо известными в данной  
области техники. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь,  
спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В этом контексте соединения и композиции,  
описанные в настоящем документе, можно использовать для различных целей, в том числе  
30 для терапевтических и экспериментальных целей. Например, соединения и композиции,  
описанные в настоящем документе, можно использовать *ex vivo* для определения  
оптимального режима и/или дозировки при введении соединения согласно настоящему  
изобретению для данного показателя, типа клетки, субъекта и других параметров.  
Информацию, собранную в результате такого применения, можно использовать для  
35 экспериментальных целей или в клинической практике для разработки протоколов лечения

*in vivo*. Другие применения *ex vivo*, для которых могут подходить соединения и композиции, предложенные в настоящем документе, описаны ниже или будут очевидны специалистам в данной области техники. Выбранные соединения можно дополнительно исследовать для изучения безопасной или допустимой дозы для людей или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства можно исследовать с применением способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

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

В контексте данного документа термины «группа», «группировка», «радикал», «заместитель» и «фрагмент» являются синонимами и предназначены для обозначения частей молекул, присоединяемых к другим частям молекул, например, через указанное место присоединения или связь.

Термин «активный агент» используют для обозначения соединения, которое обладает биологической активностью в отношении лечения, улучшения или предотвращения заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации «активный агент» представляет собой соединение или его изотопно-меченый аналог, фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров, имеющие фармацевтическую значимость. Например, активный агент может представлять собой антинейродегенеративный терапевтический препарат.

Термин «эффективное количество» означает количество, например, описанного в настоящем документе соединения, достаточное для достижения требуемого ответа у субъекта или пациента. В контексте применения визуализирующего агента эффективное количество может представлять собой количество, необходимое для получения изображения, имеющего диагностическую или терапевтическую значимость. Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, эффективное при введении человеку или пациенту, не являющемуся человеком, для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов, замедление прогрессирования или предотвращение заболевания, например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптомов заболевания, описанного в настоящем документе. (Терапевтически) эффективное количество может меняться в зависимости от субъекта и заболевания или состояния, подлежащего лечению, массы и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения и может быть легко определено обычным специалистом в данной области техники.

В контексте данного документа термин «белок хантингтина» или «белок НТТ» относится к белку, кодируемому человеческим геном хантингтина (ген НТТ),

расположенному на коротком (p) плече хромосомы 4 в положении 16.3. Более точно, ген IT<sub>15</sub>, кодирующий белок НТТ, расположен на хромосоме 4 в интервале от пары оснований 3076407 до пары оснований 3245686.

5 В контексте данного документа термин «белковый агрегат» относится к агрегации белка, который может представлять собой, например, нерастворимый волокнистый амилоид, содержащий неправильно сложенные молекулы белка НТТ («белковый агрегат НТТ») или неправильно сложенные молекулы β-амилоидного белка («β-амилоидный агрегат»). «Белок, склонный к агрегации» представляет собой белок, способный образовывать такие агрегаты, в его диком типе или в мутированной форме.

10 В контексте данного документа термин «визуализирующий агент» относится к соединению, описанному в настоящем документе, помеченному одним или более позитрон-излучающими изотопами или радионуклидами, или к композиции, содержащей указанное меченное соединение. Соединение, меченное с помощью позитронного излучателя, должно быть обогащено обнаруживаемым изотопом лишь в той степени, которая обеспечивает  
15 возможность обнаружения с применением технологии, подходящей для конкретного применения.

В контексте данного документа термин «ПЭТ-визуализация» (которую можно назвать визуализацией способом позитронно-эмиссионной томографии) относится к применению соединения, меченного с помощью позитронного излучателя, для получения  
20 изображений внутренних структур организма человека или животного.

В контексте данного документа термин «позитрон-излучающий радионуклид» относится к радиоактивному изотопу, который проявляет определенный тип радиоактивного распада, называемого β<sup>+</sup> распад, при котором протон, расположенный в ядре радионуклида, превращается в нейтрон при одновременном высвобождении  
25 позитрона и электронного нейтрино (ν<sub>e</sub>). Некоторые примеры позитрон-излучающих радионуклидов включают <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>76</sup>Bг и <sup>124</sup>I.

В контексте данного документа термин «меченый» относится к соединению, которое связано с одним или более позитрон-излучающими радионуклидами в количестве, превышающем распространенность в природе. Например, меченое соединение, описанное  
30 в настоящем документе, может содержать один или более позитрон-излучающих радионуклидов, при этом атом в молекуле (в том числе атом в указанном заместителе) присутствует в виде позитрон-излучающего изотопа.

В контексте данного документа термин «томография» относится к процессу визуализации по сегментам. Изображения можно рассматривать по отдельности в виде

серий двухмерных срезов или все вместе в виде трехмерного изображения, построенного с помощью компьютера.

В некоторых вариантах реализации термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, при котором нарушается функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают заболевания, описанные в настоящем документе.

«Лечение» или «лечить» означает любое лечение болезненного состояния у пациента, в том числе

а) подавление заболевания (например, уменьшение одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния);

б) замедление или остановку развития клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизацию заболевания или состояния, предотвращение или замедление ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или предотвращение или замедление распространения (например, метастазирования) заболевания или состояния); и/или

с) облегчение заболевания, то есть инициирование регрессии клинических симптомов (например, улучшение течения заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного средства, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или увеличение выживаемости).

«Предотвращение» или «предотвращать» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации соединения можно вводить субъекту (в том числе человеку), который подвергается риску (например, несет генетический или эпигенетический маркер, занимался какой-либо деятельностью или подвергался воздействию условий окружающей среды, связанных с заболеванием или состоянием) или имеет семейный анамнез заболевания или состояния.

«Субъект» или «пациент» относится к животному, такому как млекопитающее, которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть полезны как для лечения человека, так и при применении в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации субъект или пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъект или пациент представляет собой человека.



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

В контексте данного документа термин «диагностическая визуализация» относится к применению электромагнитного излучения для получения изображений внутренних структур организма человека или животного с целью диагностики.

Следует понимать, что некоторые признаки, описанные в настоящем документе, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть обеспечены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки, описанные в настоящем документе, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть обеспечены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящиеся к химическим группам, представленным с помощью переменных, содержащихся в формуле I или любой другой формуле, специально включены в настоящий документ, как если бы каждая без исключения комбинация была отдельно и в явном виде раскрыта в той степени, в которой такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений (т.е. соединений, которые можно выделить, охарактеризовать и исследовать на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленные в вариантах реализации, описывающих такие переменные, а также все подкомбинации применений и медицинских показаний, описанные в настоящем документе, также специально включены в настоящий документ, как если бы каждая без исключения подкомбинация химических групп и подкомбинация применений и медицинских показаний была отдельно и в явном виде раскрыта в настоящем документе. Кроме того, некоторые варианты реализации включают каждую комбинацию одного или более дополнительных агентов, описанных в настоящем документе, как если бы каждая без исключения комбинация была раскрыта отдельно и в явном виде.

### Список аббревиатур и сокращений

$\delta$	Химический сдвиг
Ac	Ацетат
доб.	Добавка
AIBN	Азобисизобутиронитрил
прибл.	Приблизительно
водн.	Водный
Ar	Арил

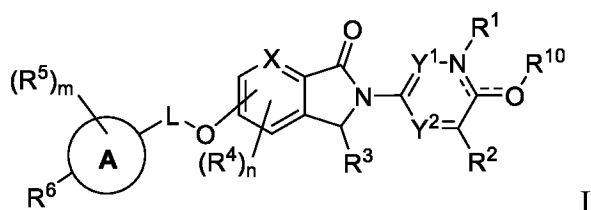
ARG	Ауторадиография
атм	Атмосфера
BINAP	2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
$B_{max}$	Максимальное количество сайтов связывания
Bn	Бензил
Boc	<i>Трет</i> -бутилоксикарбонил
BP	Связывающий потенциал
br	Уширенный
CMBP	Цианометилтрибутилфосфоран
CTRL	Контроль
<i>d</i>	Дейтерированный
d	Дублет
dd	Двойной дублет
dba	Дибензилиденацетон
ДХЭ	Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DIBAL	Диизобутилалюминия гидрид
DIPEA	Диизопропилэтиламин
dppf	Бисдифенилфосфинилферроцен
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
ELS	Испарительное светорассеяние
экв.	Эквивалент
ИЭР	Электрораспылительная ионизация
Et	Этил
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
FCC	Колоночная флэш-хроматография
$f_{u,brain}$	Свободная фракция в головном мозге
час	Час(ы)
HCl	Соляная кислота
HDGECs	Носители экспансии гена болезни Хантингтона
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IC <sub>50</sub>	Полумаксимальная ингибирующая концентрация

ИПС	Изопропиловый спирт
<i>J</i>	Константа связывания
$K_D$	Константа диссоциации
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LLoQ	Нижний предел количественного определения
<i>m</i>	Мультиплет
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
МГц	Мегагерц
мин	Минута(ы)
МOM	Метоксиметил
ЖХСД	Жидкостная хроматография среднего давления
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
масса/заряд	Отношение массы к заряду
N	Нормальный
NBS:	N-бромсукцинимид
NFSI:	<i>N</i> -фтор- <i>N</i> -(фенилсульфонил)бензолсульфонамид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
NSB	Неспецифическое связывание
<i>n</i>	Пара
ФСБ	Фосфатно-солевой буферный раствор
Ph	Фенил
ppm	Часть(и) на миллион
преп.	Препаративный
q	Квартет
колич.	Количественный
RBA	Анализ связывания радиолиганда
RBF	Круглодонная колба
ROI	Исследуемые области
комн. т-ра	Комнатная температура
RuPhos	2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
s	Синглет
насыщ.	Насыщенный

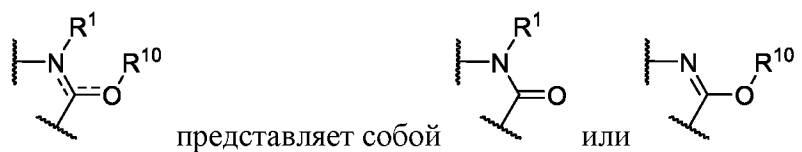
SB	Специфическое связывание
SCX	Хроматография с сильным катионным обменом
Propylsulfonic acid (non-endcapped) functionalized silica	Диоксид кремния, функционализированный пропилсульфоновой кислотой (не эндкепированный)
SEM	Сканирующая электронная микроскопия
Trimethylsilylethoxymethyl	Триметилсилилэтоксиметил
t	Триплет
TAC	Кривая зависимости активности от времени
TB	Общее связывание
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
TBDMS	Трет-бутилдиметилсилил
tBuXPhos	2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-дифенил
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
Tr	Время удерживания
Tris	Трис(гидроксиметил)аминометан
Ts	<i>n</i> -Толуолсульфонил
УФ	Ультрафиолет
об./об.	Объем на объем
% масс.	Массовый процент
WT	Дикий тип
масс./об.	Масса на объем
Xantphos	9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен

### Соединения

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

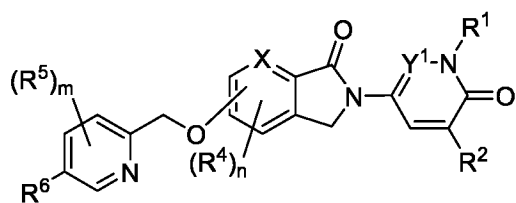


или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:



- 5  $R^1$ , при наличии, представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил;  
 $R^{10}$ , при наличии, представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил;  
кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил;  
X представляет собой  $CR^{11}$  или N;  
 $R^{11}$  представляет собой водород, циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;
- 10  $Y^1$  представляет собой  $CR^{12}$  или N;  
 $Y^2$  представляет собой  $CR^{13}$  или N;  
каждый из  $R^{12}$  и  $R^{13}$  представляет собой водород, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;
- 15  $R^2$  представляет собой водород, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;
- L представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкилен, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 6 атомов фтора;
- $R^3$  представляет собой водород, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил;  
каждый  $R^4$  независимо представляет собой циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;
- 20 каждый  $R^5$  независимо представляет собой циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;
- $R^6$  представляет собой водород, циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $-SO_2F$  или  $L^1-R^7$ ;
- 25  $L^1$  представляет собой  $-O-$ ,  $-SO_2-$  или  $-OSO_2-$ ;
- $R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил, при этом  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил в  $R^7$  необязательно содержит в качестве заместителя  $-SO_2$ -арил,  $-OSO_2$ -арил, от 1 до 6 атомов дейтерия или их комбинацию, и при этом  $-SO_2$ -арил или  $-OSO_2$ -арил дополнительно необязательно содержит в качестве заместителя циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;
- 30 m равен 0, 1, 2 или 3; и  
n равен 0, 1 или 2;

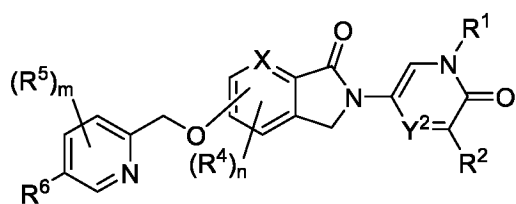
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы II:



II

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

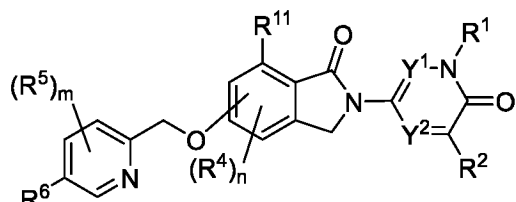
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы III:



III

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

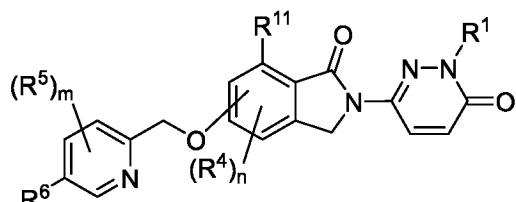
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы IV:



IV

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

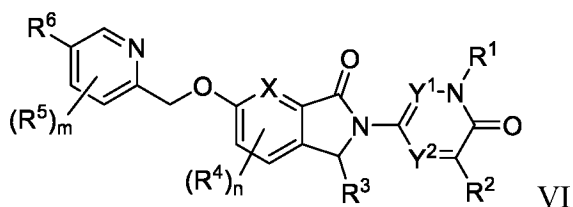
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы V:



V

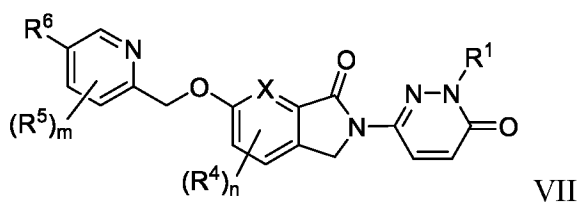
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

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



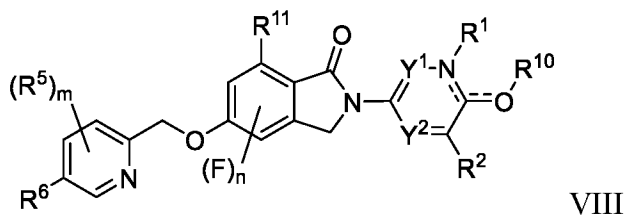
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

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



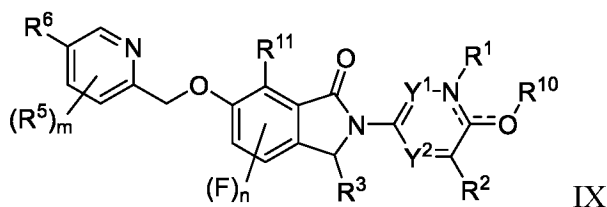
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

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



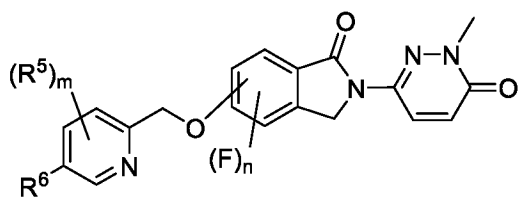
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

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



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

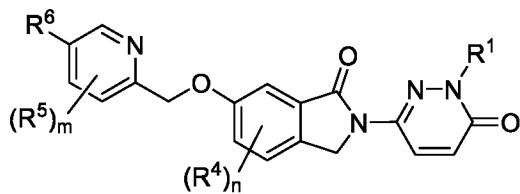
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой  
20 соединение формулы X:



X

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

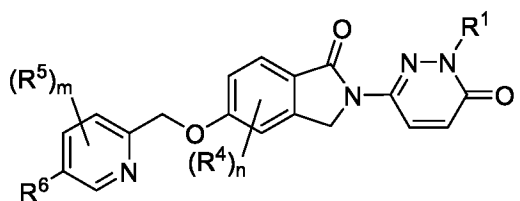
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой  
5 соединение формулы XI:



XI

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

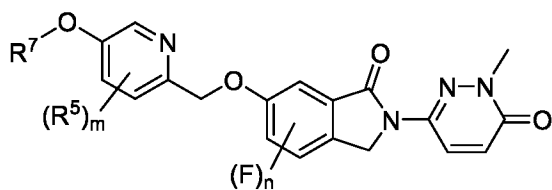
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой  
10 соединение формулы XII:



XII

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

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой  
15 соединение формулы XIII:

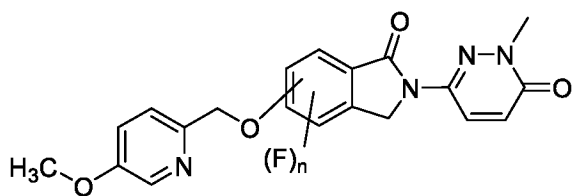


XIII

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

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

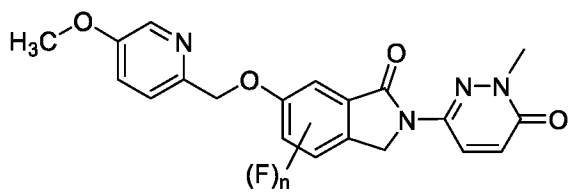




XIV

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

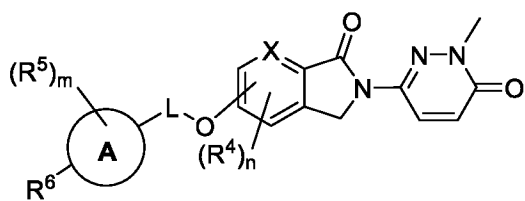
В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой  
5 соединение формулы XV:



XV

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

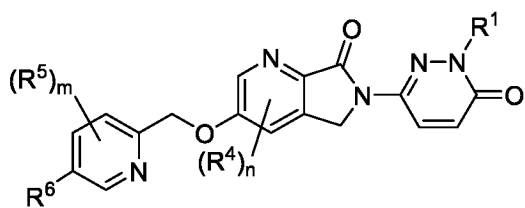
В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой  
10 соединение формулы XVI:



XVI

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

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой  
15 соединение формулы XVII:



XVII

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

В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В  
20 некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах  
реализации  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил. В некоторых вариантах реализации  $R^1$   
представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации  $R^2$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой водород.

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

5 В некоторых вариантах реализации  $n$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $n$  равен 0.

В некоторых вариантах реализации  $R^{11}$  представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации  $m$  равен 1.

10 В некоторых вариантах реализации  $R^5$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации  $R^5$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации  $n$  равен 1, и  $R^5$  представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации  $m$  равен 0.

В некоторых вариантах реализации  $R^6$  представляет собой F или  $L^1-R^7$ . В некоторых вариантах реализации  $R^6$  представляет собой  $L^1-R^7$  и  $L^1$  представляет собой -O-.

15 В некоторых вариантах реализации  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах реализации  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил, содержащий в качестве заместителя от 1 до 6 атомов дейтерия.

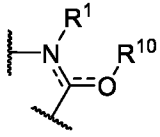
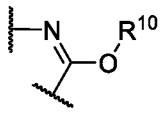
В некоторых вариантах реализации  $R^6$  представляет собой метокси.

20 В некоторых вариантах реализации X представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X представляет собой  $CR^{11}$ . В некоторых вариантах реализации X представляет собой C-H.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой  $CH_2$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Y^1$  представляет собой N и  $Y^2$  представляет собой CH.

25 В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой гетероарил, содержащий один кольцевой атом азота. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой пиридин-2-ил.

30 В некоторых вариантах реализации  представляет собой  и  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение содержит по меньшей мере один галоген. В некоторых вариантах реализации указанное соединение содержит по

меньшей мере один фтор. В некоторых вариантах реализации указанное соединение содержит один фтор. В некоторых вариантах реализации указанное соединение содержит в качестве заместителя по меньшей мере один фтор. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^{11}$  содержит атом фтора. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^{11}$  содержит атом фтора. В некоторых вариантах реализации один из  $R^4$ ,  $R^5$  или  $R^{11}$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации один  $R^4$  или один  $R^{11}$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации один из  $R^4$  или  $R^{11}$  представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I помечено одним или более радиоактивными изотопами.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I содержит один или более позитрон-излучающих радиоактивных изотопов, выбранных из  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{18}\text{F}$ .

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или любое соединение, описанное в настоящем документе, помечено  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  или  $^{18}\text{F}$ . В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или любое соединение, описанное в настоящем документе, помечено  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  или  $^{18}\text{F}$ .

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

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 указанное соединение необязательно помечено одним или более радиоактивными изотопами.

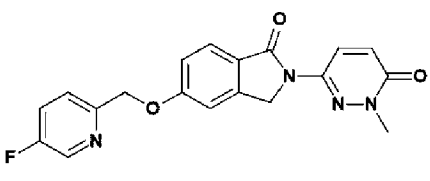
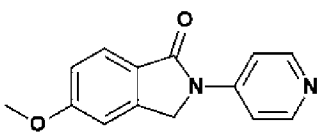
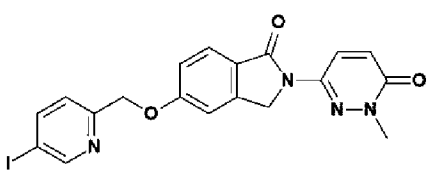
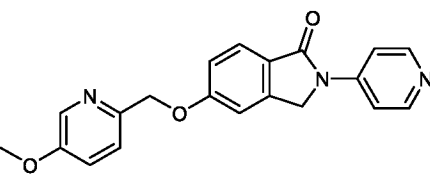
В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров и фармацевтически приемлемое вспомогательное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

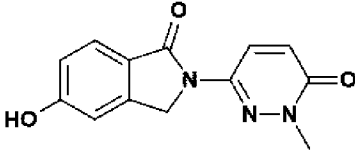
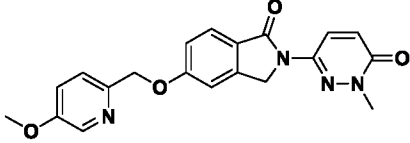
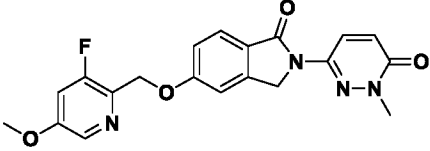
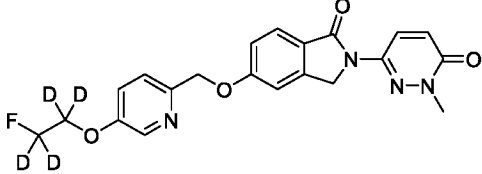
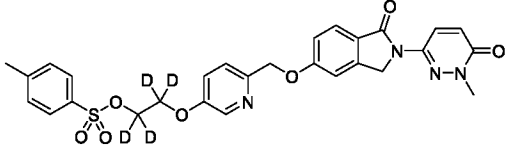
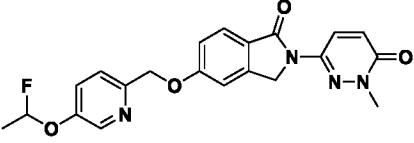
Неметаллические радионуклиды могут быть ковалентно связаны с соединениями, описанными в настоящем документе, посредством реакции, хорошо известной в данной области техники. Если радионуклид представляет собой металлический позитронный излучатель, следует понимать, что для введения метки может потребоваться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

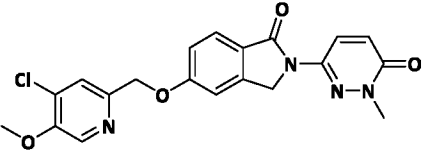
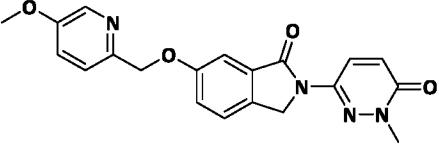
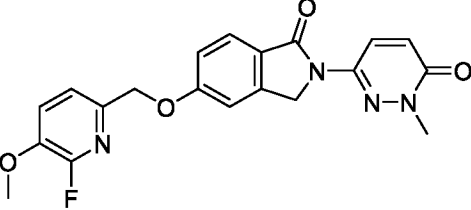
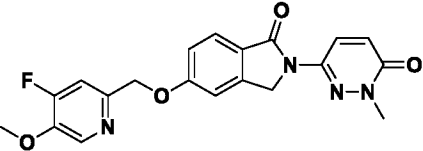
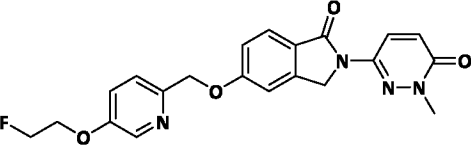
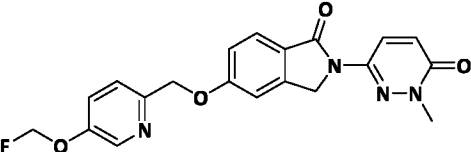
В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений, описанных в разделе «Примеры», представленном в настоящем документе.

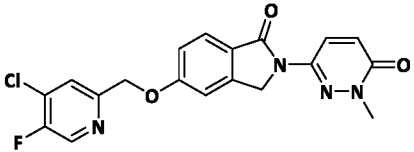
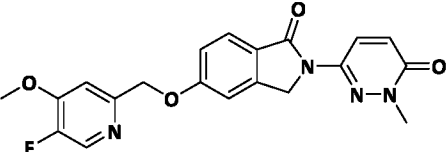
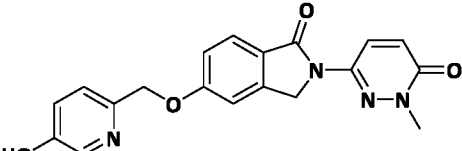
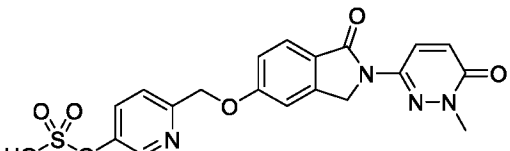
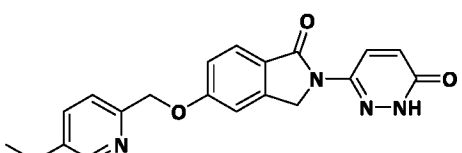
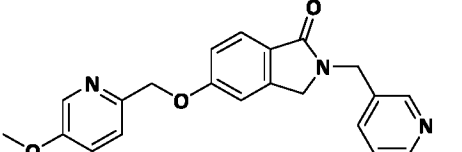
Также предложено соединение, выбранное из таблицы 1, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров:

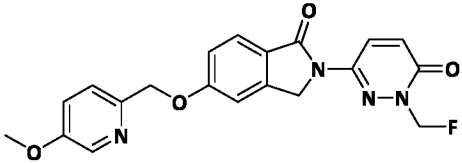
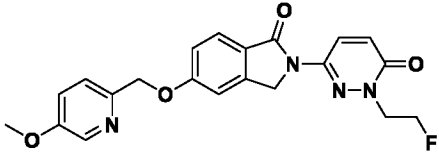
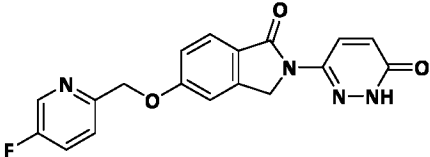
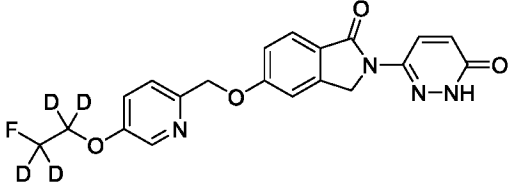
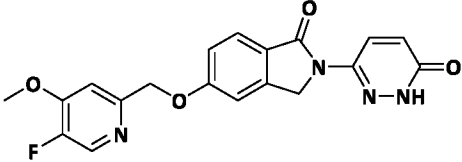
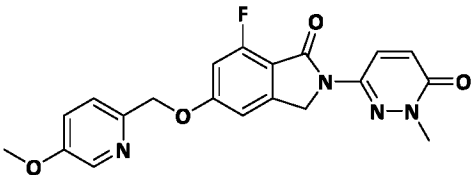
Таблица 1

Пример	Структура
1-1	
1-2	
1-3	
1-4	

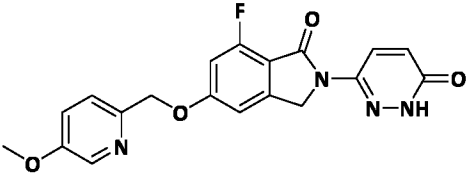
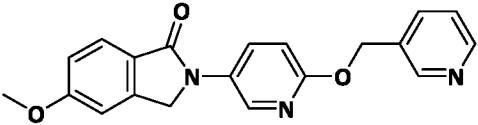
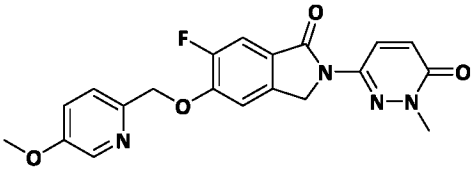
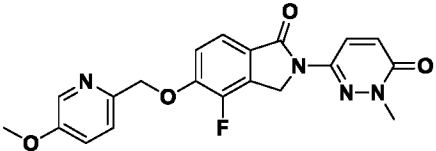
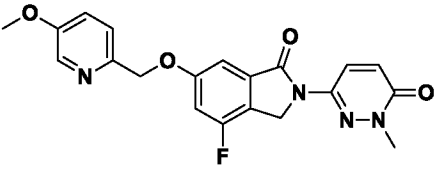
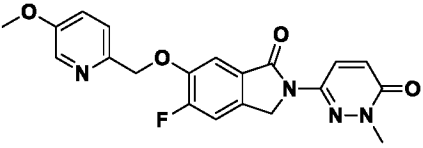
Пример	Структура
1-5	
1-6	
1-7	
1-8	
1-9	
1-10	

Пример	Структура
1-11	
1-12	
1-13	
1-14	
2-1	
2-2	

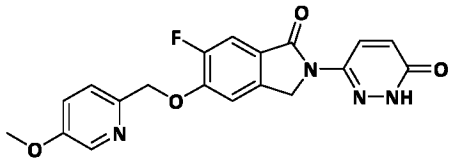
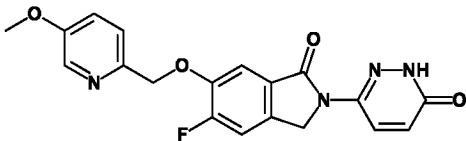
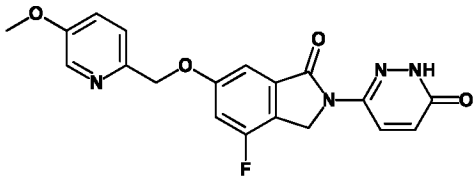
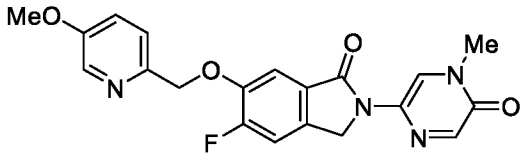
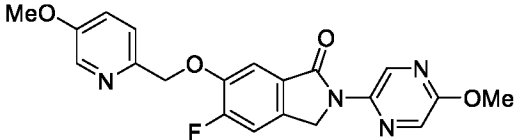
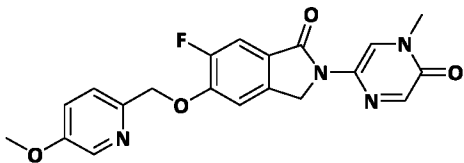
Пример	Структура
2-3	
3-1	
4-1	
5-1	
6-1	
7-1	

Пример	Структура
8-1	
8-2	
9-1	
9-2	
9-3	
10-1	



Пример	Структура
10-2	
11-1	
12-1	
12-2	
12-3	
12-4	

Пример	Структура
12-5	
12-6	
12-7	
12-8	
12-9	
12-10	

Пример	Структура
13-1	
13-2	
13-3	
14-1	
14-2	
14-3	

### Диагностические способы и их применение

В некоторых вариантах реализации предложен способ обнаружения у субъекта

наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, и получение изображения части тела или участка тела субъекта. Получение изображения части тела или участка тела субъекта может включать получение  
5 изображения для обнаружения на изображении наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, применимы для обнаружения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, белком, склонным к белковой агрегации. В некоторых вариантах реализации наличие или отсутствие белкового агрегата соответствует наличию или отсутствию  
10 нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцереbellлярной атаксии.

Предложены способы получения диагностических изображений и обнаружения  
15 наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). ПЭТ-визуализацию можно проводить способом, известным специалистам в данной области техники, или способом, описанным ниже. ПЭТ-визуализация может включать введение субъекту позитрон-излучающего радионуклидного индикатора, например, соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем  
20 документе. Затем указанному индикатору предоставляют достаточное количество времени для связывания с исследуемым белком, при этом субъекта помещают в сканирующее устройство, содержащее кольцо из сцинтилляционных детекторов. Испускаемый позитрон проходит через ткани субъекта на короткое (зависящее от изотопа) расстояние, пока не вступит во взаимодействие с электроном. Указанное взаимодействие аннигилирует как  
25 электрон, так и позитрон, с образованием пары фотонов. Фотоны регистрируют сцинтиллятором в сканирующем устройстве. Фотоны, которые не приходят парами, игнорируют.

Также предложены способы получения диагностических изображений и обнаружения наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, включающие ПЭТ-  
30 визуализацию в сочетании с визуализацией способом компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), в сочетании с визуализацией способом магнитно-резонансной томографии (ПЭТ/МРТ) или визуализацию способом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В общем случае, при компьютерной томографии используют рентгеновские лучи или гамма-лучи для определения структуры головного мозга, а при

визуализации способом 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  
5 способы, описанные в настоящем документе. Соединение или визуализирующий агент может поступать в кровоток и связываться с белком, склонным к агрегации, или с его агрегатами. Если соединение или визуализирующий агент помечено радиоактивным изотопом, можно обнаружить испускаемые частицы.

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

Также предложены способы получения диагностических изображений и  
15 обнаружения наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, в биологическом образце, включающие приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, и получение изображения, относящегося к биологическому образцу. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт и получение изображения можно  
20 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 субъекта патологического процесса, связанного с белком, склонным к агрегации белка, например, с белком хантингтин (белком НТТ), включающие: введение эффективного количества  
25 соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе; получение изображения для обнаружения на изображении наличия или отсутствия белка хантингтина (белка НТТ); и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса, например, нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации белок НТТ присутствует в форме мономеров, олигомеров или агрегатов или их комбинации. В  
30 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 головном мозге, например, в базальных ядрах.

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

некоторых вариантах реализации белок НТТ находится в базальных ядрах. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в головном мозге, печени, сердце и/или мышце субъекта. В некоторых вариантах реализации получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), ПЭТ-визуализацию в сочетании с визуализацией методом компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), ПЭТ-визуализацию в сочетании с визуализацией методом магнитно-резонансной томографии (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 базальных ядрах, коре головного мозга, гиппокампе и/или стволе головного мозга субъекта. 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 субъекта имеется или обнаружено наличие болезни Хантингтона.

Также предложены способы обнаружения наличия или отсутствия у субъекта патологического процесса, связанного с  $\beta$ -амилоидным белком, включающие: введение эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе; получение изображения части тела или участка тела субъекта; и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется или обнаружено наличие болезни Альцгеймера (AD).

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

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, характеризующееся подходящей кинетикой связывания с белковым агрегатом, например, с агрегатом белка НТТ или агрегатом  $\beta$ -амилоидного белка, для функционирования в качестве визуализирующего агента. Таким образом, соединение, описанное в настоящем документе, можно охарактеризовать посредством одного или более из следующих свойств: 1) высокой аффинностью к указанным белковым агрегатам; 2) низкой аффинностью к близлежащим структурам; и/или 3) медленной кинетикой диссоциации из указанных белковых агрегатов. Кинетику диссоциации можно выразить как константу скорости диссоциации  $k_{diss}$ , которую определяют согласно приведенному ниже уравнению (где А и В относятся к белковому

агрегату и визуализирующему агенту, а  $k_{acc}$  представляет собой константу скорости ассоциации

$$d[AB]/dt = k_{assn}[A][B] - k_{diss}[AB]$$

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, составляет 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 находится в диапазоне между перечисленными значениями. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, составляет примерно 10 мКи.

Подходящие радионуклиды, которые можно ввести в соединение, описанное в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими,  $^3H$  (также обозначаемый как Т),  $^{11}C$ ,  $^{18}F$ ,  $^{35}S$ ,  $^{123}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{75}Br$ ,  $^{76}Br$ ,  $^{77}Br$ ,  $^{82}Br$ ,  $^{131}I$ ,  $^{15}O$ ,  $^{13}N$  и  $^{211}At$ . Радионуклид, введенный в предложенное соединение, зависит от конкретного применения визуализации. В некоторых вариантах реализации, включая ПЭТ-визуализацию, можно использовать соединения, содержащие радионуклид, выбранный из  $^{11}C$ ,  $^{18}F$ ,  $^{123}I$ ,  $^{131}I$ ,  $^{75}Br$ ,  $^{76}Br$  или  $^{77}Br$ . В некоторых областях применения также может быть целесообразным введение хелатообразующего радионуклида, такого как  $^{99m}Tc$ . В некоторых вариантах реализации  $^{18}F$  может быть предпочтительным по сравнению с  $^{11}C$ , поскольку вследствие более продолжительного периода полураспада  $^{18}F$  визуализацию можно проводить достаточно долго для обеспечения формирования более интенсивного сигнала. В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно пометить позитрон-излучающим радионуклидом или гамма-активным радионуклидом. Некоторые примеры позитрон-излучающих радионуклидов включают  $^{15}O$ ,  $^{13}N$ ,  $^{11}C$ ,  $^{18}F$ ,  $^{76}Br$  и  $^{124}I$ , периоды полураспада которых составляют примерно 2, 10, 20, 110 минут, 16 часов и 4,2 дня, соответственно.

В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно пометить с помощью  $^3H$ ,  $^{11}C$  или  $^{18}F$ . В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно пометить позитронным излучателем, выбранным из  $^{11}C$  и  $^{18}F$ . Способы введения  $^{11}C$  могут включать, но не ограничиваются ими, алкилирование с применением  $[^{11}C]$ иодметана или  $[^{11}C]$ метилтрифлата. Углерод-11 имеет период полураспада приблизительно 20 минут, поэтому, в общем случае,  $^{11}C$  необходимо получать

непосредственно на месте расположения циклотрона, при этом его можно получать в виде диоксида [ $^{11}\text{C}$ ]углерода. Диоксид [ $^{11}\text{C}$ ]углерода превращают в химическое соединение, подходящее для радиохимического синтеза (обычно [ $^{11}\text{C}$ ]иодметан или т.п.), и осуществляют синтез радиофармацевтического соединения, которое используют непосредственно на месте проведения исследования способом ПЭТ-визуализации после определения соответствующей радиохимической чистоты и удельной активности. Типичные способы введения  $^{18}\text{F}$  включают, но не ограничиваются ими, нуклеофильный и электрофильный способы. Нуклеофильные способы включают замещение галогенида, тозилата или другой уходящей группы меченым фторидом цезия, фторидом калия, фторидом тетрабутиламмония, фторидом тетраметиламмония или фторидом калия Kryptofix-222. Электрофильные реагенты, которые могут подходить для введения изотопов [ $^{18}\text{F}$ ], включают меченый трифторид диэтиламиносеры (DAST), трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (Deoxofluor), N-фторбензолсульфонимид (NFSI), соли N-фторпиридиния, 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат) (Selectfluor), трифлат N-фторпиридиния, фторид ксенона, 2-пиридинсульфонилфторид (PyFluor), 3-пиридинсульфонилфторид, 4-пиридинсульфонилфторид, 4-хлор-2-пиридинсульфонилфторид, этенсульфонилфторид, фторбениодоксол, трифторид п-фторфениламиносеры, трифторид п-нитрофениламиносеры или трифторид пентафторфениламиносеры. Общие способы введения излучателей позитронов описаны в литературе (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). Способы введения трития можно осуществлять согласно способам, известным в данной области техники, такими как способы синтеза, реакции отдачи или реакции обмена.

Фтор-18 имеет период полураспада приблизительно 110 минут, поэтому синтез радиофармацевтических соединений с [ $^{18}\text{F}$ ] не обязательно следует проводить непосредственно на месте нахождения циклотрона или вблизи центра исследований способами ПЭТ-визуализации. Также считается, что фтор-18 обладает полезными ядерными и физическими характеристиками, в том числе высоким коэффициентом позитронного распада (97%), относительно коротким периодом полураспада (109,7 мин) и низкой энергией 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 следует 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 для иллюстрации и не являются ограничивающими.

### **Показания и способы лечения**

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

Далее приведены примеры заболеваний и состояний.

### **Болезнь Хантингтона (HD)**

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными дефектами, когнитивным дефицитом и психиатрическими 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 группе нейродегенеративных заболеваний, при которых расширенный тракт CAG-повторов приводит к появлению в кодируемом белке длинных участков полиглутамина (polyQ). Указанная группа также включает дентато-рубро-паллидо-люйсовую атрофию (DRPLA), спинальную и бульбарную мышечную атрофию (SBMA) и спиноцеребеллярную атаксию.

При HD наблюдалась селективная нейродегенерация проекционных шипиковых нейронов стриатума, высвобождающих  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, хотя также сообщалось о потере нейронов во многих других областях головного мозга. Симптомы HD включают потерю управлением двигательной активностью, психиатрические симптомы, нарушение памяти и/или когнитивных функций.

Белок хантингтин HD (белок НТТ) представляет собой мультидоменный белок 348 кДа, содержащий на своем амино-конце полиморфный домен, богатый глутамином/пролином. Количество CAG-повторов в гене IT<sub>15</sub>, который их кодирует, варьирует от 6 до 35 у здоровых людей; повторы в количестве 36 или более определяют аллель HD. Длина расширения CAG была обратно пропорциональна возрасту начала заболевания, при этом случаи начала заболевания в несовершеннолетнем периоде характеризуются расширениями, составляющими более 60 повторов. Считается, что более длинный домен polyQ вызывает конформационные изменения в белке НТТ, что приводит к образованию им внутриклеточных агрегатов, которые во многих случаях проявляются как ядерные включения. Однако агрегаты также могут образоваться и вне ядра. Белок НТТ присутствует в ядре, клеточном теле, дендритах и нервных окончаниях нейронов, а также связан с рядом органелл, включая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии.

Часть головного мозга, наиболее пораженная вследствие HD, и, следовательно, как полагают, наиболее вероятно содержащая дефекты белка НТТ, представляет собой группу нервных клеток в основании мозга, известных под общим названием базальные ганглии. Базальные ганглии обеспечивают движения тела под действием мышц или «моторное движение». Основными компонентами базальных ганглиев являются хвостатое ядро (caudate) и скорлупа (putamen) (вместе известные как стриатум) и бледный шар (внешняя и внутренняя области). Также в состав базальных ганглиев часто входят черная субстанция и субталамическое ядро.

Базальные ганглии представляют собой группу подкорковых ядер, отвечающих в первую очередь за управлением двигательной активностью, а также за выполнением других функций, таких как усвоение двигательного навыка, способность к целенаправленной деятельности и поведенческие реакции и эмоции. Считается, что нарушение сети базальных ганглиев приводит к нескольким двигательным нарушениям. Нормальное функционирование базальных ганглиев требует точной настройки нейронной возбудимости в каждом ядре для определения степени фасилитации или ингибирования движения в любой данный момент. Это опосредовано сложной организацией стриатума, в котором возбудимость средних шипиковых нейронов контролируется несколькими пред- и

постсинаптическими механизмами, а также активностью промежуточных нейронов, и обеспечивается несколькими повторяющимися или внутренними контурами базальных ганглиев. Двигательный контур базальных ганглиев имеет две точки входа, стриатум и субталамическое ядро, и выход, внутренний сегмент бледного шара, который соединяется с корой через двигательную область таламуса.

Введение соединения, описанного в настоящем документе, может приводить к уменьшению, например, к по меньшей мере 10% уменьшению (например, по меньшей мере 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 100% уменьшению) одного или более симптомов заболевания или состояния, описанного в настоящем документе. Заболевание или состояние может представлять собой расстройство нервной системы, обусловленное заболеванием, состоянием или терапией, оказывающей первичный эффект за пределами нервной системы; повреждение нервной системы, вызванное физической, механической или химической травмой; аутоиммунную нейронную дегенерацию; нейродегенерацию, обусловленную инфекцией; и/или нейродегенерацию глаза. Симптомы дегенерации нервов включают, например, тремор, замедленность движения, атаксию, потерю равновесия, депрессию, снижение когнитивной функции, потерю кратковременной 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, усталость, боль в спине, боль в груди, проблемы с пищеварением, головную боль, учащенное сердцебиение, головокружение, расфокусированное зрение, тени или отсутствующие участки в поле зрения, метаморфопсию, нарушение цветового зрения, пониженное восстановление зрительной функции после воздействия яркого света и потерю контрастной чувствительности зрения.

Нейродегенеративное заболевание представляет собой заболевание или состояние, при котором нарушается функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, например, болезнь Александера, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмайера-Фогта-Баттена), синдром коровьего бешенства (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортико-базальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, спинобульбарную мышечную атрофию, болезнь Краббе,

куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярную атаксию 3 типа), рассеянный склероз, рассеянную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, лобарную атрофию Пика, первичный латеральный склероз, прионную болезнь, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую сочетанную дегенерацию спинного мозга, вызванную злокачественной анемией, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию, спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, инсулинорезистентность или сухотку спинного мозга.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние выбрано из болезни Хантингтона (HD), дентато-рубродо-паллидо-люйсовской атрофии, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, спиноцеребеллярной атаксии, повреждения спинного мозга и/или головного мозга, хронической легочной гипертензии, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, кавернозной мальформации головного мозга, сердечно-сосудистого заболевания, болезни Альцгеймера (AD), глаукомы, рассеянного склероза (MS), повреждений роговицы, диабета, хронической и/или невропатической боли, инсульта, ишемии, ретинопатии, спинальной мышечной атрофии (SMA), эректильной дисфункции, нефропатии (негипертензивной), гипертензивной нефропатии, артериальной гипертензии (высокого артериального давления), поражения зрительного нерва, фиброза печени, волчанки, печеночной недостаточности после трансплантации, энцефаломиелита, эпилепсии и глиобластомы.

Соединение, описанное в настоящем документе, при введении субъекту может ингибировать дегенерацию нейронов. В некоторых вариантах реализации ингибирование дегенерации нейронов может включать ингибирование дегенерации аксонов или нейронов в нейроне. Такое ингибирование относится ко всему нейрону или его части, например, клеточному телу нейрона, аксонам и дендритам. Указанное ингибирование можно оценить, например, путем анализа неврологической функции в соответствии со способами, известными в данной области техники. Введение соединения, описанного в настоящем документе, может приводить к по меньшей мере 10% уменьшению (например, по меньшей мере 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% уменьшению) количества нейронов (или тел нейронов, их аксонов или дендритов), которые дегенерируют в популяции нейронов или у субъекта по сравнению с количеством нейронов (или тел нейронов, их аксонов или дендритов), которые дегенерируют в популяции нейронов или у субъекта, которому не вводят одно или более из 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 (эфферентным или двигательным нейронам). Другие нейроны, называемые интернейронами, соединяют нейроны внутри центральной нервной системы (головного мозга и позвоночника). Некоторые конкретные  
5  
примеры типов нейронов, которые могут подвергаться лечению согласно настоящему изобретению, включают церебральные зерновидные нейроны, нейроны ганглий задних корешков, нейроны периферической нервной системы (например, сенсорные нейроны) и кортикальные нейроны. Другие примеры типов клеток, которые могут подвергаться  
10  
лечению согласно настоящему изобретению, включают астроциты и микроглию.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для предотвращения или лечения потери памяти. Типы памяти, которые могут быть затронуты потерей и которые, таким образом, можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают эпизодическую память, смысловую память, кратковременную  
15  
память и долговременную память.

В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание, выбранное из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное  
20  
заболевание классифицируют как болезнь экспансии тринуклеотидных повторов. В некоторых вариантах реализации болезнь экспансии тринуклеотидных повторов классифицируют как относящуюся к категории I, категории II или категории III.

В некоторых вариантах реализации патологический процесс связан или обусловлен заболеванием или состоянием, выбранным из болезни Хантингтона (HD), дентато-рубро-  
25  
паллидо-лююисовой атрофии, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, спиноцеребеллярной атаксии, повреждения спинного мозга и/или головного мозга, хронической легочной гипертензии, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, кавернозной мальформации головного мозга, сердечно-сосудистого заболевания, болезни Альцгеймера (AD), глаукомы, рассеянного склероза (MS), повреждений роговицы,  
30  
диабета, хронической и/или невропатической боли, инсульта, ишемии, ретинопатии, спинальной мышечной атрофии (SMA), эректильной дисфункции, нефропатии (негипертензивной), гипертензивной нефропатии, артериальной гипертензии (высокого артериального давления), поражения зрительного нерва, фиброза печени, волчанки, печеночной недостаточности после трансплантации, энцефаломиелита, эпилепсии и  
35  
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 классифицируют как болезнь экспансии тринуклеотидных повторов. В некоторых вариантах реализации болезнь экспансии тринуклеотидных повторов классифицируют как относящуюся к категории I, категории II или категории III.

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона.

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

#### **Визуализирующие агенты и фармацевтические композиции**

Визуализирующий агент обычно содержит соединение, описанное в настоящем документе, меченное позитрон-излучающим радионуклидом. Визуализирующие агенты, меченные позитрон-излучающими радионуклидами, как правило, вводят посредством внутривенной инъекции непосредственно после синтеза (например, в течение одного часа), что обусловлено коротким периодом полураспада радионуклидов. Необходимое количество визуализирующего агента обычно определяет лечащий врач. Доза может меняться в зависимости от различных факторов, в том числе, но не ограничиваясь ими, ассоциативной кинетики соединения, количества излучения из применяемого радионуклида, периода полураспада радионуклида, части тела, участка тела и/или ткани, подлежащих визуализации, а также особенностей субъекта. Специалистам в данной области техники понятно, что эффективное количество представляет собой, в общем случае, 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, описанные в настоящем документе, можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, любым подходящим способом. Способы введения могут включать, например, парентеральное введение, в том числе подкожное, внутримышечное, внутривенное введение, например, с помощью капельницы. Другие подходящие способы введения включают, но не ограничиваются ими,

пероральное, ректальное, назальное, местное (в том числе буккальное и сублингвальное) введение, инфузию, вагинальное, внутрикожное, внутривенное, внутрибрюшинное, 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.

5 Что касается ПЭТ-визуализации, введение субъекту соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, может быть внутривенным. Фармацевтическая композиция может быть в форме стерильной водной или маслянистой суспензии для инъекций. Такую суспензию можно приготовить согласно известному  
10 уровню техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, упомянутых выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичной, приемлемой для парентерального введения несущей среде, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми несущими средами, которые можно использовать, являются  
15 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 любое безвкусное нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных  
20 растворов можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Такие растворы можно приготовить в форме 0,01%-10% изотонических растворов с pH от 5 до 7, с применением соответствующих солей.

Соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно вводить парентерально в стерильной среде. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, технологии внутривенных, внутримышечных, интратекальных инъекций или  
25 инфузий. Соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, в зависимости от применяемых несущей среды и концентрации, можно суспендировать или растворять в указанной несущей среде. Преимущественно, в несущей среде можно растворять адьюванты, такие как местные анестезирующие средства, консерванты и буферные агенты. Во многих фармацевтических композициях для парентерального  
30 введения носитель составляет по меньшей мере 90% по массе относительно массы всей композиции. В некоторых вариантах реализации носитель для парентерального введения выбирают из пропиленгликоля, этилолеата, пирролидона, этанола и кунжутного масла.

Фармацевтическая композиция, например, для инъекции, может содержать циклодекстрин. Циклодекстрин может представлять собой, например,  
35 гидроксипропилциклодекстрин или сульфобутиловый эфир циклодекстрина.

Циклодекстрин может представлять собой, например,  $\alpha$ -циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин или  $\gamma$ -циклодекстрин.

Соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно также вводить с помощью микросфер, липосом, других систем доставки в форме микрочастиц, или в виде составов с замедленным высвобождением, помещенных в определенные ткани, в том числе кровь. Подходящие примеры носителей с замедленным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в форме совместно используемых изделий, например, суппозиторий или микрокапсул. Примеры технологий и протоколов, упомянутых выше, а также других технологий и протоколов, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Gennaro, A. R., Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (Dec. 15, 2000) ISBN 0-912734-04-3 и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N. C. et al. 7th Edition ISBN 0-683305-72-7, полное описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

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

Фармацевтически приемлемые несущие среды должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, что делает их подходящими для введения животному, подлежащему лечению. Несущая среда может быть инертной или может обладать фармацевтическими эффектами. Количество несущей среды, применяемой вместе с соединением или визуализирующим агентом, может быть достаточным для обеспечения практического количества вещества 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 Твин®; смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия; окрашивающие средства; вкусоароматические добавки; 5 таблетированные агенты; стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; и фосфатные буферные растворы.

В фармацевтическую композицию можно включать необязательные активные агенты, которые по существу не влияют на активность соединения или визуализирующего 10 агента, описанных в настоящем документе.

Эффективные концентрации по меньшей мере одного соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, смешивают с подходящей фармацевтически приемлемой несущей средой. В тех случаях, когда соединение или визуализирующий агент проявляет недостаточную растворимость, можно использовать 15 способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, применение соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), применение поверхностно-активных веществ, таких как Твин®, или растворение в водном буфере, например, содержащем бикарбонат натрия.

При смешивании или добавлении соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или т.п. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, в том числе предполагаемого способа введения и растворимости соединения или визуализирующего агента в выбранной несущей среде. Эффективную концентрацию, 25 достаточную для визуализации или лечения, можно определить эмпирически в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Фармацевтические композиции можно приготовить в виде состава для перорального применения, например, в форме таблеток, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, 30 или сиропов или эликсиров. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального применения, можно получить согласно любому способу, известному в данной области техники для получения фармацевтических композиций, при этом такие композиции могут содержать один или более агентов, таких как подсластители, вкусоароматические добавки, окрашивающие средства и консерванты, для получения 35 фармацевтически элегантных и приятных на вкус препаратов. В некоторых вариантах

реализации фармацевтические композиции для перорального применения содержат от 0,1 до 99% соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции для перорального применения содержат по меньшей мере 5% (% масс.) соединения или визуализирующего агента. Некоторые варианты реализации содержат от 25% до 50% или от 5% до 75% соединения или визуализирующего агента.

Фармацевтические композиции для перорального введения также включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, сиропы и т.п. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения таких композиций, хорошо известны в данной области техники. Фармацевтические композиции для перорального применения могут содержать консерванты, вкусоароматические добавки, подсластители, такие как сахароза или сахарин, вещества, исправляющие вкус лекарственного средства, и окрашивающие средства.

Типичные компоненты носителей для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Сиропы и эликсиры можно приготовить с применением подсластителей, например, глицерина, пропиленгликоля, сорбита или сахарозы. Такие фармацевтические композиции также могут содержать средство, уменьшающее раздражение.

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

В случае 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 получения водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие агенты; могут представлять собой природные фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтилен стеарат, 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 полиоксиэтилен-сорбитовый заменитель, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтилен-сорбитановый заменитель. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат.

Масляные суспензии можно приготовить путем суспендирования предложенного соединения или визуализирующего агента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загущающее средство, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятных на вкус препаратов для перорального ведения можно добавлять подсластители, такие как подсластители, перечисленные выше, и вкусоароматические добавки. Такие фармацевтические композиции можно сохранять путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

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

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются вещества, уже упомянутые выше.

5  
10  
15  
20  
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 сахараза; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза; смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Для улучшения характеристик текучести порошкообразной смеси можно использовать вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния. Для улучшения внешнего вида можно добавлять окрашивающие средства, такие как красители для химической и пищевой промышленности. Для жевательных таблеток подходящими адьювантами могут быть подсластители и вкусоароматические добавки, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые ароматизаторы. Капсулы (в том числе составы с высвобождением в течение времени и с замедленным 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.

25  
30  
С помощью общепринятых способов на фармацевтическую композицию также могут быть нанесены покрытия, обычно покрытия, зависящие от pH или времени, с тем, чтобы указанное соединение или визуализирующий агент высвобождался в желудочно-кишечном тракте непосредственной вблизи требуемого места действия, или в разное время для увеличения продолжительности требуемого действия. Такие лекарственные формы обычно содержат, но не ограничиваются ими, одно или более веществ, выбранное из ацетатфталата целлюлозы, поливинилацетатфталата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, покрытий Эудрагит® (Eudragit), восков и шеллака.

35  
Фармацевтические композиции для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, также можно вводить в форме суппозиторий для ректального введения лекарственного средства. Такие фармацевтические композиции можно получить путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Указанные вещества включают масло какао и полиэтиленгликоли.

Соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно приготовить в виде состава 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 введения в глаз. Фармацевтические композиции для местного применения могут быть в любой форме, включая, например, растворы, кремы, мази, гели, лосьоны, молочко, очищающие средства, увлажняющие средства, спреи, кожные пластыри и т.п.

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

Другие вещества, подходящие для применения в носителях для местного применения, включают, например, смягчающие вещества, растворители, увлажнители, загустители и порошки. Примеры каждого из указанных типов веществ, которые можно использовать по отдельности или в виде смесей одного или более веществ, приведены ниже.

Примеры смягчающих веществ 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-бутилсебацат, 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

миристилмиристат; пропелленты, такие как пропан, бутан, изобутан, диметиловый эфир, диоксид углерода и оксид одновалентного азота; растворители, такие как этиловый спирт, метиленхлорид, изопропанол, касторовое масло, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монобутиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметилсульфоксид, диметилформамид, тетрагидрофуран; увлажнители, такие как 5 глицерин, сорбит, 2-пирролидон-5-карбоксилат натрия, растворимый коллаген, дибutilфталат и желатин; и порошки, такие как мел, тальк, фуллерова земля, каолин, крахмал, камеди, коллоидный диоксид кремния, полиакрилат натрия, смектиты на основе тетраалкиламмония, смектиты на основе триалкилариламмония, химически 10 модифицированный алюмосиликат магния, органически модифицированную монтмориллонитовую глину, гидратированный алюмосиликат, пирогенный диоксид кремния, карбоксивиниловый полимер, карбоксиметилцеллюлозу натрия и моностеарат этиленгликоля.

Соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, также 15 можно приготовить в виде состава для трансдермального введения в форме трансдермального пластыря.

Соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, также можно вводить в системе липосомной доставки. Липосомы можно классифицировать как 20 мелкие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы можно получить 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), внутрибрюшинное, внутривенное, 25 внутрисосудистое, внутрисуставное и внутримышечное введение липосом.

Другие фармацевтические композиции, подходящие для обеспечения системной доставки предложенного соединения или визуализирующего агента, включают 30 сублингвальные, буккальные и назальные лекарственные формы. Такие фармацевтические композиции обычно содержат одно или более веществ, выбранных из растворимых соединений-наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннит, и связующих веществ, таких как гуммиарабик, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Также могут быть включены вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, подсластители, красители, антиоксиданты и вкусоароматические добавки, описанные выше.

Фармацевтические композиции для ингаляции, как правило, могут быть представлены в форме раствора, суспензии или эмульсии, которые можно вводить в виде сухого порошка или в форме аэрозоля с применением обычного пропеллента (например, дихлордифторметана или трихлорфторметана).

5 Фармацевтические композиции также могут необязательно содержать усилитель активности. Усилитель активности можно выбрать из широкого ряда молекул, которые действуют различным образом, усиливая терапевтические эффекты соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, или действуя независимо  
10 них. Конкретные классы усилителей активности включают усилители проникновения через кожу и усилители абсорбции.

Фармацевтические композиции также могут содержать дополнительные активные агенты, которые можно выбрать из широкого ряда молекул, которые могут действовать  
15 различным образом, усиливая терапевтические эффекты соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе. Такие необязательные другие активные агенты, при наличии, обычно используют в фармацевтических композициях на уровне 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.

Доза соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе,  
20 зависит от различных факторов, в том числе, среди прочих соображений, конкретного патологического процесса, подлежащего лечению или обнаружению, физиологии субъекта, тяжести симптомов, способа введения, частоты интервала между введением лекарственного средства, конкретного применяемого соединения, эффективности, токсикологического профиля, фармакокинетического профиля соединения и наличия  
25 любых вредных побочных эффектов. В общем случае, дозу для данной совокупности обстоятельств будет определять практикующий специалист для каждого конкретного случая на основании перечисленных выше и других факторов.

Соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, обычно вводят в такой дозе и таким способом, который определен практикующим  
30 специалистом, таким как врач. Например, соединение или визуализирующий агент можно вводить, в однократной дозе или многократных дозах при уровне дозирования, составляющем в общем случае от 0,001 до 100 мг/кг, например, от 0,01 до 100 мг/кг, например, от 0,1 до 70 мг/кг, например, от 0,5 до 10 мг/кг. Такая доза может быть предназначена, например, для введения один раз в сутки или два раза в сутки. В общем  
35 случае, единичные лекарственные формы могут содержать от 0,01 до 1000 мг соединения

или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, например, от 0,1 до 50 мг. В случае внутривенного введения предложенное соединение или визуализирующий агент можно вводить в однократной дозе или многократных дозах при уровне дозирования, составляющем, например, от 0,001 до 50 мг/кг, например, от 0,001 до 10 мг/кг, например, от 0,01 до 1 мг/кг. Единичные лекарственные формы могут содержать, например, от 0,1 до 10 мг соединения или визуализирующего агента.

### **Наборы и упаковка**

Кроме того, в настоящем документе предложены наборы, которые включают соединение, описанное в данном документе, и подходящую упаковку. В определенных вариантах реализации набор дополнительно содержит инструкции по применению. В некоторых вариантах реализации набор включает соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, и этикетку и/или инструкции по применению указанных соединений для лечения определенных показаний, в том числе заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

В настоящем документе также предложены изделия, которые содержат соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, в подходящем контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, банку, ампулу, предварительно наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

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

Согласно приведенному выше описанию предложенное соединение или визуализирующий агент можно вводить по отдельности, в форме смесей или в комбинации с другими активными агентами.



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

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

10

### **Комбинированная терапия**

Способы, описанные в настоящем документе, включают способы обнаружения, лечения или предотвращения заболевания или состояния, описанного в настоящем документе, включающие введение субъекту, одновременно или последовательно, соединения или визуализирующего агента, описанных в настоящем документе, и одного или более дополнительных активных агентов. Например, заболевание или состояние может представлять собой болезнь Хантингтона. В способах с одновременным введением указанные агенты могут присутствовать в комбинированной композиции или могут быть введены по отдельности. При применении в комбинации с одним или более дополнительными активным агентом или агентами соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно вводить до, одновременно или после введения дополнительного активного агента или агентов. Введение можно осуществлять одним и тем же способом или разными способами.

Кроме того, предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и один или более дополнительных активных агентов, применяемых для лечения болезни Хантингтона, таких как, но не ограничиваясь ими, карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эсциталопрам, вальпроат, ламотриджин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин и рисперидон. Аналогичным образом, также предложена фармацевтическая композиция в упаковке, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и другую композицию, содержащую один или более дополнительных активных агентов, применяемых для лечения болезни Хантингтона, таких как, но не ограничиваясь ими, карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин,

35

эсциталопрам, вальпроат, ламотриджин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, тетрабенезин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин и рисперидон. В некоторых вариантах реализации активный агент представляет собой карбамазепин, клоназепам, 5 диазепам, флуоксетин, эсциталопрам, вальпроат, ламотриджин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, тетрабенезин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин или рисперидон.

Также предложены способы лечения или предотвращения болезни Альцгеймера, в том числе лечение нарушения памяти и/или когнитивных функций, связанных с болезнью 10 Альцгеймера, включающие введение субъекту, одновременно или последовательно, соединения или визуализирующий агента, описанного в настоящем документе, и одного или более дополнительных агентов. В некоторых вариантах реализации активный агент представляет собой Reminyl® (реминил), Cognex® (когнекс), Aricept® (арицепт), Exelon® (экселон), Akatinol® (актатинол), Neotropin™ (неотропин), Eldepryl® (элдеприл), эстроген 15 или клиоквинол.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с активным агентом для лечения болезни Паркинсона, например, с L-допа, агонистами дофамина (например, бромокриптином, перголидом, прамипексолом, ропиниролом, каберголином, апоморфином и лизуридом), ингибиторами допа- 20 декарбоксилазы (например, леводопа, бенсеразидом и карбидопа) и/или ингибиторами MAO-B (моноаминоксидаза типа Б) (например, селегилином и разагилином). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с активным агентом для лечения болезни Альцгеймера, например, с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (например, донепезилом, галантамином и ривастигмином) и/или 25 антагонистами рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат) (например, мемантином).

### **Синтез соединений**

Соединение, описанное в настоящем документе, можно получить с применением способов, рассмотренных в настоящем документе, и их обычных модификаций, которые 30 будут очевидны с учетом приведенного в настоящем документе описания и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к способам, описанным в настоящем документе, можно использовать общепринятые и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичного соединения, описанного в настоящем документе, можно осуществлять, как описано в приведенных ниже примерах. При наличии, реагенты можно

приобрести на коммерческой основе, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ.

Соединение, описанное в настоящем документе, можно получить из легкодоступных исходных веществ с применением, например, следующих общих способов и процедур. Следует понимать, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия процесса (то есть, температура реакции, время, мольные отношения реагентов, растворители, давления и т. д.), можно также использовать и другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьировать в зависимости от конкретных реагентов или применяемого растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью общепринятых процедур оптимизации.

Кроме того, как будет понятно специалистам в данной области, для предотвращения протекания нежелательных реакций некоторых функциональных групп могут потребоваться обычные защитные группы. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты с определенных функциональных групп, хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы описаны в 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, приведенных в указанном документе.

Кроме того, соединение, описанное в настоящем документе, может содержать один или более асимметричных («хиральных») центров. Соответственно, при необходимости, такие соединения можно получить или выделить в виде чистых стереоизомеров, то есть в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных стереоизомером. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) можно получить при применении, например, оптически активных исходных веществ или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области техники. Альтернативно, рацемические смеси таких соединений можно разделить с помощью, например, хиральной колоночной хроматографии, сверхкритической жидкостной хроматографии, хиральных расщепляющих агентов и т. п. При необходимости получения энантиомерно чистых или обогащенных соединений можно использовать хиральную хроматографию и/или энантиомерно чистые или обогащенные исходные вещества, которые обычно применяют в данной области техники или которые описаны в приведенных ниже примерах.

Исходные вещества для следующих реакций представляют собой в общем случае известные соединения или можно получить с применением известных процедур или их очевидных модификаций. Например, многие из исходных веществ можно приобрести у коммерческих поставщиков, таких как компании Sigma Aldrich, Alfa Aesar и т.д. Другие  
5 исходные вещества можно получить с помощью процедур или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочных пособиях, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 и Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry,  
10 (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» и «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описываемой вместе с ним (включающему, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран  
15 («ТГФ»), диметилформаид («ДМФА»), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и т.п.). В общем случае, термин «инертный», применяемый в настоящем документе в отношении растворителя, относится к веществу, которое не подвергается реакции с образованием представляющего интерес целевого соединения посредством реакций образования углерод-углеродных связей. Если не указано  
20 обратное, растворители, применяемые в реакциях согласно настоящему изобретению, являются инертными органическими растворителями, при этом реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно в атмосфере азота или аргона.

Термин «в достаточном количестве» означает добавление количества, достаточного для достижения указанной функции, например, для доведения раствора до требуемого  
25 объема (т.е., 100%).

Следует также понимать, что на каждой из приведенных ниже схем добавление любого заместителя может приводить к получению ряда изомерных продуктов (в том числе, но не ограничиваясь ими, энантиомеров или одного или более диастереомеров), любой или все из которых можно выделить и очистить с применением общепринятых  
30 методов.

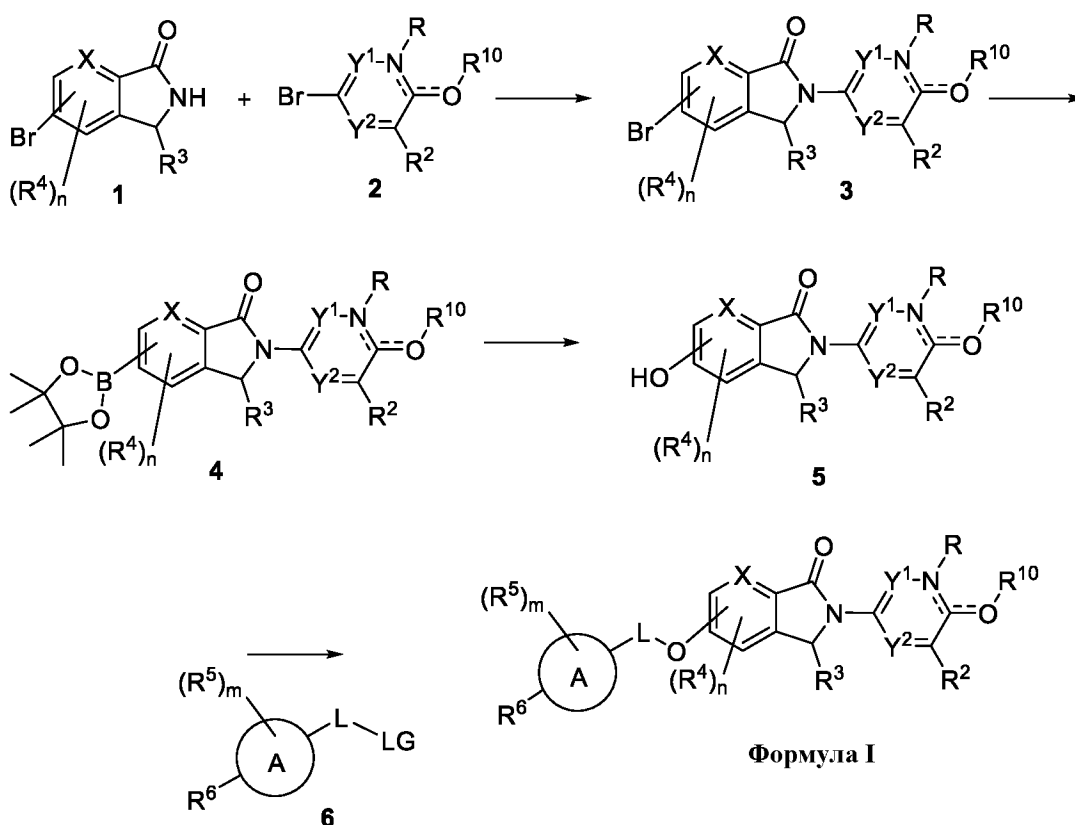
Включение метки в соединение или визуализирующий агент, описанные в настоящем документе, можно осуществлять путем взаимодействия подходящего исходного вещества(веществ) с реагентом, содержащим радиоактивный изотоп. Способы обычно следуют тем же принципам, что и стандартные органические химические реакции, и могут

быть осуществлены любым методом, известным специалистам в данной области техники, включая методы, приведенные в настоящем описании.

На схеме 1 показаны типичные пути синтеза соединений, предложенных в настоящем изобретении (например, соединений формулы I). Соединения формулы I или других формул или соединения, описанные в настоящем документе, обычно получают сначала путем синтеза, например, соединения 1 или соединения 1a, а затем путем присоединения требуемых заместителей с применением подходящих условий (например, путем нуклеофильного присоединения или перекрестного сочетания).

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

**Схема 1**



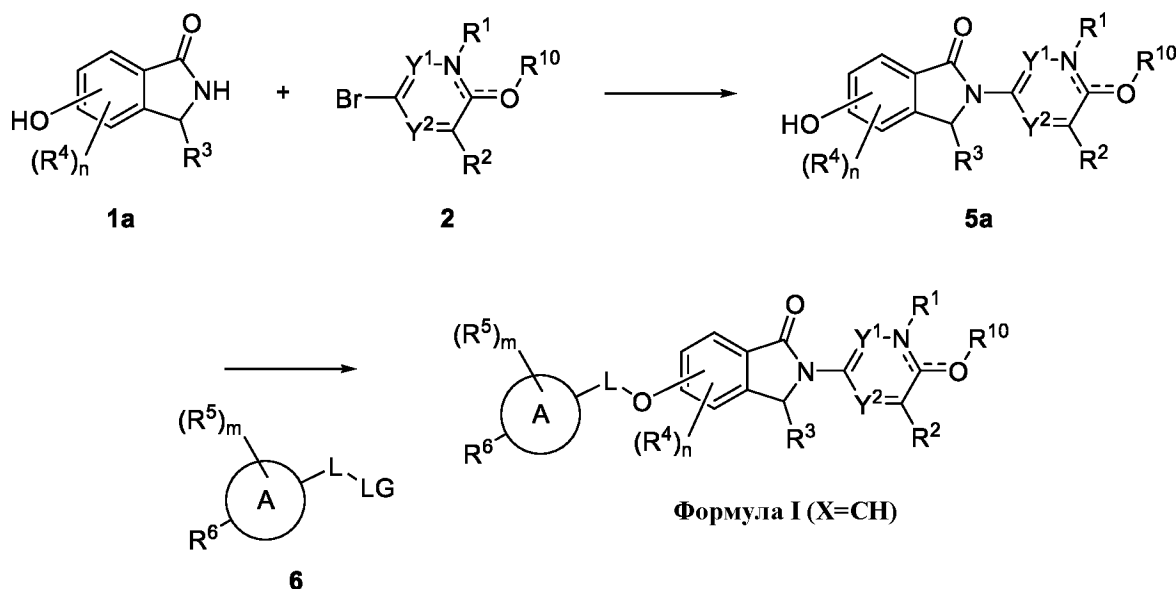
На схеме 1  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, Y^1, Y^2, L, X, m, n$  и кольцо А определены в настоящем документе выше.  $R$  представляет собой  $R^1$ , как определено в настоящем документе, или  $R$  представляет собой защитную группу (например, защитную группу азота, как описано ниже в примерах).  $LG$  представляет собой уходящую группу (например, галоген, трифлат, мезилат, тозилат или любую другую подходящую уходящую группу).

На схеме 1, когда  $X$  представляет собой  $CR^{11}$ , где  $R^{11}$  определен в настоящем документе выше, соединение 1 получают с применением способов, известных в данной области техники, и/или, используя коммерчески доступные дигидроизоиндолиноны,

превращают в соединение формулы I на одной или более стадий. Дигидроизоиндолинон **1** связывают с соединением **2** посредством связывания с применением переходного металла (например, в присутствии реагента на основе палладия, такого как Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, или любого другого подходящего реагента) в присутствии основания (например, фосфата калия, карбоната цезия или любого другого подходящего основания) с получением соединения **3**. Следует понимать, что уходящая группа в соединении **1**, **2** или **3** (в каждом случае изображенная в виде брома) может представлять собой любую другую подходящую уходящую группу (например, трифлат). Соединение **3** превращают в боронат **4**, который затем превращают в гидроксисоединение **5**, используя способы, описанные ниже в разделе «Примеры». Гидроксисоединение **5** подвергают O-алкилированию с помощью соединения **6** с получением соединения формулы I. LG может представлять собой любую подходящую уходящую группу, в том числе, но не ограничиваясь ими, хлор, йод, бром или трифлатную группу. В некоторых вариантах реализации, в которых R<sup>1</sup> в формуле I представляет собой H, может потребоваться дополнительная стадия снятия защиты для удаления защитной группы у атома азота.

В некоторых вариантах реализации синтез соединения, описанного в настоящем документе, проводят в соответствии со схемой 2.

**Схема 2**



20

Дигидроизоиндолинон **1a** можно использовать в качестве исходного вещества (например, полученного из коммерческого источника или способом, известным в данной области техники) и соединять с соединением **2** с получением соединения **5a**, тогда гидроксигруппу в соединении **5a** можно подвергнуть O-алкилированию с помощью соединения **6** с получением соединения формулы I.

25

5 Специалистам в данной области техники будет понятно, что для осуществления конкретного варианта реализации любое из соединений **1**, **2** и **6** можно приобрести у частного поставщика. Альтернативно, синтезы соединений **1**, **2** и **6** можно осуществить способами, описанными в настоящем документе или известными специалистам в данной области техники.

## ПРИМЕРЫ

10 Следующие примеры включены в данный документ для демонстрации конкретных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методы, описанные в приведенных ниже примерах, представляют собой методы, которые хорошо работают при практической реализации настоящего изобретения и, таким образом, можно считать, что они представляют собой конкретные способы его практического применения. Однако в свете настоящего описания  
15 специалистам в данной области техники следует понимать, что в конкретных рассмотренных вариантах реализации можно сделать много изменений и все же получить аналогичный или похожий результат без отступления от существа и объема настоящего изобретения.

### 20 **1. Общие экспериментальные процедуры**

Имеющиеся в продаже реагенты и растворители (марки для ВЭЖХ) применяли без дополнительной очистки. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX 500 МГц, или на спектрометре Bruker DPX 250 МГц, или на спектрометре Bruker AVANCE 300, или на спектрометре Bruker AVANCE 500 в дейтерированных растворителях.  
25 Химические сдвиги ( $\delta$ ) представлены в долях на миллион. Колоночная флэш-хроматография относится к автоматизированной очистке в системах Biotage Isolera, в которых применяют предварительно заполненные кварцевые колонки SNAP или KPNH соответствующего размера и растворители, указанные в экспериментальном разделе; или в системах Isco Combiflash Rf с применением предварительно заполненных кварцевых  
30 колонок соответствующего размера и растворителей, указанных в экспериментальном разделе. Анализ способом обращенно-фазовой хроматографии ЖХСД (жидкостная хроматография среднего давления) проводили в системах Isco Combiflash Rf с применением предварительно заполненных колонок C18 соответствующего размера и растворителей, указанных в экспериментальном разделе. Анализ способом тонкослойной хроматографии  
35 (ТСХ) проводили с применением пластинок Kieselgel 60 F254 (Merck) и визуализировали с

помощью УФ света. Анализ способом хроматографии SCX проводили в системе Biotage Isolute Flash SCX-2 путем введения образца в метанол и элюирования с помощью метанола, а затем 5% раствора аммиака в метаноле.

## 5            2. Аналитические способы

### Способы ВЭЖХ с кислотной фазой

Анализ способом аналитической ВЭЖХ-МС (METCR1410) проводили на приборе Shimadzu LCMS-2010EV с применением колонки с обращенной фазой Kinetix Core-Shell C18 (5 мкм, 2,1 × 50 мм) при температуре колонки 40 °С, градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиная кислота, В = ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) в течение 1,2 минуты, затем 100% В в течение 0,1 минуты, объем введенной пробы 3 мкл, скорость потока = 1,2 мл/мин. Все остальные аспекты указанного способа не менялись.

Альтернативно, анализ способом аналитической ВЭЖХ-МС (METCR1278) проводили в системах Shimadzu LCMS-2010EV с применением колонок с обращенной фазой Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1 × 50 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиная кислота, В = ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) в течение 3 минут, объем введенной пробы 3 мкл, расход = 1,0 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с применением детектора SPD-M20A с фотодиодной матрицей. Масс-спектры получали в диапазоне масса/заряд от 150 до 850 при частоте развертки 2 сканирования в секунду, используя LCMS2010EV. Данные интегрировали и записывали с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Альтернативно, анализ способом аналитической ВЭЖХ-МС (MET-uHPLC-AB-101) проводили в системе Waters Acquity UPLC с детекторами PDA (детектор с фотодиодной матрицей) и ELS (испарительный детектор по светорассеянию), используя колонку Phenomenex Kinetex-XB C-18 (1,7 мкм, 2,1 мм × 100 мм), при температуре колонки 40 °С, градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиная кислота; В = ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) в течение 5,3 минут, затем 100% В в течение 0,5 минуты, скорость потока = 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с применением детектора PDA Waters Acquity. Масс-спектры получали в диапазоне масса/заряд от 150 до 850 при частоте развертки 2 сканирования в секунду, используя Waters ZQ. Данные интегрировали и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

Альтернативно, анализ способом аналитической СВЭЖХ (сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография)-МС (METCR1704) проводили в системе с обращенной фазой с применением колонки Waters UPLC™ BEH™ C18 (2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; температура: 40 °С) с объемом введенной пробы 1 мкл при скорости потока 0,9 мл/мин и градиенте 5-



100% В (А = 0,1% муравьиная кислота в воде; В = 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле) в течение 1,1 минуты, затем 100% В в течение 0,25 минуты. Далее применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,05 минуты и выдерживали в течение 0,1 минуты. УФ-спектры регистрировали при 215 нм, диапазон спектра: 200 - 400 нм. Масс-спектры получали с применением детектора Waters SQD или QDA; режим ионизации: электрораспыление положительно или отрицательно заряженных ионов. Данные интегрировали и записывали с помощью программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Альтернативно, анализ способом СВЭЖХ (МЕТ-uHPLC-001) проводили в системе Waters Acquity H-Class с применением колонки Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 75 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% трифторуксусная кислота; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота) при температуре колонки, равной температуре окружающей среды (приблизительно 22 °С), в течение 6,0 минут, затем 100% В в течение 2,0 минут, скорость потока = 0,5 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 254 и 215 нм.

Альтернативно, анализ способом СВЭЖХ (МЕТ-uHPLC-002) проводили в системе Waters Acquity H-Class с применением колонки Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 75 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% трифторуксусная кислота; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота) при температуре колонки, равной температуре окружающей среды (приблизительно 22 °С), в течение 6,0 минут, затем 100% В в течение 2,0 минут, скорость потока = 0,4 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 254 и 215 нм.

Альтернативно, анализ способом аналитической ВЭЖХ (МЕТ-uHPLC-003) проводили в системе Varian Pro Star 210 с применением колонки XBridge C18 (3,5 мкм, 4,6 мм × 150 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% трифторуксусная кислота; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота) при температуре колонки, равной температуре окружающей среды (приблизительно 22 °С), в течение 20,0 минут, затем 100% В в течение 5,0 минут, скорость потока = 1,0 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 254 и 215 нм, используя детектор Varian Pro Star 330 (PDA).

Альтернативно, анализ способом аналитической ВЭЖХ (МЕТ-uHPLC-004) проводили в системе Varian Pro Star 210 с применением колонки Luna C18(2) (5 мкм, 4,6 мм × 250 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% трифторуксусная кислота; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота) при температуре колонки, равной температуре окружающей среды (приблизительно 22 °С), в течение 20,0 минут, затем 100% В в течение 5,0 минут, скорость потока = 1,5 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 254 нм, используя детектор Varian Pro Star 330 (PDA).

Альтернативно, анализ способом аналитической ВЭЖХ (МЕТ-uHPLC-005) проводили в системе Varian Pro Star 210 с применением колонки Luna C18(2) (5 мкм, 4,6 x 150 мм), градиент 5-90% В (А = вода/0,1% трифторуксусная кислота; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота) при температуре колонки, равной температуре окружающей среды (приблизительно 22 °С) в течение 15,0 минут, затем 90% В в течение 5,0 минут, скорость потока = 1,15 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 254 и 215 нм, используя детектор Varian Pro Star 330 (PDA).

Альтернативно, анализы с применением масс-спектров и ЖХ-МС проводили в системе Waters Acquity SQD (ИЭР, сверхэффективная ЖХ-МС) или в системе G6100A SQ  
10 LCMS.

### **Способы ВЭЖХ с основной фазой**

Анализ способом аналитической ВЭЖХ-МС (МЕТCR0990) проводили в системах Hewlett Packard HPLC с применением колонок Phenomenex Gemini C18 с обращенной фазой (3 мкм, 2,0 × 50 мм) при температуре колонки 60 °С; градиент 1-100% В (А = 2 мМ бикарбонат аммония в воде, забуференной до рН = 10, В = ацетонитрил) в течение 1,8  
15 минуты, затем 100% В в течение 0,3 минуты, объем введенной пробы 3 мкл, скорость потока 1 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с применением детектора PDA Waters. Масс-спектры получали в диапазоне масса/заряд от 150 до 850 при частоте развертки 2 сканирования в секунду, используя Waters ZQ. Данные интегрировали и записывали с  
20 помощью программного обеспечения OpenLynx.

Анализ способом аналитической ВЭЖХ-МС (МЕТCR1600) проводили в системах Hewlett Packard HPLC с применением колонок Phenomenex Gemini C18 с обращенной фазой (3 мкм, 2,0 x 100 мм), градиент 5-100% В (А = 2 мМ бикарбонат аммония в воде, забуференной до рН = 10, В = ацетонитрил) в течение 5,5 минут, затем 100% В в течение  
25 0,4 минуты, объем введенной пробы 3 мкл, скорость потока = 0,5 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с применением детектора PDA Waters. Масс-спектры получали в диапазоне масса/заряд от 150 до 850 при частоте развертки 2 сканирования в секунду, используя Waters ZQ. Данные интегрировали и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

Альтернативно, (МЕТ-uHPLC-AB-2005) анализ способом аналитической СВЭЖХ-МС проводили в системе с обращенной фазой с применением колонки Waters UPLC™ VEN™ C18 (2,1 мм × 30 мм, 1,7 мкм; температура 40 °С) с объемом введенной пробы 1 мкл при скорости потока 1,0 мл/мин и градиенте 1-100% В (А = 2 мМ бикарбонат аммония в воде, забуференной до рН = 10; В = ацетонитрил) в течение 1,1 минуты, затем 100% В в  
35 течение 0,25 минуты. Далее применяли второй градиент 100-1% В в течение 0,05 минут и

выдерживали в течение 0,4 минуты. УФ-спектры регистрировали при 215 нм, диапазон спектра: 200 - 400 нм. Масс-спектры получали с применением массового детектора Waters Quattro Premier XE или Waters SQD2; режим ионизации: электрораспыление положительно или отрицательно заряженных ионов. Данные интегрировали и записывали с помощью программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Альтернативно, анализ способом СВЭЖХ (MET-uHPLC-006) проводили в системе Waters Acquity H-Class с применением колонки Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 75 мм), градиент 5-100% В (10 мМ формиат аммония в воде, забуференной до pH = 10 с помощью гидроксида аммония, В = 95:5 ацетонитрил/вода), при температуре колонки, равной температуре окружающей среды (приблизительно 22 °С), в течение 6,0 минут, затем 100% В в течение 2,0 минут, скорость потока = 0,4 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 254 и 215 нм.

Все соединения, применяемые в примерах, демонстрировали чистоту для ЖХ >95%, если не указано иное.

#### 15 Способы препаративной ВЭЖХ

Разделение способом препаративной ВЭЖХ проводили в системе Varian Prep HPLC с применением насосов Varian SD-1 для препаративной ЖХ и детектора ультрафиолетового и видимого диапазонов ProStar 325. Применяли колонку XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19 × 250 мм), элюирование проводили согласно способу 2 с градиентом растворителей.

20

#### Способ 2

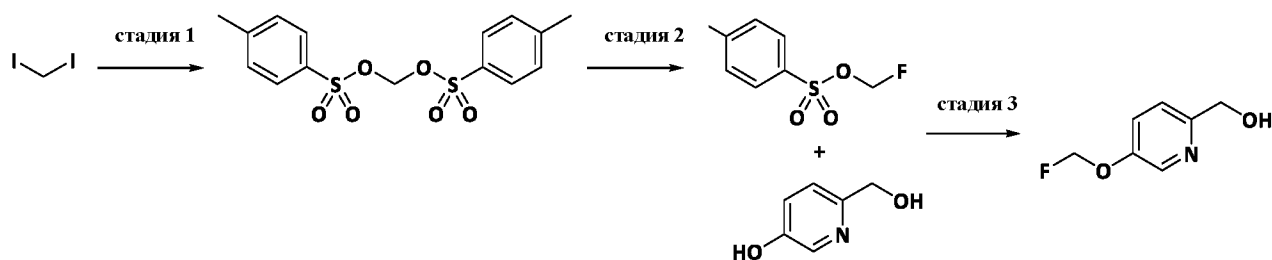
Время (мин)	Поток (мл/мин)	% А	% В
0,0	5	95	5
0,5	5	95	5
1,0	20	95	5
4,0	20	95	5
44,0	20	0	100

А = вода с 0,1% об./об. муравьиной кислотой

В = ацетонитрил

#### Промежуточные соединения

25 Промежуточное соединение 1: (5-(Фторметокси)пиридин-2-ил)метанол



### Стадия 1: Метилен-бис(4-метилбензолсульфонат)

Смесь *n*-толуолсульфоната серебра (11,5 г, 41,1 ммоль) и MeCN (43,4 мл) обрабатывали дийодметаном (5,00 г, 18,7 ммоль) и перемешивали указанную смесь с обратным холодильником в течение 16 часов. По прошествии указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали осадок на фильтре с помощью MeCN (3 × 20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. К остатку добавляли ДХМ (40 мл), суспензию фильтровали и промывали осадок на фильтре с помощью ДХМ (3 × 20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и перекристаллизовывали полученный остаток из EtOH (30 мл). Выделенный продукт высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,09 г, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 4H), 7,25 (d, J = 8,7 Гц, 4H), 5,81 (s, 2H), 2,45 (s, 6H).

### Стадия 2: Фторметил-4-метилбензолсульфонат

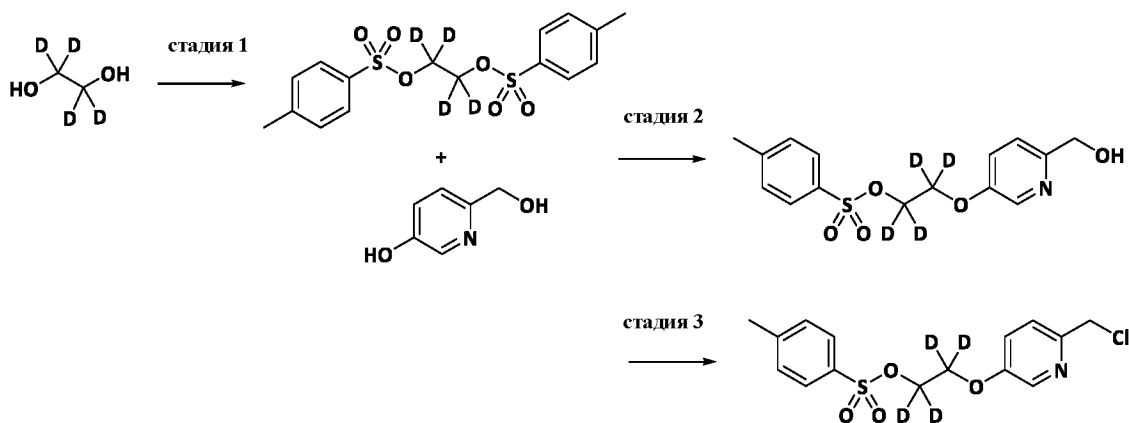
Смесь метилен-бис(4-метилбензолсульфоната) (4,09 г, 11,5 ммоль) и MeCN (26,7 мл) обрабатывали с применением 1 М TBAF в ТГФ (12,6 мл, 12,6 ммоль) и перемешивали полученную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. По прошествии указанного времени удаляли растворитель в вакууме и растворяли полученный остаток в EtOAc (40 мл). Раствор промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (609 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,74 (d, J = 51,0 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H).

### Стадия 3: (5-(Фторметокси)пиридин-2-ил)метанол

Смесь 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (300 мг, 2,40 ммоль), фторметил-4-метилбензолсульфоната (588 мг, 2,88 ммоль) и ацетона (9,0 мл) обрабатывали карбонатом калия (994 мг, 7,19 ммоль) и нагревали указанную смесь при 70 °С в течение 16 часов. По прошествии указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с

получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 29%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 8,32 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,58 (dd,  $J = 8,7, 2,7$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 5,90 (d,  $J = 54,0$  Гц, 2H), 5,41 (t,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,52 (d,  $J = 5,7$  Гц, 2H).

**Промежуточное соединение 2: 2-((6-(Хлорметил)пиридин-3-ил)окси)этил-1,1,2,2- $d_4$ -метилбензолсульфонат**



**Стадия 1: Этан-1,2-диил- $d_4$ -бис(4-метилбензолсульфонат)**

$n$ -Толуолсульфонилхлорид (5,77 г, 30,3 ммоль) добавляли к смеси этиленгликоля- $d_4$  (0,673 мл, 12,1 ммоль) и триэтиламина (8,41 мл, 60,5 ммоль) в ДХМ (80 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии указанного времени добавляли ДХМ (40 мл) и промывали смесь водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% EtOAc в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (3,84 г, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,74 (d,  $J = 8,4$  Гц, 4H), 7,34 (d,  $J = 7,8$  Гц, 4H), 2,46 (s, 6H). МС (ИЭР $^+$ ) (M+H) $^+$  375.

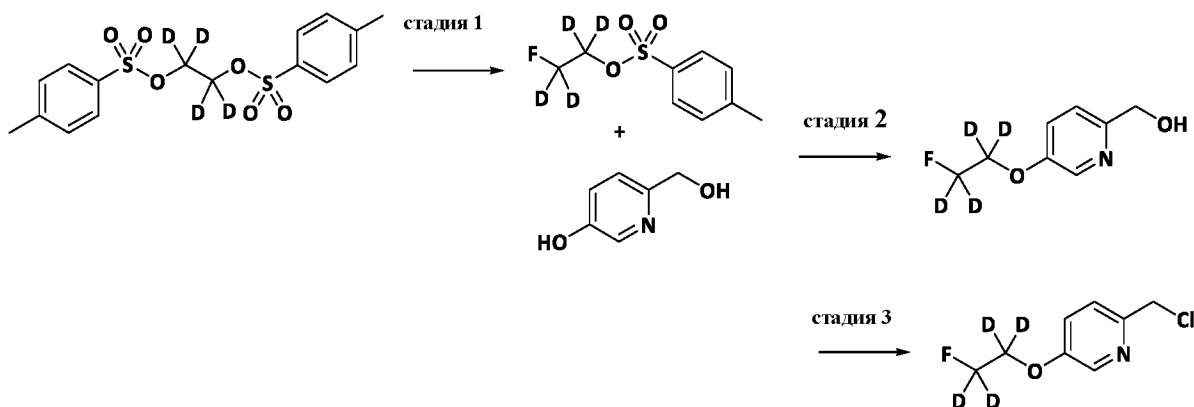
**Стадия 2: 2-((6-(Гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)этил-1,1,2,2- $d_4$ -4-метилбензолсульфонат**

Этан-1,2-диил- $d_4$ -бис(4-метилбензолсульфонат) (4,51 г, 11,8 ммоль) добавляли к смеси 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (492 мг, 3,93 ммоль) и карбоната цезия (3,84 г, 11,8 ммоль) в MeCN (49,3 мл) и перемешивали полученную смесь при 80 °С в течение 2,5 часов. По прошествии указанного времени реакционную смесь охлаждали и фильтровали через диатомовую землю. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (2 × 50 мл) и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 34%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,13 (dd,  $J = 2,4, 0,9$  Гц, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,34 (br s, 1H), 2,46 (s, 3H).

**Стадия 3: 2-((6-(Хлорметил)пиридин-3-ил)окси)этил-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>-метилбензолсульфонат**

Тионилхлорид (0,197 мл, 2,70 ммоль) добавляли к смеси 2-((6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)этил-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>-метилбензолсульфоната (450 мг, 1,35 ммоль) в ДХМ (9,4 мл) при 0 °С и перемешивали полученный раствор при 0 °С в течение 1 часа. По прошествии указанного времени добавляли воду (25 мл), разделяли образовавшиеся фазы и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (475 мг, 99%).  
<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 3: 2-(Хлорметил)-5-(2-фторэтокси-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>)пиридин**



15

**Стадия 1: 2-Фторэтил-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>-метилбензолсульфонат**

ТВАФ, 1,0 М в ТГФ (8,97 мл, 8,97 ммоль), добавляли к этан-1,2-диил-*d*<sub>4</sub>-бис(4-метилбензолсульфонату) (2,80 г, 7,48 ммоль) в MeCN (17,4 мл) и перемешивали полученную смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. По прошествии указанного времени смесь охлаждали, разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (40 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-100% ДХМ в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (601 мг, 36%).  
<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H).

25

**Стадия 2: (5-(2-Фторэтокси-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>)пиридин-2-ил)метанол**

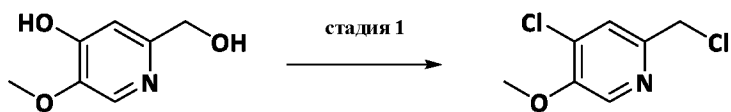
Смесь 2-фторэтил-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>-метилбензолсульфоната (363 мг, 1,60 ммоль), 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (200 мг, 1,60 ммоль) и карбоната цезия (1,56 г, 4,80 ммоль)

в MeCN (20,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2,5 часов. По прошествии указанного времени реакционную смесь охлаждали и фильтровали через диатомовую землю. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (2 × 50 мл) и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,29 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,39 (br s, 1H).

### Стадия 3: 2-(Хлорметил)-5-(2-фторэтокси-1,1,2,2-d<sub>4</sub>)пиридин

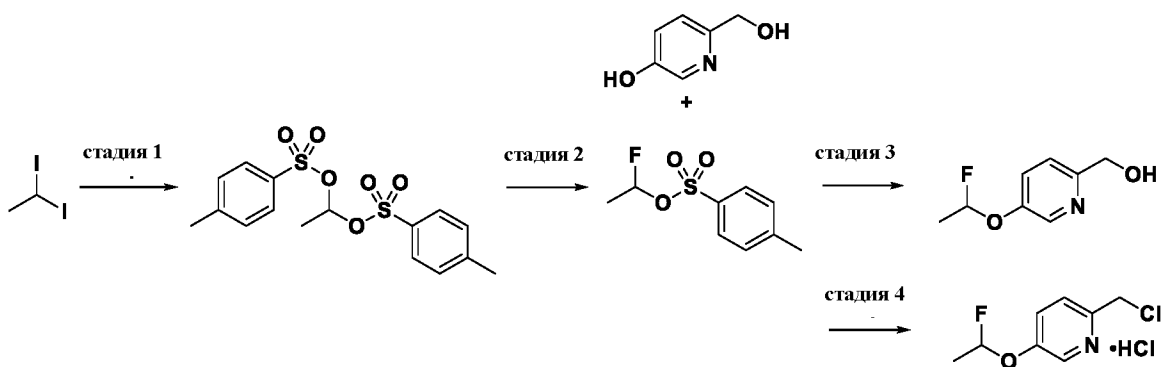
Тионилхлорид (0,139 мл, 1,91 ммоль) добавляли к смеси (5-(2-фторэтокси-1,1,2,2-d<sub>4</sub>)пиридин-2-ил)метанола (167 мг, 0,953 ммоль) в ДХМ (6,7 мл) и перемешивали полученную смесь при 0 °С в течение 1 часа. По прошествии указанного времени указанную смесь выливали в воду (25 мл), разделяли образовавшиеся фазы и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,30 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H).

### Промежуточное соединение 4: 4-хлор-2-(хлорметил)-5-метоксипиридин



К раствору 2-(гидроксиметил)-5-метоксипиридин-4-ола (50 мг, 0,32 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,090 мл, 0,98 ммоль) и нагревали указанную смесь при 70 °С в течение 22 часов. По прошествии указанного времени добавляли дополнительное количество оксихлорида фосфора (0,090 мл, 0,98 ммоль) и продолжали нагревание в течение 20 часов. Затем добавляли третью часть оксихлорида фосфора (0,090 мл, 0,98 ммоль) и продолжали нагревание в течение 20 часов. По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и нейтрализовали с применением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Разделяли образовавшиеся фазы и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,22 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,01 (s, 3H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 192.

### Промежуточное соединение 5: Гидрохлорид 2-(хлорметил)-5-(1-фторэтокси)пиридина



### Стадия 1: Этан-1,1-диил-бис(4-метилбензолсульфонат)

Смесь 1,1-диодэтана (500 мг, 1,77 ммоль) и п-толуолсульфоната серебра (990 мг, 3,55 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. По прошествии указанного времени летучие вещества удаляли под вакуумом и суспендировали полученный остаток в ДХМ. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и концентрировали фильтрат под вакуумом при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,70 (d, J = 8,3 Гц, 4H), 7,31 (d, J = 8,1 Гц, 4H), 6,39 (q, J = 5,3 Гц, 1H), 2,45 (s, 6H), 1,54 (d, J = 5,3 Гц, 3H).

### Стадия 2: 1-Фторэтил-4-метилбензолсульфонат

Смесь этан-1,1-диилбис(4-метилбензолсульфоната) (550 мг, 1,48 ммоль) и TBAF (1 М в ТГФ, 1,63 мл, 1,63 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. По прошествии указанного времени удаляли при пониженном давлении растворитель и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-10% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, 20%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,82 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,23 (dq, J = 57,0, 5,0 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,56 (dd, J = 20,6, 5,5 Гц, 3H).

### Стадия 3: (5-(1-Фторэтокси)пиридин-2-ил)метанол

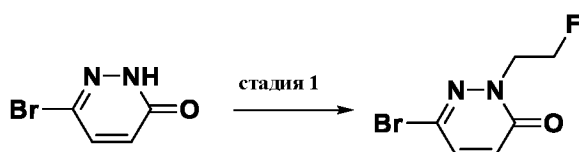
К смеси 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (103 мг, 0,825 ммоль) и гидрокарбоната калия (165 мг, 1,65 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1-фторэтил-4-метилбензолсульфонат (60 мг, 0,27 ммоль) и нагревали указанную смесь при 100 °С в течение ночи. По прошествии указанного времени удаляли при пониженном давлении растворитель и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-50% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,38 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,94 (dq, J = 62,3, 4,8 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 1,69 (dd, J = 20,0, 4,9 Гц, 3H). MS (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 172.



#### Стадия 4: Гидрохлорид 2-(хлорметил)-5-(1-фторэтокси)пиридина

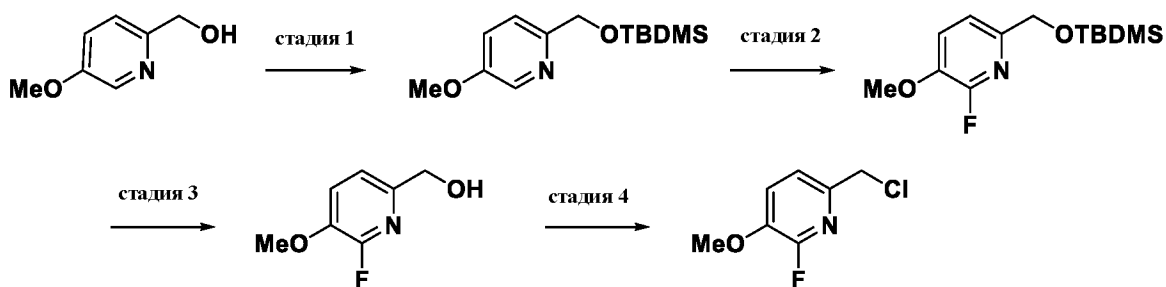
К смеси (5-(1-фторэтокси)пиридин-2-ил)метанола (16 мг, 0,093 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли тионилхлорид (111 мг, 0,930 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. По прошествии указанного времени удаляли при пониженном давлении растворитель с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, >99%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 8,30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 6,14 (dq, J = 61,9, 4,8 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 1,65 (dd, J = 20,2, 4,8 Гц, 3H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 190.

#### Промежуточное соединение 6: 6-Бром-2-(2-фторэтил)пиридазин-3(2H)-он



К 6-бромпиридазин-3(2H)-ону (50 мг, 0,29 ммоль) в реакционной пробирке добавляли карбонат калия (79 мг, 0,57 ммоль), а затем ДМФА (1 мл) и раствор 1-бром-2-фторэтана (58 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную пробирку запаивали и нагревали при 130 °С в течение 1 часа. По прошествии указанного времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,29 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,79 (dt, J = 47,1, 5,0 Гц, 2H), 4,44 (dt, J = 24,6, 5,0 Гц, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) -225,67. МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 221.

#### Промежуточное соединение 7: 6-(Хлорметил)-2-фтор-3-метоксипиридин



#### Стадия 1: трет-Бутил-[(5-метокси-2-пиридил)метокси]диметилсилан

25 (5-Метоксипиридин-2-ил)метанол (750 мг, 5,39 ммоль) и имидазол (404 мг, 5,93 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли трет-бутил(хлор)диметилсилан (2,03 г, 13,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали органическую фракцию.

Водную фазу повторно экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл) и объединенные органические вещества промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г, выход 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,19 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). Время удерживания (METCR1704) = 1,00 мин, масса/заряд (ИЭР)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 254,2, 100%.

**Стадия 2: трет-Бутил-[(6-фтор-5-метокси-2-пиридил)метокси]диметилсилан**

К раствору трет-бутил-[(5-метокси-2-пиридил)метокси]диметилсилана (400 мг, 1,58 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) при -78 °С добавляли 2,5 М бутиллития (0,82 мл, 2,05 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Затем добавляли *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (647 мг, 2,05 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часов. Полученную реакционную смесь разбавляли солевым раствором и EtOAc и экстрагировали органическую фракцию. Объединенные органические вещества высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, выход 18%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,66 (dd, J = 10,6, 8,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). Время удерживания (METCR1704) = 1,18 мин, масса/заряд (ИЭР)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 272,1, 90%.

**Стадия 3: (6-Фтор-5-метокси-2-пиридил)метанол**

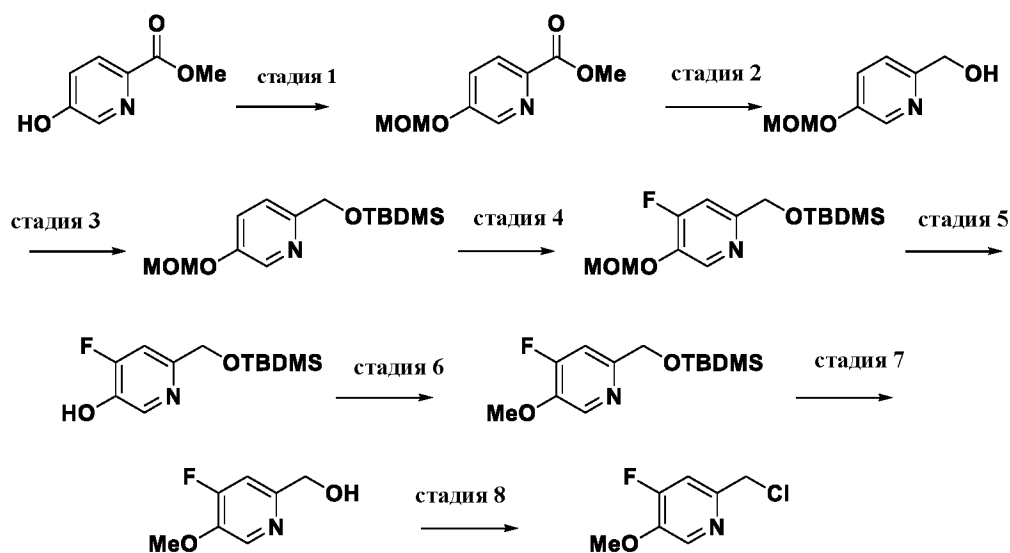
К раствору трет-бутил-[(6-фтор-5-метокси-2-пиридил)метокси]диметилсилана (84 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре добавляли 1 М ТВАФ в ТГФ (0,31 мл, 0,31 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Разбавляли указанную реакционную смесь насыщенным раствором хлорида аммония (3 мл) и экстрагировали продукт с помощью EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические вещества высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 77%). Время удерживания (METCR1704) = 0,45 мин, масса/заряд (ИЭР)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 158,0, 94%.

**Стадия 4: 6-(Хлорметил)-2-фтор-3-метоксипиридин**

(6-Фтор-5-метокси-2-пиридил)метанол (40 мг, 0,255 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли тионилхлорид (0,19 мл, 2,55 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в

вакууме и подвергали азеотропной перегонке с ДХМ (×2) и Et<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 98%). Время удерживания (METCR1704) = 0,74 мин, масса/заряд (ИЭР)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 176,0, 177,9, 88%.

## 5 Промежуточное соединение 8: 2-(Хлорметил)-4-фтор-5-метоксипиридин



### Стадия 1: Метил-5-(метоксиметокси)пиридин-2-карбоксилат

В круглодонную колбу, содержащую ТГФ (60 мл), при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> последовательно добавляли одной порцией триэтиламин (6,8 мл, 49,0 ммоль), метил-5-гидроксипиридин-2-карбоксилат (5,00 г, 32,6 ммоль), а затем добавляли по каплям хлор(метокси)метан (3,7 мл, 49,0 ммоль) в течение 5 минут. Смесь промывали N<sub>2</sub> для удаления всех газообразных продуктов и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили, выливая в воду (50 мл). После экстракции с помощью EtOAc (2 × 50 мл) объединенные органические вещества промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток (твердое вещество бледно-желтого цвета) очищали посредством колоночной хроматографии (картридж Biotage Sfar Duo 50 г, 0-40% EtOAc в гептане, продукт элюировали с помощью 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (5,50 г, выход 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,43 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (s, 3H). Время удерживания (METCR1704) = 0,55 мин, масса/заряд (ИЭР)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 198,0, 97%.

### Стадия 2: [5-(Метоксиметокси)-2-пиридил]метанол

Раствор метил-5-(метоксиметокси)пиридин-2-карбоксилата (5,50 г, 27,9 ммоль) в безводном толуоле (200 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78 °С и в течение 45 минут добавляли DIBAL (1 М в гептане, 73 мл, 73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0 °С

и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь повторно обрабатывали с применением большего количества DIBAL (1 М в гептане, 11 мл, 11 ммоль) при 0 °С и продолжали перемешивание в течение еще 1 часа. Реакцию гасили путем добавления воды (50 мл). Добавляли EtOAc (200 мл). После добавления MgSO<sub>4</sub> смесь фильтровали, элюировали с применением дополнительного количества EtOAc и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (2,50 г, выход 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,23 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,31 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,49 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H). Время удерживания (MET-uHPLC-AB-2005) = 0,38 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 470, 91%.

10                    **Стадия                    3:                    *трет*-Бутил-[[5-(метоксиметокси)-2-пиридил]метокси]диметилсилан**

[5-(Метоксиметокси)-2-пиридил]метанол (2,50 г, 14,8 ммоль) и 1H-имидазол (1,1 г, 16,3 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) и добавляли *трет*-бутил-(хлор)диметилсилан (2,90 г, 19,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли еще 1H-имидазол (250 мг, 3,7 ммоль) и *трет*-бутил(хлор)диметилсилан (500 мг, 3,3 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 1,75 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл). После отделения водную фазу экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 мл), после чего объединенные органические вещества промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии, используя картридж Biotage Sfar Duo 2 × 25 г, 0-40% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,25 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). Время удерживания (METCR1704) = 1,03 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> = 284,2, 100%.

20                    **Стадия                    4:                    *трет*-Бутил-[[4-фтор-5-(метоксиметокси)-2-пиридил]метокси]диметилсилан**

К раствору *трет*-бутил-[[5-(метоксиметокси)-2-пиридил]метокси]диметилсилана (2,2 г, 7,06 ммоль) в безводном ТГФ (35 мл) добавляли при -78 °С *N*-бутиллитий (2,5 М в гексане, 3,7 мл, 9,17 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при указанной температуре. Затем в течение 10 секунд добавляли *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (NFSI) (2,89 г, 9,17 ммоль) непосредственно в виде твердого вещества и полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 минут. Реакцию гасили, выливая в солевой раствор (50 мл). После экстракции с помощью EtOAc (2 × 40 мл) объединенные органические экстракты

высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством FCC, используя Biotage Isolera (Sfar Duo 25 г, 2-30% EtOAc в гептане, загрузка ДХМ), с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, выход 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,75 (d, J = 0,7 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H). Время удерживания (METCR1704) = 1,13 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> = 302,2, 68%.

**Стадия 5: 6-[[*трет*-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-фторпиридин-3-ол**

К раствору *трет*-бутил-[[4-фтор-5-(метоксиметокси)-2-пиридил]метокси]диметилсилана (1013 мг, 3,36 ммоль) в ДХМ (20,26 мл) добавляли дибромид цинка (1,5 г, 6,72 ммоль) и пропан-1-тиол (0,61 мл, 6,72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили путем добавления насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Перемешивали в течение 15 минут при 0 °С. Добавляли воду (25 мл) и после экстракции с помощью ДХМ (3 × 30 мл) объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением масла темно-оранжевого цвета. Остаток очищали посредством FCC, используя Biotage Isolera (Sfar Duo 50 г, 12-80% EtOAc в гептане, загрузка ДХМ), с получением указанного в заголовке соединения (388 мг, выход 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,11 (s, 6H). Время удерживания (METCR1704) = 0,91 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> = 258,2, 94%.

**Стадия 6: *трет*-Бутил-[(4-фтор-5-метокси-2-пиридил)метокси]диметилсилан**

К раствору 6-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-фтор-пиридин-3-ола (385 мг, 1,50 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат цезия (585 мг, 1,80 ммоль) с последующим добавлением йодметана (0,11 мл, 1,80 ммоль). Смесь нагревали до 35 °С и перемешивали при такой температуре в течение 3 часов. После охлаждения реакцию гасили, выливая в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), и добавляли воду (10 мл). После экстракции с помощью Et<sub>2</sub>O (3 × 20 мл) объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством FCC, используя Biotage Isolera (10 г, 2-30% EtOAc в гептане, загрузка ДХМ), с получением указанного в заголовке соединения (243 мг, выход 59%) в виде бесцветного свободнотекущего масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H). Время удерживания (METCR1704) = 1,11 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> = 272,2, 98%.

### Стадия 7: (4-Фтор-5-метокси-2-пиридил)метанол

К раствору *трет*-бутил-[(4-фтор-5-метокси-2-пиридил)метокси]диметилсилана (98%, 243 мг, 0,877 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 5°C добавляли ТВАФ (1 М в ТГФ, 1,1 мл, 1,05 ммоль) и перемешивали раствор при температуре от 5 до 10°C в течение 1,5 часа. Реакцию  
5 гасили, выливая в водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Плохое разделение, поэтому добавляли солевой раствор (5 мл). После разделения водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством FCC, используя Biotage Isolera  
10 (10 г, 5-30% метанола в ДХМ, загрузка ДХМ), с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, выход 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,34 (s, 1H). Время удерживания (MET-uHPLC-AB-2005) = 0,38 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 158,1, 95%.

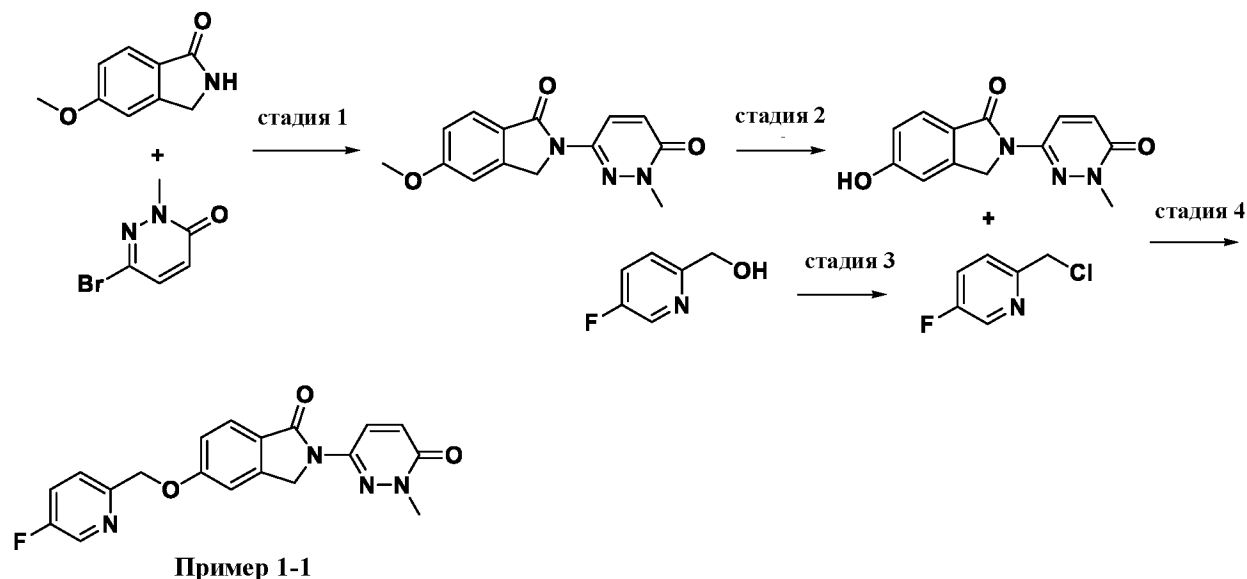
### Стадия 8: 2-(Хлорметил)-4-фтор-5-метоксипиридин

15 (4-Фтор-5-метокси-2-пиридил)метанол (30 мг, 0,191 ммоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл) и добавляли тионилхлорид (0,07 мл, 0,955 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в атмосфере N<sub>2</sub>. Растирание с Et<sub>2</sub>O (2×) и испарение летучих веществ (в атмосфере N<sub>2</sub>) с последующей сушкой в вакуумной печи позволили получить указанное в  
20 заголовке соединение (33 мг, выход 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,12 (s, 3H). Время удерживания (METCR1704) = 0,66 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> = 176,0, 178,0, 96%.

## Способы

### Способ 1

#### Схема реализации способа 1



5

#### Стадия 1: 5-Метокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он

Смесь 5-метокси-2,3-дигидроизоиндол-1-она (546 мг, 3,35 ммоль), 6-бром-2-метил-3-(2H)-пиридазинона (759 мг, 4,02 ммоль), RuPhos (234 мг, 0,502 ммоль), карбоната цезия (3,27 г, 10,0 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (153 мг, 0,167 ммоль) в 1,4-диоксане (22,8 мл) нагревали при 100 °С в течение 16 часов. По прошествии указанного времени реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (50 мл). Образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (691 мг, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,58 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,11–7,07 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

15

#### Стадия 2: 5-Гидрокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он

К раствору 5-метокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (691 мг, 2,55 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (276 мл) добавляли 1,0 М трибромид бора в ДХМ (27,6 мл, 27,6 ммоль) и перемешивали полученную смесь с обратным холодильником в течение 16 часов. По прошествии указанного времени смесь охлаждали и добавляли лед, а затем добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (30 мл). Образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме, затем суспендировали в метаноле (659 мл) и перемешивали полученную смесь с обратным холодильником в течение 1 часа. По прошествии указанного времени удаляли растворитель в вакууме,

25

добавляли воду (100 мл) и обрабатывали смесь ультразвуком в течение 10 минут. Продукт собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10,47 (br s, 1H), 8,58 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,63 (s, 3H).

### Стадия 3: 2-(Хлорметил)-5-фторпиридин

Тионилхлорид (0,057 мл, 0,79 ммоль) добавляли к смеси (5-фторпиридин-2-ил)метанола (50 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (2,7 мл) и перемешивали указанную смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. По прошествии указанного времени смесь выливали в воду (25 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, выход 99%), которое применяли на следующей стадии без очистки.

### Стадия 4: 5-((5-Фторпиридин-2-ил)метокси)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он

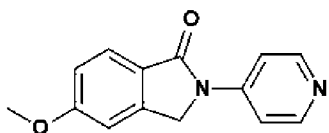
Раствор 5-гидрокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (50 мг, 0,19 ммоль), 2-(хлорметил)-5-фторпиридина (50 мг, 0,34 ммоль) и карбоната калия (81 мг, 0,58 ммоль) в ДМСО (2 мл) нагревали при 70 °С в течение 20 часов. По прошествии указанного времени добавляли воду (20 мл) и образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрации и растирали в MeOH (10 мл). Полученный материал очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ), после чего собранный продукт растирали в MeCN (10 мл) и лиофилизировали из смеси 1:2 MeCN/вода (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 39%).

### Пример 1-1: 5-((5-Фторпиридин-2-ил)метокси)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,61 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,81 (td, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -128,32. Время удерживания (MET-uHPLC-001) = 4,90 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 367, 99%.

Следующие дополнительные соединения получали способом 1:

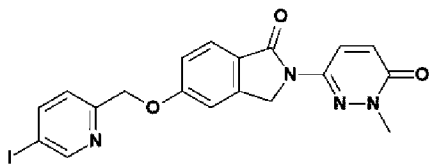
### Пример 1-2: 5-Метокси-2-(пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он





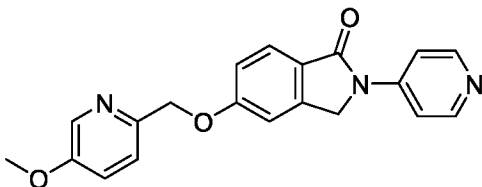
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,58 - 8,47 (m, 2H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,27 мин, (ИЭР $^+$ ) (M+H) $^+$  241, 99%.

**Пример 1-3: 5-[(5-Йодпиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



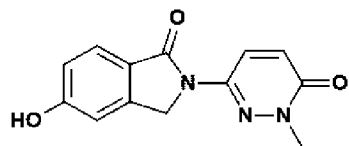
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,83 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,24 (dd, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,63 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 3,12 мин, (ИЭР $^+$ ) (M+H) $^+$  475, 98%

**Пример 1-4 (сравнительный пример 2): 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



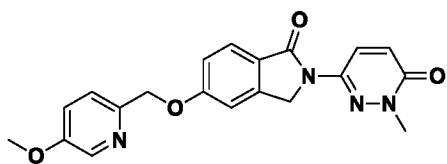
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,56 - 8,48 (m, 2H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,59 мин, (ИЭР $^+$ ) (M+H) $^+$  348, 99%

**Пример 1-5: 5-Гидрокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



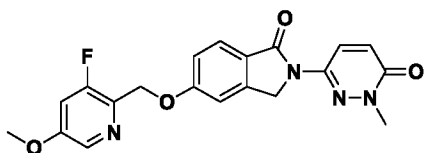
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,46 (s, 1H), 8,58 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,63 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 1,66 мин, масса/заряд (ИЭР $^+$ ) (M+H) $^+$  258,1, 96%

**Пример 1-6: 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



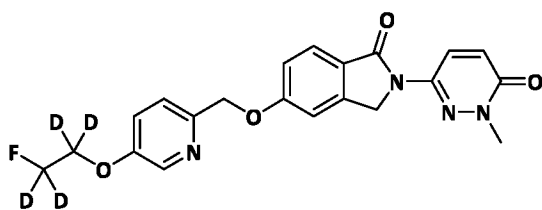
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-НPLC-004) = 11,42 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 379,0, 99%.

**Пример 1-7: 5-[(3-Фтор-5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



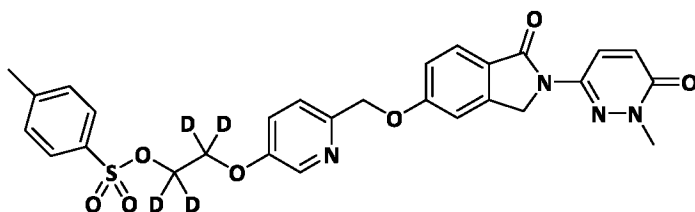
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 11,5, 2,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,26 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -123,35. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 4,93 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 397,2, 99%.

**Пример 1-8: 5-({5-[2-Фтор(1,1,2,2-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,34 (dd, J = 3,0, 0,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -224,24. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 3,85 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 415,2, 98%.

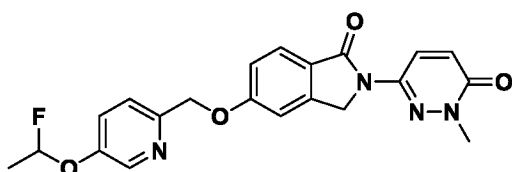
**Пример 1-9: 2-{{6-({2-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}окси)метил}пиридин-3-ил}окси}(1,1,2,2-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>)этил-4-метилбензол-1-сульфонат**



$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,57 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 8,19 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,72 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 3H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Гц, 1H), 7,07 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

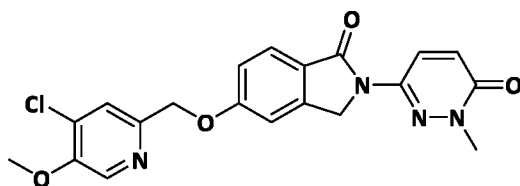
5 Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 5,02 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 567,2, 99%.

**Пример 1-10: 5-{{5-(1-Фторэтоксипиридин-2-ил)метокси}-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



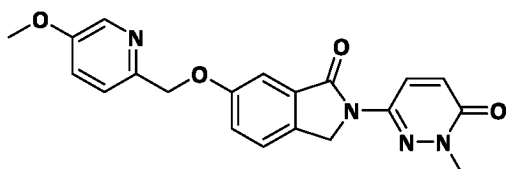
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,57 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 8,41 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,3, 2,5$  Гц, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,34 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,18 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 6,31 (dq,  $J = 62,2, 4,8$  Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,62 (dd,  $J = 20,5, 4,8$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) - 117,10. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 3,34 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 411,1, 99%.

15 **Пример 1-11: 5-[(4-Хлор-5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



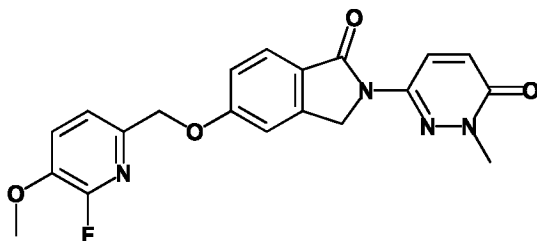
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,74 (d,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,12 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Гц, 1H), 7,07 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,01 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 5,45 мин, масса/заряд (ES+) (M+H)<sup>+</sup> 413,1, 98%.

**Пример 1-12: 6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



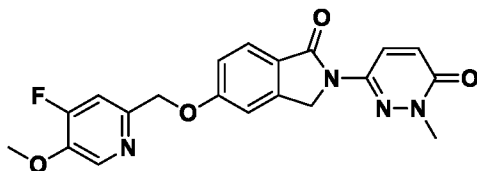
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,56 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 4,00 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 379,2, 98%.

5        **Пример 1-13: 5-[(6-Фтор-5-метокси-2-пиридил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**



$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -85,49 (d, J = 10,5 Гц). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,78 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,2, 96%

10        **Пример 1-14: 5-[(4-Фтор-5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

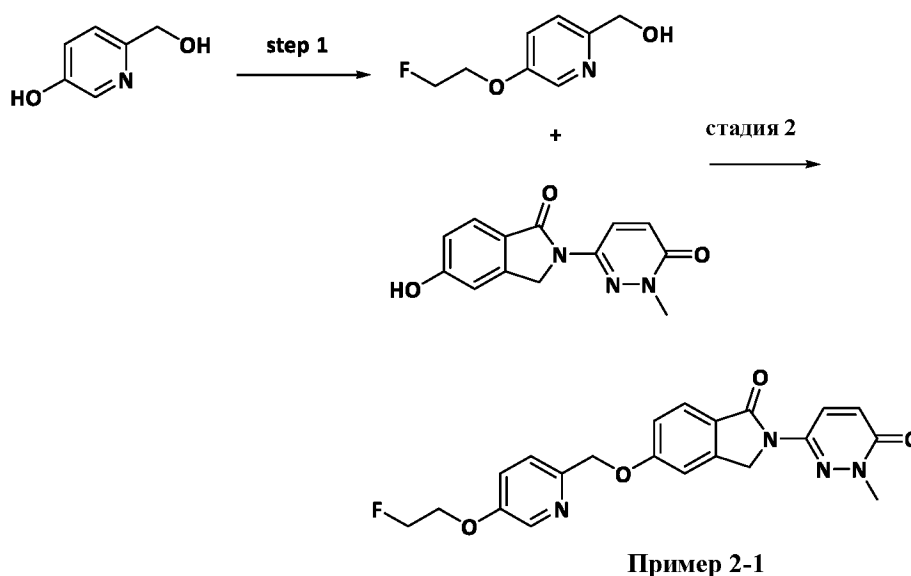


15         $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,57 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -125,50. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,64 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,2, 97%

## Способ 2

### Схема реализации способа 2

стадия 1



### Стадия 1: (5-(2-Фторэтоксипиридин-2-ил)метанол

Смесь 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (270 мг, 2,16 ммоль) и карбоната калия (447 мг, 3,23 ммоль) в безводном MeCN (6 мл) обрабатывали 1-бром-2-фторэтаном (0,32 мл, 4,3 ммоль) и нагревали полученную реакционную смесь при 70 °С в течение 24 часов в запаянной пробирке. По прошествии указанного времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали полученный фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (202 мг, 55%) в виде масла оранжево-коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,22 (dd, J = 2,7, 0,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 5,32 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,85 - 4,82 (m, 1H), 4,69 - 4,66 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,37 - 4,34 (m, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H). MS (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 172.

### Стадия 2: 5-{[5-(2-Фторэтоксипиридин-2-ил]метокси}-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

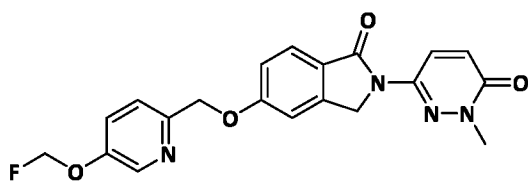
К смеси 5-гидрокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (80 мг, 0,31 ммоль) и (5-(2-фторэтоксипиридин-2-ил)метанола (106 мг, 0,622 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли СМВР (188 мг, 0,777 ммоль). Нагревали смесь при 120 °С в запаянной пробирке в течение 48 часов. По прошествии указанного времени удаляли растворитель под вакуумом и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-10% MeOH в ДХМ). Продукт повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (вода-MeCN), с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 24%).

**Пример 2-1: 5-{{5-(2-Фторэтоксипиридин-2-ил)метокси}-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,58 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,82 - 4,71 (m, 2H), 4,38 - 4,31 (m, 2H), 3,63 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -222,34. Время удерживания (МЕТ-НPLC-005) = 8,78 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 411,1, 99%.

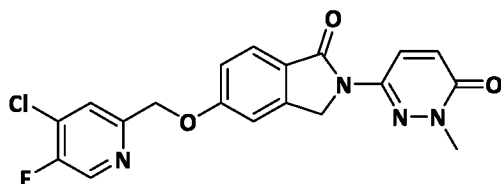
Следующие дополнительные соединения получали способом 2:

**Пример 2-2: 5-{{5-(Фторметокси)пиридин-2-ил)метокси}-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,59 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,95 (d, J = 53,7 Гц, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -151,56. Время удерживания (МЕТ-иНPLC-001) = 3,84 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,3, 99%.

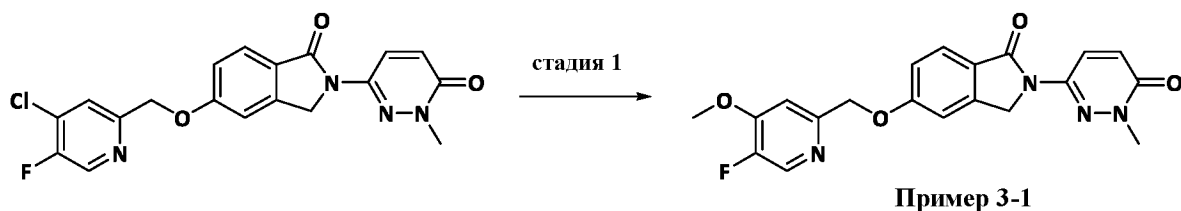
**Пример 2-3: 5-[[4-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,75 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -132,59. Время удерживания (МЕТ-иНPLC-001) = 5,65 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 401,1, 98%.

**Способ 3**

**Схема реализации способа 3**



**Стадия 1: 5-[(5-Фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

5 К раствору 5-((4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (68 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (2,0 мл) и ТГФ (2,0 мл) добавляли 25% масс. раствор метоксида натрия в MeOH (0,041 мл, 0,18 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 65 °С в течение 16 часов. По прошествии указанного времени удаляли при пониженном давлении растворитель, после чего растирали

10 полученный остаток в воде и дважды очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-15% MeOH в EtOAc). Собранный материал снова очищали с применением FCC (диоксид кремния, 0-10% MeOH в ДХМ) и перекристаллизовывали из MeCN с получением

указанного в заголовке соединения (23 мг, 35%).

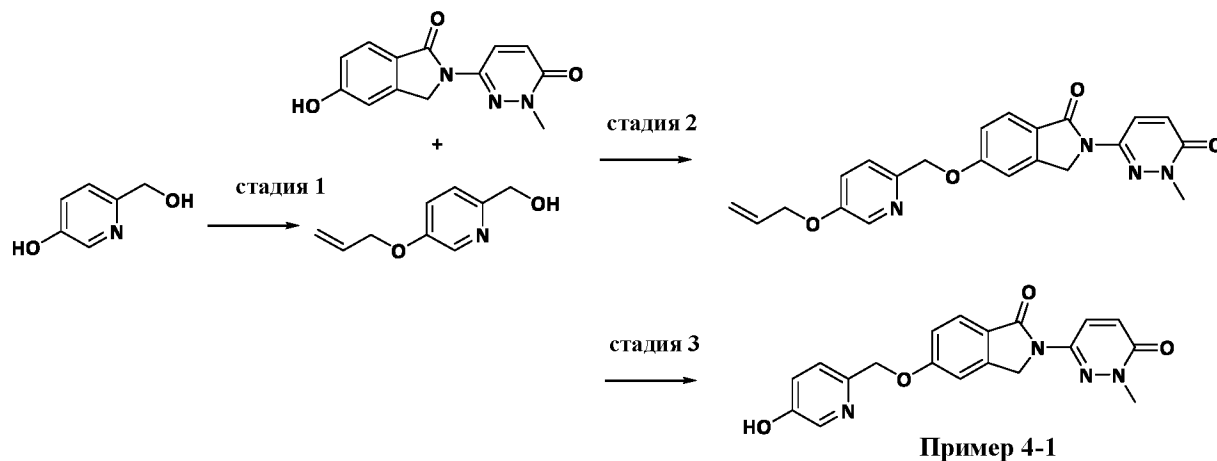
**Пример 3-1: 5-[(5-Фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

15 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,64 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -152,71. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 4,42 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,0,

20 99%.

**Способ 4**

**Схема реализации способа 4**



### **Стадия 1: (5-(Аллилокси)пиридин-2-ил)метанол**

Раствор карбоната калия (1,65 г, 11,9 ммоль) в воде (4 мл) добавляли по каплям в течение 15 минут к смеси 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (1,00 г, 7,99 ммоль) и аллилбромидом (0,80 мл, 9,3 ммоль) в ацетоне (10 мл) и нагревали реакционную смесь при 60 °С в течение 2 часов в запаянной пробирке. По прошествии указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 100 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали полученный фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (713 мг, 54%) в виде масла красно-коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,19 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 6,07 - 5,99 (m, 1H), 5,40 (dq, J = 17,5, 1,5 Гц, 1H), 5,29 - 5,25 (m, 2H), 4,63 (dt, J = 5,0, 1,5 Гц, 2H), 4,48 (d, J = 5,5 Гц, 2H).

### **Стадия 2: 5-((5-(Аллилокси)пиридин-2-ил)метокси)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**

К раствору 5-гидрокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (250 мг, 0,972 ммоль) и (5-(аллилокси)пиридин-2-ил)метанола (321 мг, 1,94 ммоль) в толуоле (36,0 мл) добавляли СМВР (586 мг, 2,43 ммоль) и нагревали полученный раствор при 120 °С в течение 3 дней. По прошествии указанного времени удаляли растворитель в вакууме. Полученный остаток суспендировали в ДХМ (5 мл) и гептане (5 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали гептаном (5 мл) и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ). Полученный продукт растирали с гептаном (5 мл), собирали путем фильтрации и промывали гептаном (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 12%) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,58 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,11 - 5,99 (m, 1H), 5,42 (dq, J = 17,1, 1,5 Гц, 1H), 5,29 (dd, J = 10,5, 1,5 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,67 (dt, J = 5,1, 1,2 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H).

### **Стадия 3: 5-[(5-Гидроксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

К раствору 5-((5-(аллилокси)-пиридин-2-ил)метокси)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (74 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (6,6 мл) добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (57 мг, 0,37 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (10,5 мг, 0,00915 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии



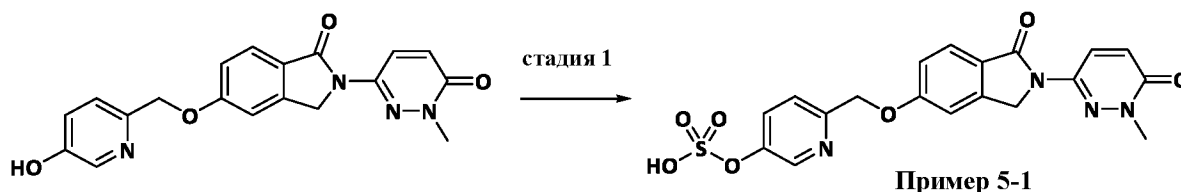
указанного времени удаляли растворитель в вакууме и добавляли ДХМ (20 мл). Затем смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), разделяли образовавшиеся фазы и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 30 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) и лиофилизировали продукт из MeCN (10 мл) и воды (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, 46%).

**Пример 4-1: 5-[(5-Гидроксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10,01 (br s, 1H), 8,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-НPLC-003) = 10,48 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 365,2, 99%.

**Способ 5**

**Схема реализации способа 5**



**Стадия 1: [6-({2-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}окси)метил]пиридин-3-ил]оксидансульфоновая кислота**

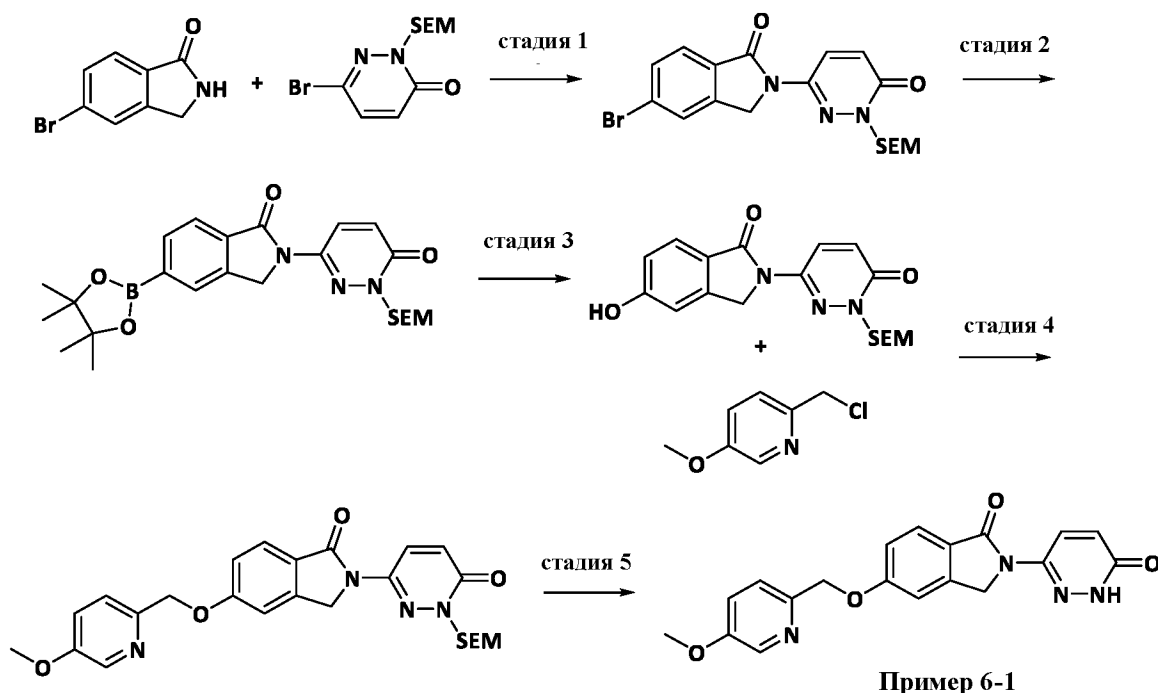
Хлорсульфоновую кислоту (0,091 мл, 1,4 ммоль) добавляли к смеси 5-((5-гидроксипиридин-2-ил)метокси)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (50 мг, 0,14 ммоль) в пиридине (6,3 мл) при -15 °С. После завершения добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. По прошествии указанного времени удаляли растворитель в вакууме и добавляли воду (5,0 мл). Смесь оставляли выдерживаться в течение 2,5 дней. По прошествии указанного времени образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (5,0 мл) и высушивали в вакууме. Высушенное твердое вещество растирали с ДХМ (7,9 мл), а затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ЖХСД, вода-MeCN). Полученный продукт лиофилизировали, а затем растирали с водой (15,0 мл) в течение 2 часов, собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 44%).

**Пример 5-1: [6-({2-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}окси)метил]пиридин-3-ил]оксидансульфоновая кислота**

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,58 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 2,90 мин, (ИЭР) (М-Н) 443,3, 98%.

**Способ 6**

**Схема реализации способа 6**



10

**Стадия 1: 5-Бром-2-(6-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-изоиндолин-1-он**

В запаянной пробирке смесь 5-бромизоиндолин-1-она (700 мг, 3,30 ммоль), 6-бром-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиридазин-3(2H)-она (1,21 г, 3,96 ммоль), RuPhos (231 мг, 0,495 ммоль), карбоната цезия (3,23 г, 9,90 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (151 мг, 0,165 ммоль) в 1,4-диоксане (16,9 мл) нагревали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. По прошествии указанного времени реакционную смесь объединяли с другими партиями, разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 250 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-40% EtOAc в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1,438 г, >99%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,62 (d, J = 9,9 Гц, 1H),

15

20

8,01 (s, 1H), 7,78 - 7,77 (m, 2H), 7,17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,72 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 0,91 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 0,02 (s, 9H); МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 437.

**Стадия 2: 2-(6-Оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-**

**5 изоиндолин-1-он**

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (134 мг, 0,165 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-2-(6-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (718 мг, 1,65 ммоль), бис(пинаколато)дибора (627 мг, 2,47 ммоль), ацетата калия (404 мг, 4,11 ммоль) и 1,4-диоксана (14 мл) во флаконе для микроволновой обработки. Суспензию барботировали  
10 аргоном, запаивали флакон и нагревали при 90 °С в течение 2 часов. По прошествии указанного времени реакционную смесь объединяли с другой партией и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Разделяли образовавшиеся фазы и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные  
15 органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,947 г), которое применяли на следующей стадии без очистки.

**Стадия 3: 5-Гидрокси-2-(6-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-изо-индолин-1-он**

Суспензию тетрагидрата пербората натрия (1,27 г, 8,23 ммоль) в воде (21 мл) добавляли к суспензии неочищенного 2-(6-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (примерно 3,29 ммоль) в ТГФ (41 мл). Реакционную смесь перемешивали при  
20 комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии указанного времени добавляли водный насыщенный хлорид аммония (75 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли MeOH и доводили значение pH до 3 с помощью 2 N HCl. При пониженном давлении удаляли MeOH, после чего полученный остаток суспендировали в воде и выдерживали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой и  
30 высушивали. Материал очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-40% EtOAc в ДХМ, затем 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (499 мг, 40%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10,49 (s, 1H), 8,61 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,70 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 0,89 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 0,01 (s, 9H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 374.

**Стадия 4: 5-((5-Метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(6-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-изоиндолин-1-он**

Карбонат калия (554 мг, 4,01 ммоль) добавляли к смеси 5-гидрокси-2-(6-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (499 мг, 1,34 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина (253 мг, 1,60 ммоль) в ДМФА (17 мл) и нагревали указанную смесь при 70 °С в течение 1 часа. По прошествии указанного времени удаляли при пониженном давлении растворитель и полученный остаток растворяли в смеси 80:20 ДХМ/MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали смесь, содержащую неочищенный продукт, посредством FCC (диоксид кремния, 20-80% EtOAc в ДХМ, затем 0-20% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (494 мг, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,63 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 0,91 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 0,02 (s, 9H). MS (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 495.

**Стадия 5: 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

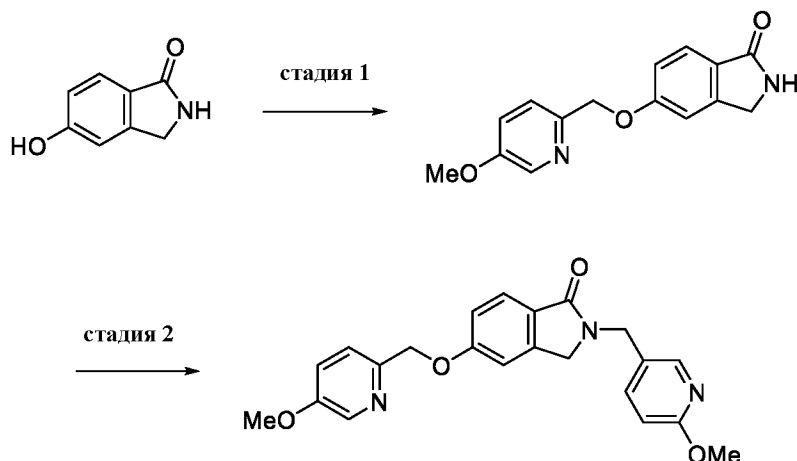
К раствору 5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(6-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (494 мг, 0,999 ммоль) в ДХМ (5,7 мл) добавляли ТФК (1,9 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. По прошествии указанного времени добавляли гептан (73 мл) и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали замене растворителя с применением EtOAc (14 мл) и гептана (73 мл) и растирали остаток в смеси 50:50 вода/MeOH (145 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Указанную смесь выдерживали в течение 3 дней, собирали твердое вещество путем фильтрации и промывали водой (28 мл), MeOH (14 мл) и гептаном (27 мл). Полученное твердое вещество очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-20% MeOH в EtOAc, затем 0-20% MeOH в ДХМ). Полученный продукт объединяли с предыдущими партиями и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ЖХСД, MeCN - вода, 0,1% об./об. ТФК). Полученные чистые фракции выливали в насыщенный бикарбонат натрия. Доводили pH раствора до 6 с помощью 2 N HCl и образовавшийся осадок собирали путем фильтрации и промывали водой и MeCN с получением указанного в заголовке соединения (264 мг).

**Пример 6-1: 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 12,77 (s, 1H), 8,56 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-uHPLC-001) = 3,36 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 365,1, 100%.

5 **Способ 7**

**Схема реализации способа 7**



**Стадия 1: 5-[(5-Метокси-2-пиридил)метокси]изоиндолин-1-он**

10 (5-Метоксипиридин-2-ил)метанол (100 мг, 0,719 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли тионилхлорид (0,104 мл, 1,44 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток перегоняли совместно с ДХМ (3 × 10 мл) и концентрировали в вакууме с получением 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина, который применяли без дополнительной  
15 очистки.

5-Гидроксиизоиндолин-1-он (100 мг, 0,670 ммоль), KI (111 мг, 0,670 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,107 мл, 1,34 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли 2-(хлорметил)-5-метоксипиридин (116 мг, 0,738 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной  
20 температуре в течение ночи. ДМФА удаляли в вакууме, а остаток растирали с H<sub>2</sub>O (10 мл) и EtOH (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,29 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Время удерживания (МЕТCR1600) = 3,07 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup>  
25 271,1, 100%.

**Стадия 2: 5-[(5-Метокси-2-пиридил)метокси]-2-[(6-метокси-3-пиридил)метил]изоиндолин-1-он**

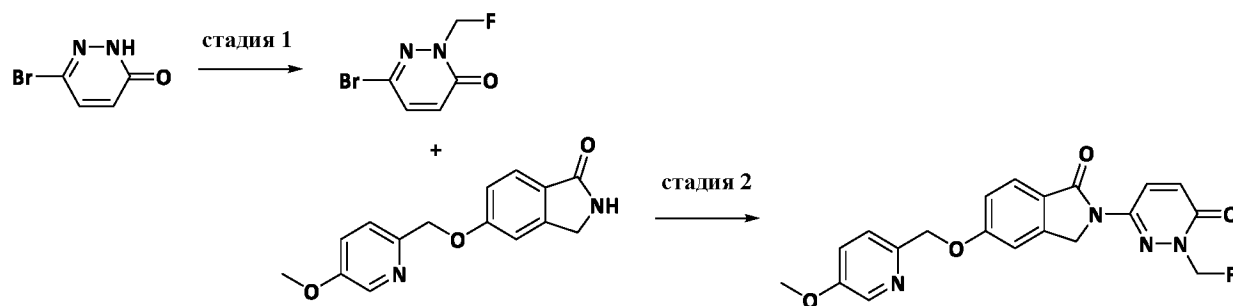
К раствору 5-[(5-метокси-2-пиридил)метокси]изоиндолин-1-она (140 мг, 0,518 ммоль) добавляли NaH (60% в масле, 41 мг, 1,04 ммоль) и ТГФ (6 мл) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником до 70 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин (полученный, как на стадии 1) (98 мг, 0,622 ммоль) в смесь 2:1 ТГФ:ДМФА (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Дополнительное количество NaH (60% в масле, 41 мг, 1,036 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую затем нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин (98 мг, 0,622 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 дней. Смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали с применением H<sub>2</sub>O (2 × 15 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN-Water, 2 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением указанного в заголовке соединения (11,5 мг, 5%).

**Пример 7-1: 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,49 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 392, 96%

**Способ 8**

**Схема реализации способа 8**



**Пример 8-1**

**Стадия 1: 6-Бром-2-(фторметил)пиридазин-3(2H)-он**

К раствору 6-бромпиридазин-3-(2H)-она (150 мг, 0,857 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в реакционной пробирке добавляли карбонат калия (237 мг, 1,71 ммоль), а затем ДМФА (3

мл). Реакционную пробирку запаивали и добавляли холодный раствор бромфторметана (2,0 М в MeCN, 0,69 мл, 1,4 ммоль). Полученную смесь нагревали при 150 °С в течение 1,5 часов. По прошествии указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,30 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,98 (d, J = 50,7 Гц, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) -176,17. MS (ИЭР+) (M + H)<sup>+</sup> 207,0.

**Стадия 2: 2-(1-(Фторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-изоиндолин-1-он**

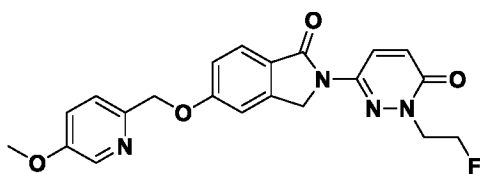
Смесь 5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-она (35 мг, 0,13 ммоль), 6-бром-2-(фторметил)пиридазин-3(2H)-она (32 мг, 0,16 ммоль), RuPhos (9 мг, 0,02 ммоль) и карбоната цезия (127 мг, 0,390 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували азотом в течение 2 минут и добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6,70 мг, 0,00732 ммоль). Реакционную пробирку запаивали и нагревали при 110 °С в течение 4 часов. По прошествии указанного времени реакционную смесь концентрировали досуха и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-40% MeOH в EtOAc). Продукт растирали в этилацетате и твердые вещества собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом при 50 °С в течение 3 часов с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 90%).

**Пример 8-1: 2-(1-(Фторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-он**

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,68 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 5,98 (d, J = 51,5 Гц, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -174,59. Время удерживания (MET-uHPLC-001) = 2,81 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,0, 100%.

Следующие дополнительные соединения получали способом 8:

**Пример 8-2: 2-[1-(2-Фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

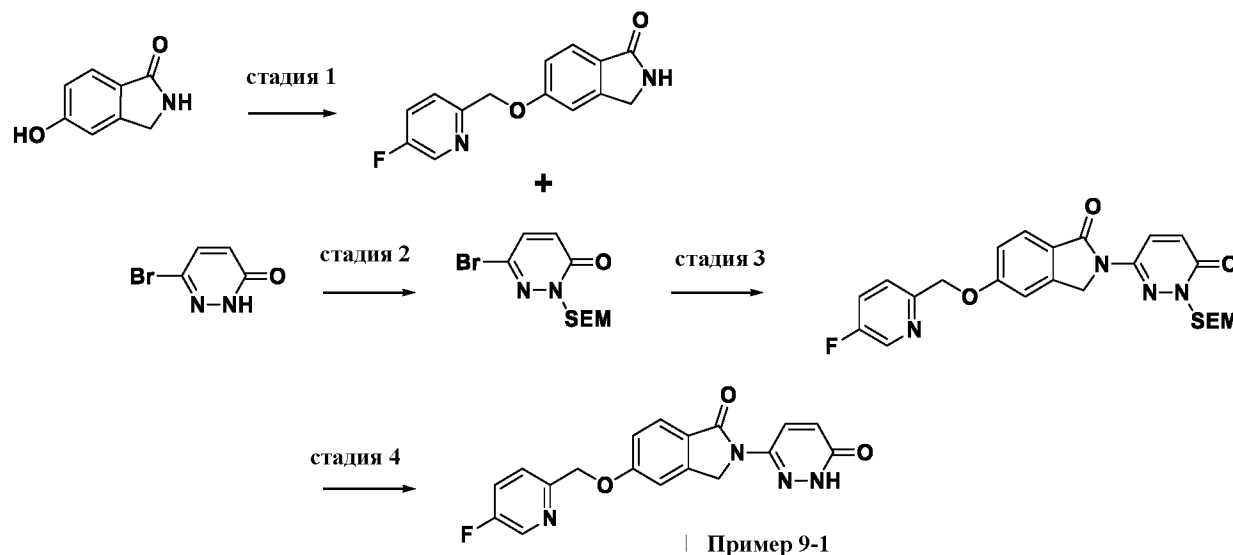


<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,59 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,82 (dt, J =

47,0, 5,0 Гц, 2H), 4,35 (dt, J = 26,5, 5,0 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) - 224,07. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 2,75 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 411,1, 100%.

### Способ 9

#### 5 Схема реализации способа 9



#### Стадия 1: 5-[(5-Фтор-2-пиридил)метокси]изоиндолин-1-он

5-Гидрокси-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (400 мг, 2,68 ммоль), 2-(хлорметил)-5-фторпиридин (468 мг, 3,22 ммоль) и карбонат калия (1,11 г, 8,05 ммоль) объединяли в ДМФА (50 мл) и перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между ДХМ (30 мл) и водой (10 мл). Полученный осадок собирали и высушивали посредством вакуумной фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (667 мг, выход 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,60 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (td, J = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,31 (s, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -128,46 (dd, J = 8,8, 4,5 Гц). Время удерживания (МЕТCR1410) = 0,94 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 259,0, 96%.

#### Стадия 2: 2-[(6-Бромпиридазин-3-ил)оксиметокси]этилтриметилсилан

К раствору 3-бром-1H-пиридазин-6-она (4,00 г, 22,9 ммоль) и карбоната калия (9,48 г, 68,6 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли при комнатной температуре 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (8,0 мл, 45,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь повторно обрабатывали 2-(хлорметокси)этилтриметилсиланом (4,9 мл, 27,4 ммоль), перемешивали в течение дополнительных 2 часов и концентрировали досуха. Добавляли ДХМ (75 мл) и промывали органическую фазу водой (2 × 50 мл) и солевым раствором (30 мл).



Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (4,27 г, выход 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 7,62 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 0,91 – 0,82 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). Время удерживания (METCR1410) = 1,31 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 356,8, 358,7, 100%.

**Стадия 3: 5-[(5-Фтор-2-пиридил)метокси]-2-[6-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиридазин-3-ил]изоиндолин-1-он**

Раствор 5-[(5-фтор-2-пиридил)метокси]изоиндолин-1-она (200 мг, 0,774 ммоль) и 6-бром-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиридазин-3-она (260 мг, 0,852 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали в пробирке высокого давления в течение 5 минут, затем добавляли RuPhos (11 мг, 0,0232 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение дополнительных 5 минут и добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,30 г, 0,929 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 5 минут и перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Охлажденную реакцию смесь повторно обрабатывали 5-[(5-фтор-2-пиридил)метокси] изоиндолин-1-оном (50 мг, 0,19 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Охлажденную реакцию смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток суспендировали в ДХМ (20 мл) и промывали (10 мл). Органическую фазу высушивали с применением сепараторного картриджа и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (281 мг, выход 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,65 – 8,57 (m, 2H), 7,80 (td, J = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 5,38 – 5,24 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 3,74 – 3,66 (m, 2H), 0,92 – 0,87 (m, 2H), -0,03 (s, 9H). Время удерживания (METCR1410) = 1,38 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 483,0, 100%.

**Стадия 4: 5-[(5-Фтор-2-пиридил)метокси]-2-(6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**

К раствору 5-[(5-фтор-2-пиридил)метокси]-2-[6-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиридазин-3-ил]изоиндолин-1-она (100%, 281 мг, 0,582 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (1,1 мл, 14,6 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, повторно растворяли в ДХМ и снова концентрировали (×3). Неочищенный остаток распределяли между ДХМ (3 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 мл), после чего органическую фракцию отделяли и высушивали с применением сепараторного картриджа.

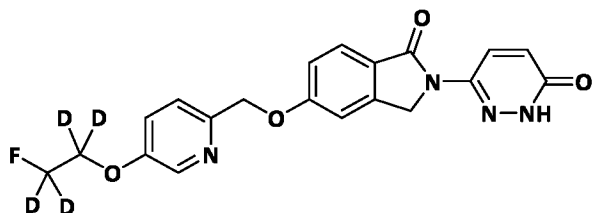
Высушенную органическую фракцию концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 11%).

**Пример 9-1: 5-[(5-Фтор-2-пиридил)метокси]-2-(6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**

5  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 12,78 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 8,60 - 8,53 (m, 1H), 7,81 (td,  $J = 8,8, 2,9$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,67 (dt,  $J = 8,8, 4,6$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,87 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -128,31 (ddd,  $J = 13,3, 8,8, 4,6$  Гц). Время удерживания (МЕТ-uHPLC-AB-101) = 2,26 мин, масса/заряд (ИЭР $^+$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  353,1, 99%

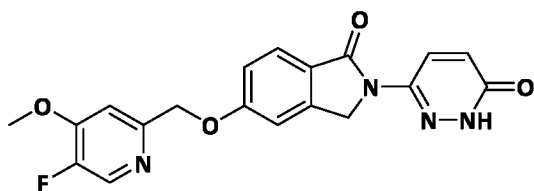
10 Следующие дополнительные соединения получали способом 9:

**Пример 9-2: 5-((5-(2-Фторэтокси-1,1,2,2- $^2\text{H}_4$ )пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**



15  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 12,77 (s, 1H), 8,56 (d,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 8,34 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,48 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Гц, 1H), 7,34 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,17 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,86 (s, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -224,22. Время удерживания (МЕТ-uHPLC-006) = 3,83 мин, масса/заряд (ИЭР $^+$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  401,1, 99%.

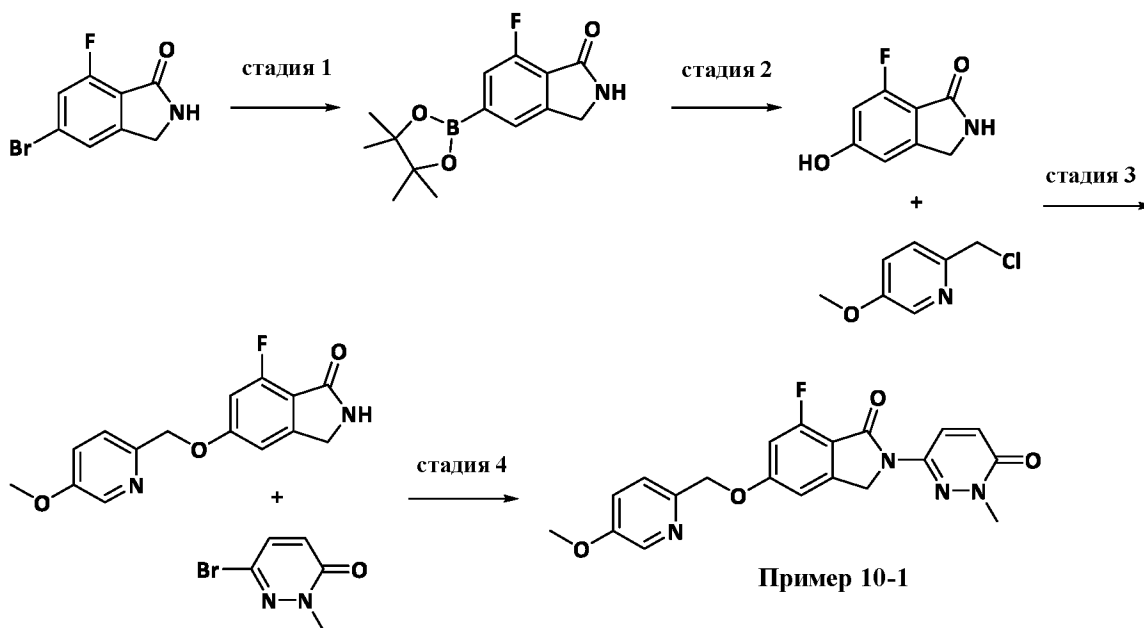
20 **Пример 9-3: 5-((5-Фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**



25  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 12,77 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 8,43 (d,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,21 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J = 10,1$  Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -152,73. Время удерживания (МЕТ-uHPLC-006) = 3,88 мин, масса/заряд (ИЭР $^+$ ) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  383,1, 99%.

**Способ 10**

**Схема реализации способа 10**



**Стадия 1: 7-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он**

5 Смесь 5-бром-7-фторизоиндолин-1-она (500 мг, 2,17 ммоль), бис(пинаколато)дибора (828 мг, 3,26 ммоль), ацетата калия (533 мг, 5,43 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (159 мг, 0,217 ммоль) в 1,4-диоксане (15,7 мл) нагревали при 90 °С в течение 2 часов. По прошествии указанного времени реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом

10 натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (870 мг, >99%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,53 (br s, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,24 (s, 12H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 278.

**Стадия 2: 7-Фтор-5-гидроксиизоиндолин-1-он**

15 К раствору 7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (870 мг, 3,14 ммоль) в ТГФ (53,7 мл) добавляли раствор тетрагидрата пербората натрия (580 мг, 3,77 ммоль) в воде (53,6 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. По прошествии указанного времени добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл) и удаляли летучие вещества в вакууме. Оставшуюся водную смесь экстрагировали смесью 3:1 хлороформ/ИПС (3 × 100 мл), после

20 чего объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (111 мг, 31%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10,56 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 6,73 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 11,7, 1,8 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 168.

### Стадия 3: 7-Фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-он

К раствору 7-фтор-5-гидроксиизоиндолин-1-она (210 мг, 1,26 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина (198 мг, 1,26 ммоль) в ДМФА (9,7 мл) добавляли карбонат калия (521 мг, 3,77 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии указанного времени добавляли воду (100 мл) и экстрагировали полученную смесь с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,37 (br s, 1H), 8,30 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 11,4, 1,8 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

### Стадия 4: 7-Фтор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

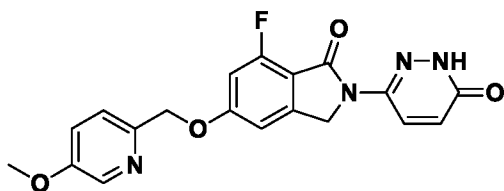
Смесь 7-фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-она (100 мг, 0,347 ммоль), 6-бром-2-метил-3-(2H)-пиридазинона (79 мг, 0,42 ммоль), RuPhos (24 мг, 0,052 ммоль), карбоната цезия (339 мг, 1,04 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16 мг, 0,017 ммоль) в 1,4-диоксане (11,1 мл) нагревали при 100 °C в течение 16 часов. По прошествии указанного времени реакцию смесь охлаждали, объединяли с водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 59%).

### Пример 10-1: 7-Фтор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,50 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -116,43. Время удерживания (MET-uHPLC-001) = 3,65 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,1, 100%.

Следующие дополнительные соединения получали способом 10:

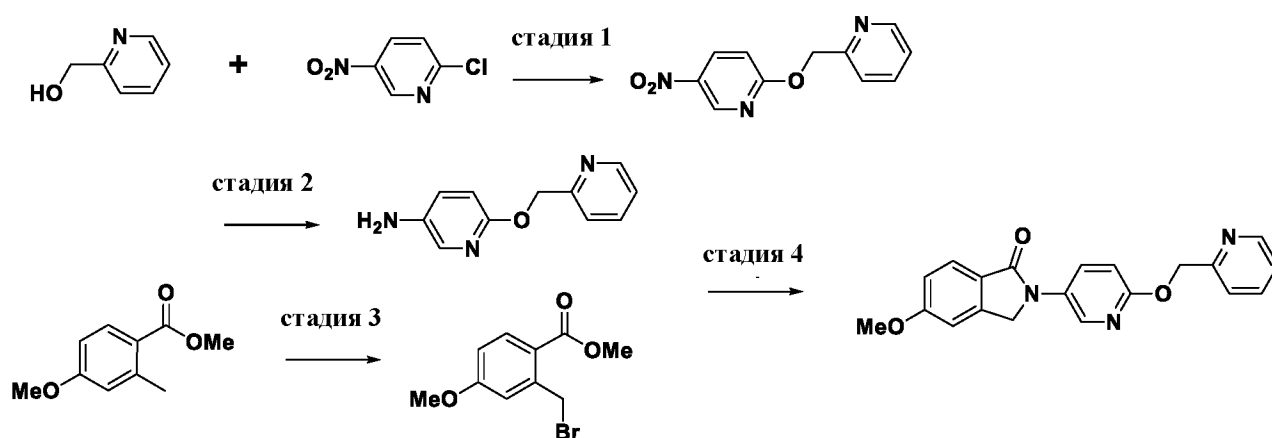
### Пример 10-2: 7-Фтор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 12,80 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,45 (dd,  $J = 9,0, 3,0$  Гц, 1H), 7,18 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,05 (dd,  $J = 11,5, 2,0$  Гц, 1H), 7,02 (dd,  $J = 10,0, 1,5$  Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -116,59. Время удерживания (МЕТ-uHPLC-001) = 2,50 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 383,1, 100%.

### Способ 11

#### Схема реализации способа 11



10

#### Стадия 1: 5-Нитро-2-[(пиридин-2-ил)метокси]пиридин

К суспензии гидроксида натрия (132 мг, 3,31 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям пиридин-3-илметанол (0,31 мл, 3,15 ммоль) в атмосфере азота при охлаждении льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем медленно добавляли раствор 2-хлор-5-нитропиридина (500 мг, 3,15 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь оставляли перемешиваться при охлаждении льдом в течение 1 часа. Указанную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли дополнительным количеством воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (737 мг, количественный выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9,18 – 9,07 (m, 1H), 8,71 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 8,56 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Гц, 1H), 8,52 (dd,  $J = 9,1, 2,9$  Гц, 1H), 7,91 (dt,  $J = 7,8, 2,0$  Гц, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,12 (dd,  $J = 9,1, 0,5$  Гц, 1H), 5,53 (s, 2H). Время удерживания (МЕТCR1278) = 1,16 минут ( $\text{ES}^+$ ) (M + H)<sup>+</sup> 232, 100%.

20

## Стадия 2: 6-[(Пиридин-2-ил)метокси]пиридин-3-амин

При перемешивании нагревали суспензию 5-нитро-2-[(пиридин-2-ил)метокси]пиридина (729 мг, 3,15 ммоль) в этаноле (15 мл) до 70 °С. Далее добавляли хлорид аммония (1,65 г, 31,5 ммоль) в воде (5 мл) с последующим добавлением железного порошка (0,704 г, 12,6 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 80 °С. Затем смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр и промывали неорганические вещества этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). После этого фильтрат распределяли между этилацетатом (80 мл) и водой (80 мл). Далее водный экстракт дополнительно экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,62 г, выход 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,62 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,79 (s, 2H). Время удерживания (METCR1278) = фронт растворителя, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+N)<sup>+</sup> 202.

## Стадия 3: Этил-2-(бромметил)-4-метоксибензоат

Этил-4-метокси-2-метилбензоат (900 мг, 4,63 ммоль) и NBS (907 мг, 5,10 ммоль) растворяли в ДХЭ (35 мл). К реакционной смеси добавляли AIBN (76 мг, 0,46 ммоль) и нагревали полученный раствор до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. При применении колоночной хроматографии (диоксид кремния, 2-20% EtOAc-гептан) к неочищенному остатку получали указанное в заголовке соединение (806 мг, 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,99 (d, J = 8,75 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 2,63 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 2,64, 8,76 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,37 (q, J = 7,13 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,14 Гц, 3H). Время удерживания (METCR1278) = 2,17 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+N)<sup>+</sup> 273, 275, 99%.

## Стадия 4: 5-Метокси-2-{6-[(пиридин-3-ил)метокси]пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-1H-индол-1-он

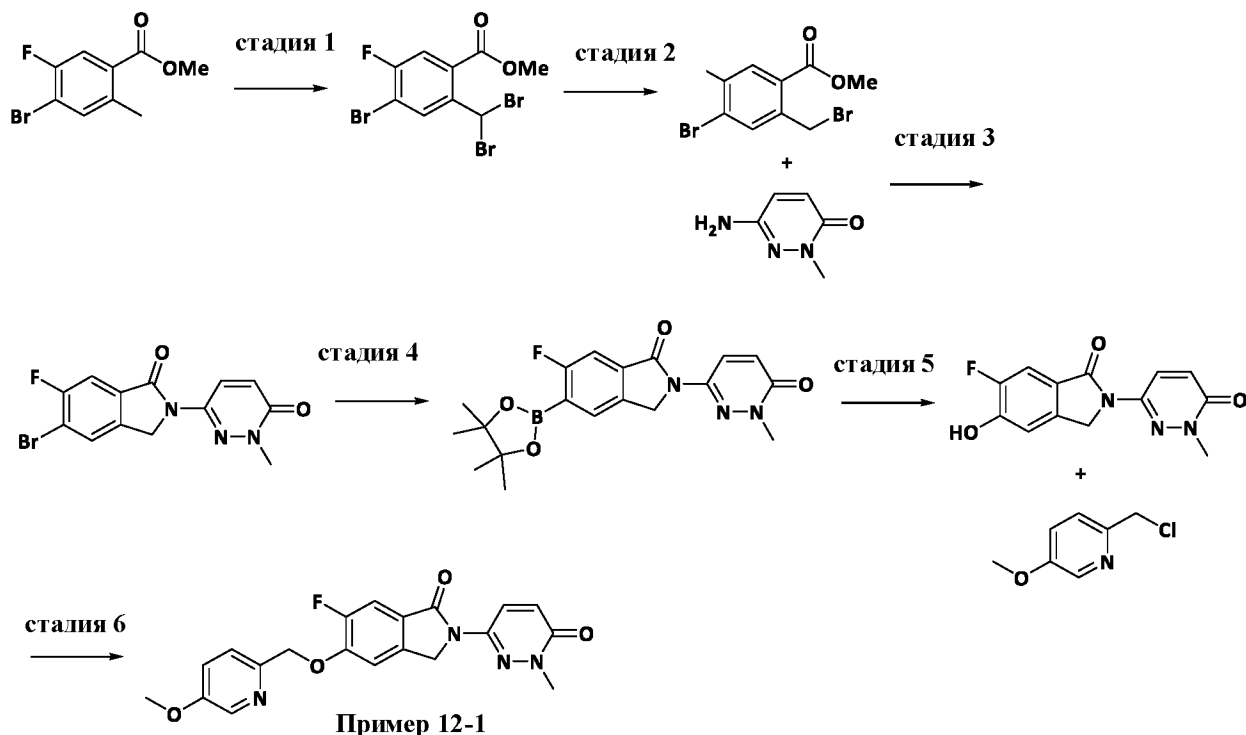
К 6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-3-амину (37 мг, 0,18 ммоль) добавляли *N,N*-диэтилизопропиламин (0,038 мл, 0,22 ммоль) и в атмосфере азота добавляли этил-2-(бромметил)-4-метоксибензоат (50 мг, 0,18 ммоль) в этаноле (2 мл). Полученную смесь нагревали в запаянной пробирке при 110 °С в течение ночи. Затем смесь разбавляли водой (4 мл) и фильтровали. Далее собранное твердое вещество очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% метанол в дихлорметане), после чего очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (вода-ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 мг, выход 10%).

**Пример 11-1: 5-Метокси-2-{6-[(пиридин-3-ил)метокси]пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,69 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,61 - 8,48 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,88 (dt, J = 7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-uHPLC-AB-101) = 1,87 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 348, 97%

**Способ 12**

**Схема реализации способа 12**



**Стадия 1: Метил-4-бром-2-(дибромметил)-5-фторбензоат**

К раствору метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (600 мг, 2,43 ммоль) в четыреххлористом углероде (40 мл) добавляли NBS (1,08 г, 6,07 ммоль) и AIBN (8 мг, 0,05 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 80 °С в течение ночи. По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,37 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

**Стадия 2: Метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоат**

К раствору метил-4-бром-2-(дибромметил)-5-фторбензоата (670 мг, 1,65 ммоль) и DIPEA (91 мг, 6,6 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли диэтилфосфонат (856 мг, 6,62 ммоль) и

перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (346 мг, 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,77-7,66 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

**Стадия 3: 5-Бром-6-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**

К раствору метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата (339 мг, 1,04 ммоль) в ДМФА (14,6 мл) добавляли 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-он (286 мг, 2,29 ммоль) и DIPEA (0,906 мл, 5,20 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 80 °C в течение 16 часов. По прошествии указанного времени реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали в ТГФ (7,3 мл) и EtOH (7,3 мл) и добавляли гидроксид лития (65,0 мг, 2,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества в вакууме и добавляли воду (10 мл). Образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (217 мг, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,54 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,65 (s, 3H). MS (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 339.

**Стадия 4: 6-Фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он**

Смесь 5-бром-6-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (154 мг, 0,455 ммоль), бис(пинаколато)дибора (173 мг, 0,683 ммоль), ацетата калия (112 мг, 1,14 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 мг, 0,046 ммоль) в 1,4-диоксане (8,2 мл) нагревали при 90 °C в течение 6 часов. По прошествии указанного времени реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в воде (5 мл), после чего полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (5 мл) и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (172 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,72 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,40 (s, 12H). MS (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 386.

**Стадия 5: 6-Фтор-5-гидрокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**

К раствору 6-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (172 мг, 0,447 ммоль) в MeCN (12,9 мл) добавляли раствор тетрагидрата пербората натрия (172 мг, 1,12 ммоль) в воде (2,6 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. По



по прошествии указанного времени добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (1 мл) и концентрировали полученную смесь в вакууме. Добавляли воду (10 мл), доводили рН до 5 с помощью 2 N соляной кислоты и оставляли смесь отстаиваться в течение 16 часов. По прошествии указанного времени образовавшееся твердое вещество собирали путем  
5 фильтрации, высушивали в вакууме и растирали в MeOH (8 мл) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11,02 (br s, 1H), 8,55 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,63 (s, 3H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 276.

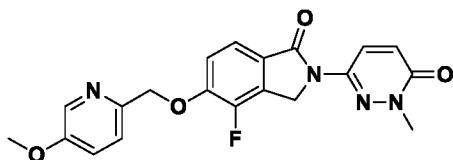
**Стадия 6: 6-Фтор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-  
10 дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

К раствору 6-фтор-5-гидрокси-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (95 мг, 0,35 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина (65 мг, 0,41 ммоль) в ДМФА добавляли карбонат калия (143 мг, 1,04 ммоль) (6,3 мл) и перемешивали полученную смесь при 30 °С в течение 16 часов. По прошествии указанного времени  
15 добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь с помощью ДХМ (2 × 30 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (83 мг, 61%) в виде  
20 твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. Продукт объединяли с другой партией (19 мг) и растворяли в ДХМ (10 мл). К гексану (75 мл) по каплям добавляли указанный раствор, после чего полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали гексаном (50 мл) и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (73 мг).

**Пример 12-1: 6-Фтор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-  
25 1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**

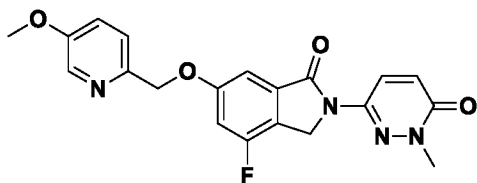
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,69 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -131,86. Время удерживания (MET-uHPLC-001) = 4,53 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,1, 100%.  
30 Следующие дополнительные соединения получали способом 12:

**Пример 12-2: 4-Фтор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-  
1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



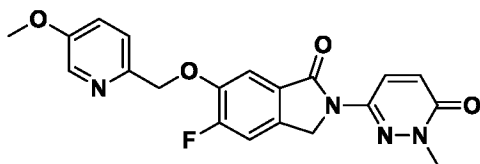
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,55 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,58-7,42 (m, 3H), 7,10 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -141,12. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-006) = 4,28 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)+ 397,0, 99%.

5 **Пример 12-3: 4-Фтор-6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



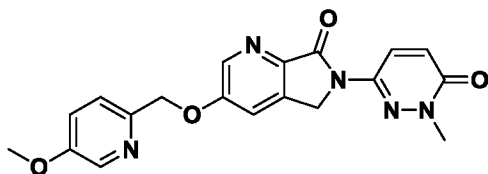
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,52 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 8,30 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,5, 3,0$  Гц, 1H), 7,30 (dd,  $J = 10,5, 2,0$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -117,70. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 4,33 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)+ 397,2, 99%.

**Пример 12-4: 5-Фтор-6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



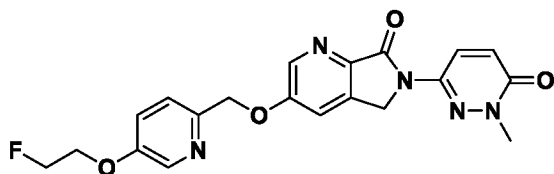
15  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,54 (d,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 8,30 (d,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,6, 2,9$  Гц, 1H), 7,09 (d,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) -125,54. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 4,41 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)+ 397,0, 99%.

**Пример 12-5: 6-{3-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-7-оксо-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он**



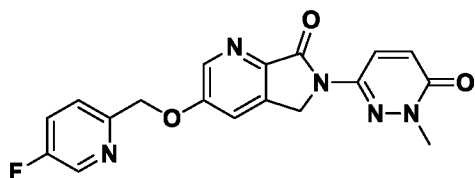
25  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,58 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 8,54 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 8,32 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,46 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 3H). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 4,39 мин, (ИЭР+) (M+H)+ 380,3, 99%.

**Пример 12-6: 6-(3-{{5-(2-Фторэтоксипиридин-2-ил)метокси}}-7-оксо-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он**



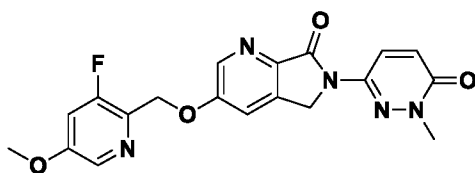
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,58 (d, J = 10,0 Гц, 1Н), 8,54 (d, J = 2,6 Гц, 1Н), 8,35 (d, J = 2,9 Гц, 1Н), 7,82 (d, J = 2,6 Гц, 1Н), 7,57 (d, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,9 Гц, 1Н), 7,09 (d, J = 10,0 Гц, 1Н), 5,31 (s, 2Н), 4,89 (s, 2Н), 4,77 (dt, J = 47,7, 3,9 Гц, 2Н), 4,36 (dt, J = 31,0, 4,0 Гц, 2Н), 3,65 (s, 3Н). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -222,32. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 3,23 мин, (ИЭР+) (М+Н)+ 412,4, 98%.

**Пример 12-7: 6-{{3-{{5-Фторпиридин-2-ил)метокси}}-7-оксо-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он**



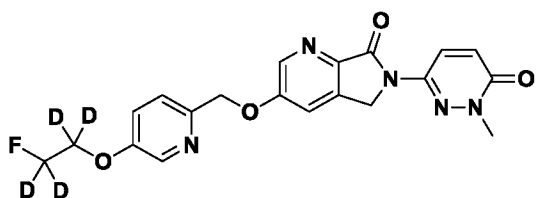
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,78 (d, J = 10,0 Гц, 1Н), 8,60 (d, J = 2,5 Гц, 1Н), 8,49 (d, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,55 (dd, J = 9,0, 4,5 Гц, 1Н), 7,49 (td, J = 8,0, 3,0 Гц, 1Н), 7,41 (d, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,04 (d, J = 10,0 Гц, 1Н), 5,33 (s, 2Н), 4,88 (s, 2Н), 3,76 (s, 3Н). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) -126,65. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 3,76 мин, масса/заряд (ИЭР+) (М+Н)+ 368,1, 100%.

**Пример 12-8: 6-{{3-{{(3-Фтор-5-метоксипиридин-2-ил)метокси}}-7-оксо-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он**



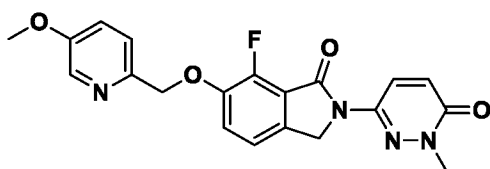
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,58 (d, J = 10,0 Гц, 1Н), 8,53 (d, J = 2,5 Гц, 1Н), 8,23 (d, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,86 (d, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,55 (dd, J = 11,5, 2,5 Гц, 1Н), 7,10 (d, J = 10,0 Гц, 1Н), 5,36 (d, J = 2,0 Гц, 2Н), 4,90 (s, 2Н), 3,89 (s, 3Н), 3,66 (s, 3Н). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -123,19. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-001) = 3,96 мин, масса/заряд (ИЭР+) (М+Н)+ 398,4, 99%.

**Пример 12-9: 6-{{3-{{5-[2-Фтор(1,1,2,2-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>)этоксипиридин-2-ил]метокси}}-7-оксо-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он**



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,58 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,65 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) - 224,24. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-002) = 2,67 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 416,2, 100%.

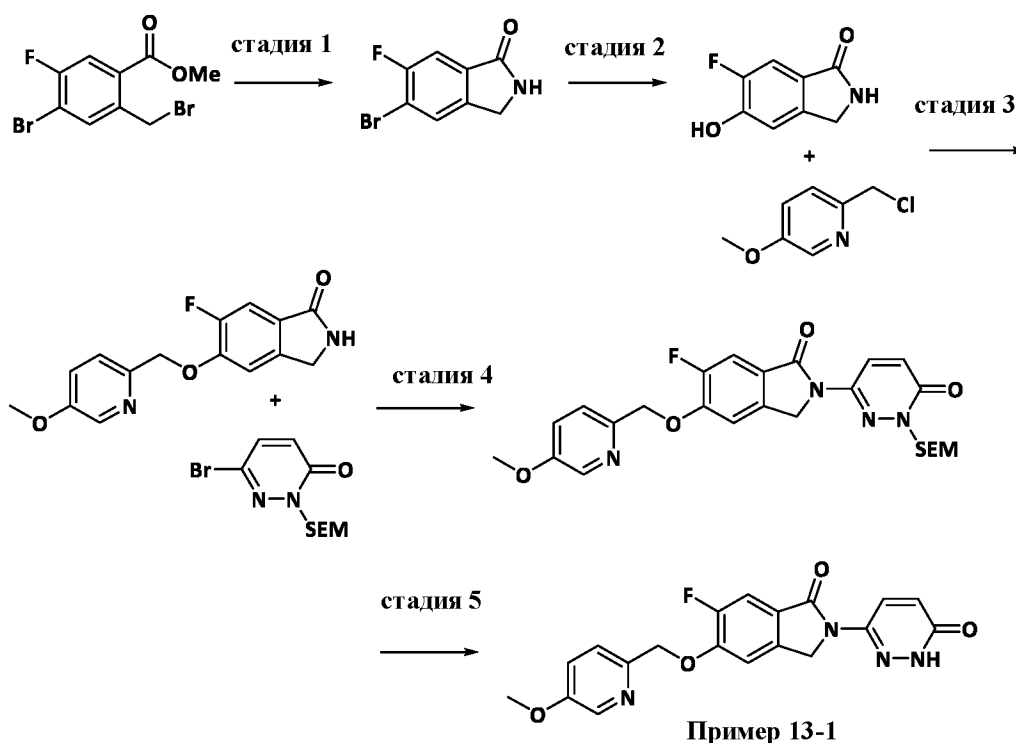
**Пример 12-10: 7-Фтор-6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он**



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,49 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -141,33. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-002) = 2,92 мин, масса/заряд (ИЭР+) (M+H)<sup>+</sup> 397,0, 99%.

**Способ 13**

**Схема реализации способа 13**



### Стадия 1: 5-Бром-6-фторизоиндолин-1-он

Газообразный аммиак барботировали при комнатной температуре в раствор метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата (330 мг, 1,01 ммоль) в MeOH (10 мл) до насыщения и перемешивали полученную смесь в течение ночи. По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении, а полученный остаток суспендировали в смеси 1:1 MeOH/вода и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (217 мг, 93%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,81 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H).

### Стадия 2: 6-Фтор-5-гидроксиизоиндолин-1-он

К смеси 5-бром-6-фторизоиндолин-1-она (210 мг, 0,913 ммоль), бис(пинаколато)дибора (348 мг, 1,37 ммоль) и ацетата калия (224 мг, 2,28 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 мг, 0,046 ммоль) и нагревали указанную смесь при 100 °С в течение 18 часов. По прошествии указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор тетрагидрата пербората натрия (351 мг, 2,28 ммоль) в воде (6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-20% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,36 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H).

### Стадия 3: 6-Фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-он

К смеси 6-фтор-5-гидроксиизоиндолин-1-она (100 мг, 0,598 ммоль) и карбоната калия (248 мг, 1,79 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляли гидрохлорид 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина (174 мг, 0,897 ммоль) и нагревали указанную смесь при 60 °С в течение ночи. По прошествии указанного времени удаляли при пониженном давлении растворитель и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-100% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,50 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,53–7,40 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 289.

### Стадия 4: 6-Фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(6-оксо-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-изоиндолин-1-он

К смеси 6-фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-она (80 мг, 0,28 ммоль), 3-бром-6-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пиридазина (0,127 г, 0,416 ммоль), RuPhos (0,013 г, 0,028 ммоль) и карбоната цезия (0,271 г, 0,833 ммоль) в 1,4-диоксане (10

мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,038 г, 0,042 ммоль) и нагревали смесь при 100 °С в течение ночи. По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-((6-оксо-1-((2- (триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (0,103 г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,58 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (t, J = 15,9 Гц, 2H), 0,88 (t, J = 7,8 Гц, 2H), -0,024 (s, 9H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 513.

10           **Стадия 5: 6-Фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**

Смесь ТФК (2,00 мл, 26,9 ммоль) и 6-фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(6-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (103 мг, 0,201 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут.

15 По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества под вакуумом и очищали полученный остаток с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN - вода, 0,1% об./об. муравьиная кислота). Полученный продукт повторно очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-20% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 57%).

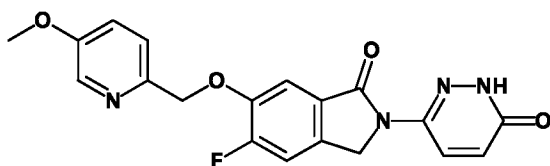
20           **Пример 13-1: 6-Фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12,78 (br s, 1H), 8,53 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) -133,41.

25 Время удерживания (МЕТ-uHPLC-002) = 2,94 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 383,1, 98%.

Следующие дополнительные соединения получали способом 13:

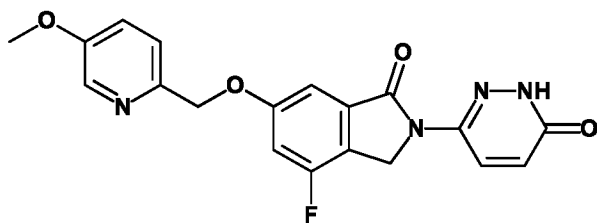
**Пример 13-2: 5-Фтор-6-[(5-метокси-2-пиридил)метокси]-2-(6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**



30           <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12,87 (s, 1H), 8,51 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 10,6, 1,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), <sup>19</sup>F

ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*6) -117,76 (d, J = 10,5 Гц). Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,21 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 383,2, 98%

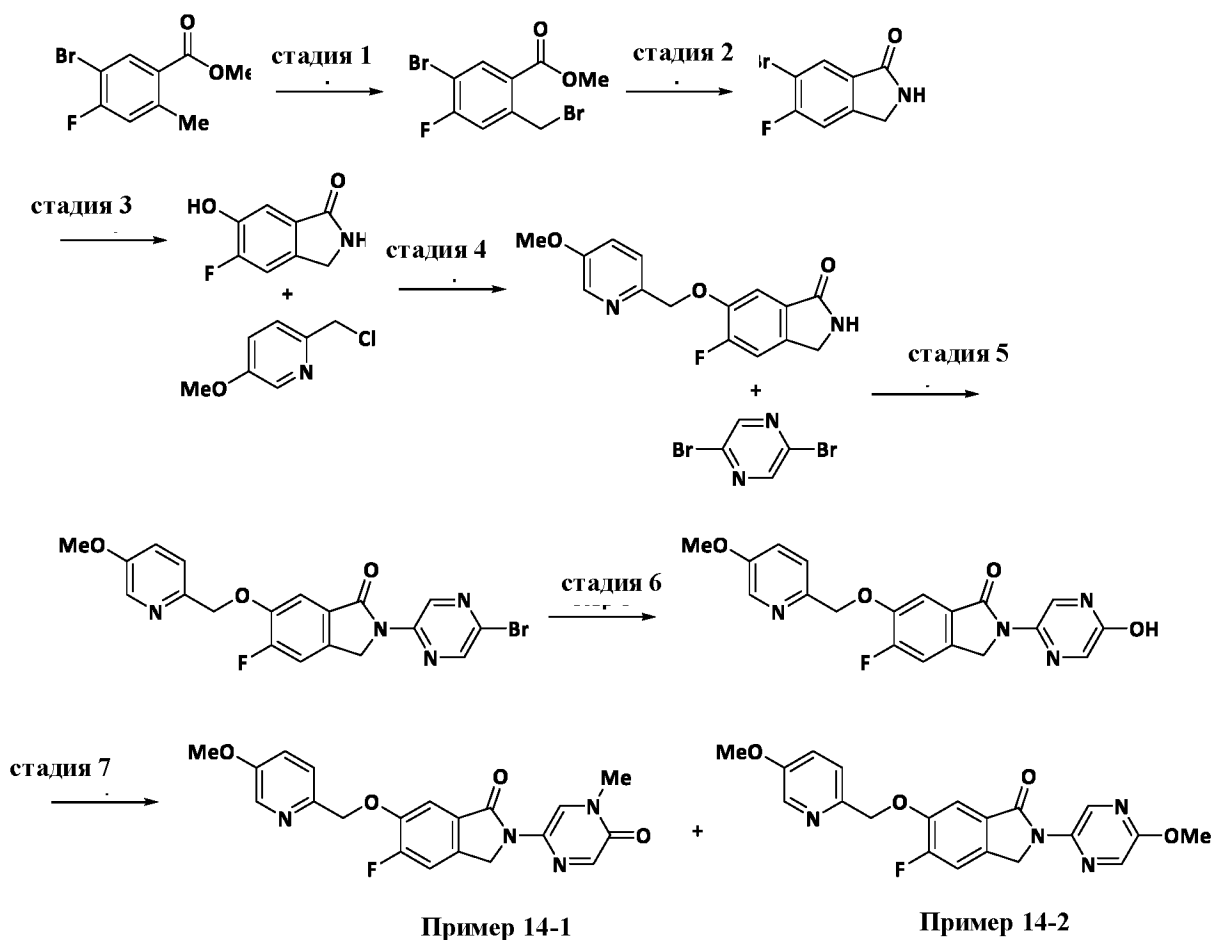
**Пример 13-3: 4-Фтор-6-[(5-метокси-2-пиридил)метокси]-2-(6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он**



5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) 12,87 (s, 1H), 8,51 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,05 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*6) -117,76. Время удерживания (МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,26 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 383,2, 10 100%

### Способ 14

#### Схема реализации способа 14



15 **Стадия 1: Метил-5-бром-2-(бромметил)-4-фторбензоат**

К раствору метил-5-бром-4-фтор-2-метилбензоата (400 мг, 1,62 ммоль) в четыреххлористом углероде (15 мл) добавляли NBS (288 мг, 1,62 ммоль) и AIBN (5,3 мг, 0,032 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 80 °С в течение ночи. По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-5% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (487 мг, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,23 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

#### **Стадия 2: 6-Бром-5-фторизоиндолин-1-он**

К раствору метил-5-бром-2-(бромметил)-4-фторбензоата (172 мг, 0,528 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли 7 N аммиак в MeOH (0,45 мл, 3,2 ммоль) с последующим добавлением гидроксида аммония (2 мл, 0,53 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. По прошествии указанного времени удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в воде (15 мл) и нейтрализовали смесь с помощью 1 N HCl. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации и высушивали под высоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (119 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,08 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,51 (br s, 1H), 4,42 (s, 2H).

#### **Стадия 3: 5-Фтор-6-гидроксиизоиндолин-1-он**

Смесь 6-бром-5-фторизоиндолин-1-она (118 мг, 0,513 ммоль), бис(пинаколато)дибора (195 мг, 0,768 ммоль) и ацетата калия (126 мг, 1,28 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) продували азотом в течение 2 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (38 мг, 0,051 ммоль) и нагревали реакционную смесь в запаянной пробирке при 100 °С в течение 1,5 часов. По прошествии указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в ТГФ (5,0 мл) и воде (5,0 мл), добавляли тетрагидрат пербората натрия (197 мг, 1,28 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. По прошествии указанного времени добавляли водный раствор хлорида аммония (5 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и очищали полученный остаток посредством FCC (диоксид кремния, 0-20% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 62%). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 168.

#### **Стадия 4: 5-Фтор-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-он**

К раствору 5-фтор-6-гидроксиизоиндолин-1-она (66 мг, 0,32 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина (71 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (133 мг, 0,962 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 2 часов. По прошествии указанного времени полученную смесь охлаждали до комнатной



температуры и удаляли растворители при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-20% MeOH в EtOAc, затем 0-20% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,56 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,50–7,42 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 289.

**Стадия 5: 2-(5-Бромпиразин-2-ил)-5-фтор-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-он**

Смесь 5-фтор-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-она (84 мг, 0,29 ммоль), 2,5-дибромпиразина (83 мг, 0,35 ммоль), ксантфоса (15 мг, 0,026 ммоль) и карбоната цезия (285 мг, 0,875 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) продували азотом в течение 2 минут. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8 мг, 0,009 ммоль) и нагревали реакционную смесь в запаянном флаконе при 120 °С в течение 4 часов. По прошествии указанного времени полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в ДХМ, затем 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9,52 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 445.

**Стадия 6: 5-Фтор-2-(5-гидроксипиразин-2-ил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-он**

Смесь 2-(5-бромпиразин-2-ил)-5-фтор-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-она (52 мг, 0,12 ммоль), tBuXPhos (5,9 мг, 0,014 ммоль) и свежемельченного КОН (13 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (1,5 мл) продували азотом в течение 2 минут. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6,4 мг, 0,0070 ммоль) и нагревали реакционную смесь в запаянном флаконе при 100 °С в течение 2 часов. По прошествии указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали с помощью 1 N HCl и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-20% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,81 (br s, 1H), 8,31 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63–7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). МС (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 383.

**Стадия 7: 5-Фтор-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)изоиндолин-1-он и 5-фтор-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-изоиндолин-1-он**

К смеси карбоната калия (11 мг, 0,078 ммоль) и 5-фтор-2-(5-гидроксипиразин-2-ил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-она (10 мг, 0,029 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли метил-4-нитробензолсульфонат (8 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии указанного времени концентрировали реакцию смесь досуха при пониженном давлении, после чего полученный остаток абсорбировали на силикагеле и очищали посредством FCC (диоксид кремния, 0-15% MeOH в EtOAc) с получением 5-фтор-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)изоиндолин-1-она (5 мг, 48%) и 5-фтор-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-она (5 мг, 48%).

**Пример 14-1: 5-Фтор-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)изоиндолин-1-он**

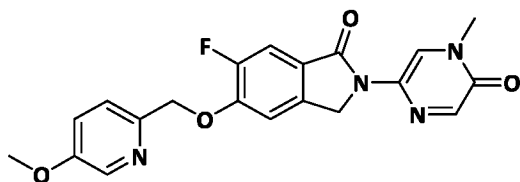
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,61 (d,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,32 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 8,04 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (dd,  $J = 8,5, 3,0$  Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) -124,82. Время удерживания (MET-uHPLC-001) = 2,90 мин (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,2, 97%.

**Пример 14-2: 5-Фтор-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)изоиндолин-1-он**

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ) 9,23 (d,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,31 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 8,22 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,63–7,59 (m, 2H), 7,52 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,5, 3,0$  Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ) -126,16. Время удерживания (MET-uHPLC-001) = 3,56 мин, (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,0, 98%.

Следующие дополнительные соединения получали способом 14:

**Пример 14-3: 6-Фтор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)изоиндолин-1-он**



$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ) 8,53 (d,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,00 (d,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,46 (dd,  $J = 8,5, 2,9$  Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ) -133,49. Время удерживания (MET-uHPLC-006) = 4,02 мин, масса/заряд (ИЭР<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 397,0, 97%.

## Биологические анализы

### Анализ связывания радиолиганда с экзоном 1-Q46

Для анализа радиолигандного связывания (RBA) получали белок МВР-НТТ(1-89)Q46-His(6x) («экзон1-Q46») на основе предыдущей публикации (Scherzinger et al. Cell, Vol. 90, 549–558, August 8, 1997). Для экспериментов инкубировали 30 мкМ МВР-Экзон1-Q46 с 150 мкг/мл тромбина в аналитическом буфере (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris, pH 8,0) и 2 мМ CaCl<sub>2</sub> в течение 16 часов при 37 °С. Агрегированный экзон1-Q46 гранулировали посредством центрифугирования со скоростью 13000 об/мин в течение 5 минут на настольной центрифуге и повторно растворяли в таком же объеме аналитического буфера.

Исследуемые соединения получали путем титрования в ДМСО при 11 концентрациях от 63 мкМ до 2 нМ. Для RBA белковые агрегаты экзона1-Q46 и исследуемые соединения предварительно инкубировали в аналитическом буфере в течение 20 минут при комнатной температуре в количестве 100 мкл/лунка в 96-луночном планшете (полипропилен, круглодонный). Затем добавляли лиганд в количестве 50 мкл/лунка и инкубировали в течение 60 минут при 37 °С. Конечные аналитические концентрации составляли от 1 мкМ до 30 пМ исследуемого соединения, 1 мкМ белка экзон1-Q46 (эквивалентная концентрация мономера) и 0,3 нМ лиганда [<sup>3</sup>H<sub>3</sub>-метил]-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(пиразин-2-ил)бензо[d]оксазол. Переносили образцы на фильтровальные планшеты GF/B и промывали 2 раза с помощью 200 мкл ФСБ, используя Filtermate Harvester. После высушивания фильтровальных планшетов в течение 1 часа при 55 °С заднюю поверхность планшетов герметично закрывали фольгой и добавляли сцинтилляционную жидкость (Packard MicroScint 40) в количестве 30 мкл/лунка, инкубировали в течение 15 минут в темноте и подсчитывали на ридере MicroBeta. Для анализа нормализовали данные параллельных экспериментов, полученные при применении независимых аналитических планшетов, относительно 0% и 100% ингибирования, используя контрольные лунки с носителем (0% ингибирование) и 1 мкМ немеченого [<sup>3</sup>H<sub>3</sub>-метил]-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(пиразин-2-ил)бензо[d]оксазола (100% ингибирование). Определяли значения IC<sub>50</sub> на основе сигмоидальной модели ингибирования с четырьмя переменными (верхнее значение, нижнее значение, угол наклона, IC<sub>50</sub>) при общем соответствии с применением нормализованных данных параллельных анализов.

Результаты, полученные для различных иллюстративных соединений, приведены ниже в таблице (+++ <100 нМ; ++ 100 - 500 нМ; + >500 нМ; ND: не определяли):

№ соединения	Диапазон эффективности
1-1	+++

<b>№ соединения</b>	<b>Диапазон эффективности</b>
1-2	ND
1-3	+++
1-4	+++
1-5	+++
1-6	+++
1-7	+++
1-8	+++
1-9	+++
1-10	+++
1-11	+++
1-12	+++
1-13	+++
2-1	+++
2-2	+++
2-3	+++
3-1	+++
4-1	+++
5-1	ND
6-1	+++
7-1	++
8-1	+++
8-2	+++
9-1	+++
9-2	+++
9-3	+++
10-1	+++
10-2	+++
11-1	+++
12-1	+++
12-2	+++
12-3	+++
12-4	+++
12-5	+++
12-6	+++
12-7	+++
12-8	+++
12-9	+++
12-10	+++
13-1	+++
13-2	+++
13-3	+++
14-1	+++
14-2	+++
14-3	+++

### **Пример ПЭТ-визуализации**

В следующем примере описана иллюстративная неограничивающая процедура, которую можно использовать при проведении исследований ПЭТ-визуализации у субъекта в клинических условиях. Субъект представлял собой субъекта, не получавшего лечение, или субъекта, предварительно получавшего лечение с применением немеченого соединения. Перед ПЭТ-визуализацией субъект мог подвергаться голоданию при разрешении употребления воды без ограничений. Для введения визуализирующего агента в контралатеральную локтевую вену вставляли двухдюймовый венозный катетер 20 G.

Субъекта-человека помещали в камеру для ПЭТ и вводили исследовательскую дозу визуализирующего агента через венозный катетер. Во время ПЭТ-сканирования через соответствующие промежутки времени брали образцы артериальной или венозной крови для анализа и количественного определения фракции неметаболизированного соединения в плазме. Изображения получали в течение до 120 минут. В течение десяти минут после инъекции радиофармацевтического индикатора и в конце сеанса визуализации брали образцы крови объемом 1 мл для определения концентрации в плазме любого немеченого соединения, представляющего собой визуализирующий агент (или другого соединения, применяемого для воздействия), которое могло быть введено до введения ПЭТ-индикатора.

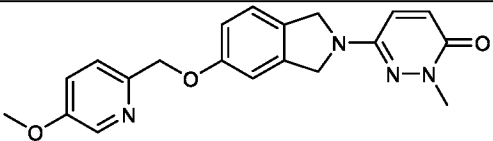
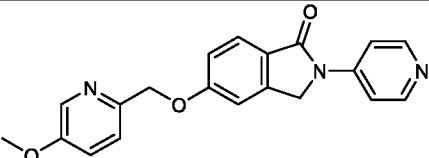
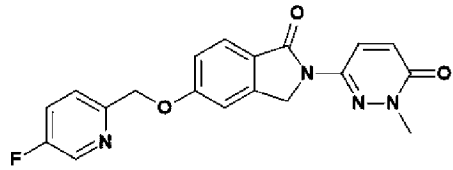
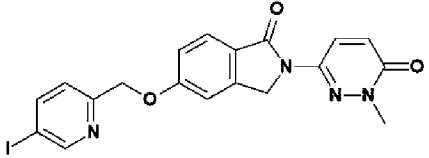
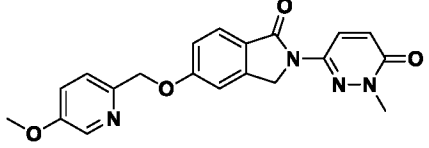
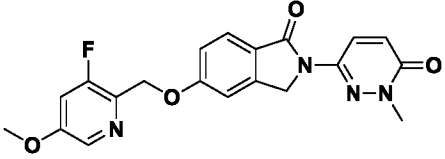
Томографические изображения получали путем реконструкции изображения. Например, для определения распределения визуализирующего агента на реконструированное изображение наносили исследуемые области (ROIs). Исследуемые области головного мозга могут включать, например, стриатум, мозжечок или базальные ядра. Поглощение визуализирующего агента с течением времени в указанных областях можно использовать для построения кривых зависимости активности от времени (ТАС).

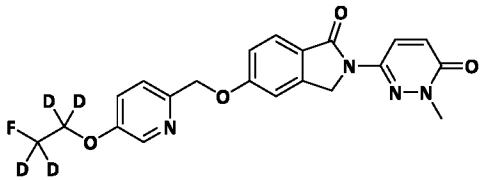
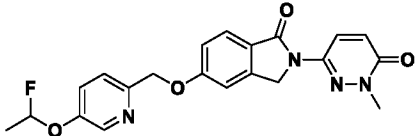
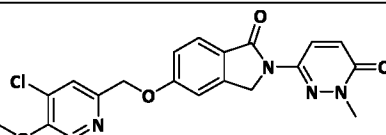
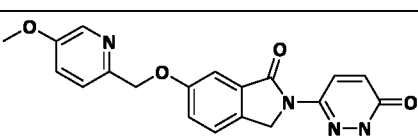
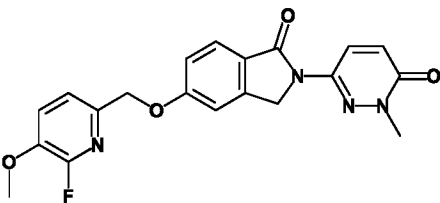
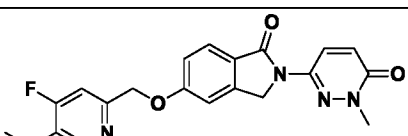
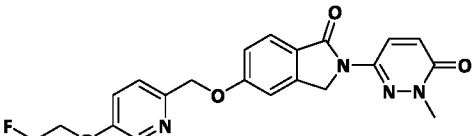
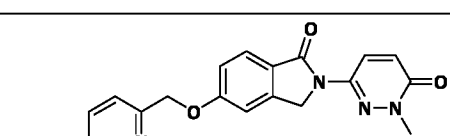
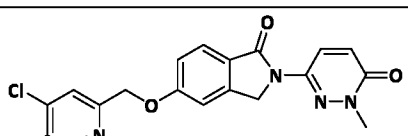
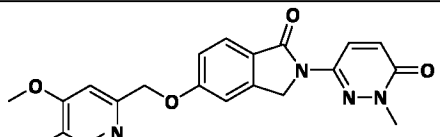
Данные можно выражать в виде радиоактивности в единицу времени на единицу объема (например, мКи/см<sup>3</sup>/мКи введенной дозы) или в виде радиоактивности на единицу объема. Данные ТАС можно обрабатывать различными способами, известными в данной области техники, с получением количественных параметров, примером которых является связывающий потенциал (BP). Дополнительное описание процедуры визуализации представлено, например, в Waxman A.D., et al., Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for FDG PET Brain Imaging, ver. 1.0, (February 8, 2009).

### **Несвязанная фракция в головном мозге**

Соединения исследовали на несвязанную фракцию в головном мозге (или свободную фракцию в головном мозге,  $f_{u,brain}$ ). Общепринятым стандартом в области ПЭТ-визуализации ЦНС является то, что соединения с низким содержанием несвязанной

фракции в головном мозге (<5%), вероятно, характеризуются высоким уровнем неспецифического связывания, что нежелательно с точки зрения обнаружения целевого связывания. В результате  $f_{u,brain}$  является важным свойством при разработке лигандов для ПЭТ для визуализации головного мозга [см. Zhang et al., Design and selection parameters to accelerate the discovery of novel central nervous system positron emission tomography (PET) ligands and their application in the development of a novel phosphodiesterase 2A PET ligand. *J Med Chem* **2013**, 56 (11), 4568-79; Liu et al., Imaging Mutant Huntingtin Aggregates: Development of a Potential PET Ligand. *J Med Chem* **2020**, 63 (15), 8608-8633].

	Соединение	Среднее содержание свободной фракции в головном мозге (%)
Сравнительное соединение 1		1,3
Сравнительное соединение 2 (пример 1-4)		3,0
1-1		12,0
1-3		1,2
1-6		9,8
1-7		11,9

1-8		10,1
1-10		3,8
1-11		1,6
1-12		9,0
1-13		7,0
1-14		12,0
2-1		14,3
2-2		12,7
2-3		2,7
3-1		9,7

6-1		11,3
8-1		7,4
8-2		9,0
9-1		6,7
9-3		5,2
10-1		14,3
10-2		9,5
11-1		3,2
12-1		7,1
12-2		5,3
12-3		5,4



12-4		9,8
12-5		37,0
12-6		50,0
12-7		67,8
12-8		65,0
12-10		16,4
13-1		6,6
13-2		6,5
13-3		6,2
14-1		15,5
14-2		0,7

14-3		17,1

### Определение $f_{u,brain}$ в головном мозге мыши путем равновесного диализа.

Диализные мембраны (12-14 кДа) (HTDialysis, Коннектикут) замачивали в фосфатном буфере (буферный раствор из 10 мМ фосфата калия и 0,8% хлорида натрия, pH 7,4 при 37 °C) в течение минимум 1 часа, одновременно добавляли этанол (конечная концентрация 20% об./об.) и продолжали замачивание мембран в течение 30 минут. Ткань головного мозга мыши разбавляли в фосфатном буфере в соотношении 1:4 (масс./об.) и гомогенизировали с применением Precellys 24 (Stretton Scientific, Великобритания) для достижения конечной 20% концентрации гомогената головного мозга.

Исследуемые соединения, полученные в виде исходных растворов ДМСО с концентрацией 0,5 мМ, разводили в гомогенате головного мозга для достижения конечной концентрации субстрата 5 мкМ (1% ДМСО) и приготавливали образец  $t=0$  путем отбора 50 мкл в 400 мкл гасящего раствора (ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиную кислоту и сульфизоксазол/толбутамид/имипрамин/лабеталол 200 нМ). Образцы сопоставляли по матрице при добавлении 50 мкл аналитического буфера. Между каждой приемной и донорной лункой собирали тефлоновые блоки HTDialysis (HTDialysis, Коннектикут) с предварительно пропитанной мембраной и закрепляли в нажимном планшете из нержавеющей стали (HTDialysis, Коннектикут). В нижнюю секцию (акцепторная сторона) вводили 120 мкл буфера, а в верхнюю секцию (донорная сторона) вводили 120 мкл соединения в гомогенате. Все исследуемые соединения и контрольные образцы исследовали в трех параллельных экспериментах. Герметично закрывали планшет НТ для диализа и инкубировали в течение 6 часов при 37 °C, встряхивая со скоростью 250 об/мин.

После инкубации 50 мкл образца удаляли из всех донорных и акцепторных лунок и переносили в планшет для гашения, содержащий 400 мкл гасящего раствора. Все образцы сопоставляли по матрице с 50 мкл альтернативной холостой матрицы. Аналитические образцы разбавляли водой в соотношении 1:1 с применением робототехнического устройства Янус (Janus Robot) и анализировали способом ЖХ-МС/МС.

Для определения процента несвязанной фракции (%  $f_u$ ) сравнивали площади пиков

донорных и акцепторных секций и записывали среднее значение трех параллельных измерений. Для расчета степени извлечения образца применяли эталонный образец T0 (%). Для обеспечения функциональности анализа контрольные соединения сравнивали с полученными ранее значениями и литературными значениями.

5 Когда среднее содержание свободной фракции соединения в головном мозге составляет менее 5%, нежелательное неизбирательное связывание увеличивает фоновый сигнал. Таким образом, специалистам в данной области техники понятно, что для адекватного обнаружения структур головного мозга, содержащих агрегированные белки, такие как mHTT, с помощью визуализирующего ПЭТ-индикатора желательно, чтобы  
10 среднее содержание свободной фракции в головном мозге составляло более 5%. Полученные данные показывают, что соединения, описанные в настоящем документе, имеют более высокое содержание свободной фракции в головном мозге, чем сравнительные соединения, при одновременном обеспечении хорошего связывания с видами белка mHTT. Таким образом, описанные в настоящем документе соединения обладают подходящими  
15 свойствами для применения *in vivo* в качестве визуализирующих агентов.

#### **Авторадиография *in situ* (ARG)**

Авторадиографию *in situ* (ARG) применяли для исследования фармакологических характеристик связывания меченого тритием соединения 1-6 (« $[^3\text{H}]$ -соединение 1-6») в посмертных образцах головного мозга 12-месячных мышей НОМ zQ175 в мышинной модели  
20 HD и посмертных образцах головного мозга человека, полученных от здоровых людей и носителей экспансии гена болезни Хантингтона (HDGEC); специфичность связывания изучали путем включения образцов от пациентов с болезнью Альцгеймера (AD), содержащих другие патологические агрегаты (например, бета-амилоид-содержащие бляшки и фосфор-тау-экспрессирующие сплетения). Эксперименты по связыванию при  
25 насыщении проводили в корональных срезах головного мозга; связывание  $[^3\text{H}]$ -соединения 1-6 количественно определяли с помощью денситометрического анализа, при этом специфическое связывание определяли в коре головного мозга (CTX). Для каждой исследуемой области (ROI) определяли аффинность ( $K_D$ ) и максимальное количество сайтов связывания ( $B_{\text{max}}$ ).

#### **30 Подготовка ткани и изготовление срезов**

В соответствующем возрасте мышей HD и WT различных линий умерщвляли путем цервикальной дислокации, после чего головной мозг, в том числе мозжечок, вырезали и промывали в охлажденном на льду ФСБ. Затем головной мозг промакивали на бумажных полотенцах и переносили в 6-луночный планшет, заполненный изопентаном, который

охлаждали до температуры от  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Замороженный мозг хранили при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до изготовления срезов.

Срезы изготавливали их нефиксированного и незалитого замороженного головного мозга с применением криостата при  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Таким образом, серийные срезы корональной  
5 ткани толщиной 20 мкм помещали на предметные стекла superfrost и высушивали при комнатной температуре в течение приблизительно 90 минут. Предметные стекла хранили при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения различных экспериментов, но не более 3 недель. Аналогичную  
10 процедуру осуществляли со свежеморожеными блоками посмертных образцов головного мозга человека (здоровые субъекты {CTRL}, болезнь Хантингтона {HD} и болезнь Альцгеймера {AD}).

### Процедура анализа

Соответствующее количество предметных стекол, содержащих соответствующие срезы тканей, акклиматизировали до комнатной температуры в течение 30 минут. Затем предметные стекла предварительно инкубировали путем погружения в 40 мл  
15 аналитического буфера в течение 20 минут при комнатной температуре. После такого этапа предварительной инкубации одно предметное стекло на животное инкубировали путем погружения в 30 мл 10 нМ, 3 нМ, 1 нМ, 0,3 нМ, 0,1 нМ, 0,03 нМ, 0,01 нМ или 0,003 нМ растворов [ $^3\text{H}$ ]-соединения 1-6, и одно предметное стекло инкубировали путем погружения в 30 мл 10 нМ, 3 нМ, 1 нМ, 0,3 нМ, 0,1 нМ, 0,03 нМ, 0,01 нМ или 0,003 нМ растворов [ $^3\text{H}$ ]-соединения 1-6 плюс 10 мкМ раствор немеченого соединения 1-6 в течение 60 минут при  
20 комнатной температуре, соответственно. Аналогичную процедуру проводили с меченым тритием сравнительным соединением 3 («сравнительное [ $^3\text{H}$ ]-соединение 3») и меченым тритием сравнительным соединением 4 («сравнительное [ $^3\text{H}$ ]-соединение 4»). Структуры указанных сравнительных соединений и соединения 1-6 показаны ниже.

25

Номер соединения	Структура
1-6	
Сравнительное соединение 3	
Сравнительное соединение 4	

После этого предметные стекла промывали три раза в течение 10 минут с помощью 200 мл охлажденного на льду отмывочного буфера при 4 °С и погружали на три секунды в охлажденную на льду дистиллированную воду для удаления буферных солей. Предметные  
5 стекла высушивали в течение трех часов при 30 °С и подвергали воздействию тритиевых люминесцентных экранов Fuji BAS-TR 2015 в течение 96 часов вместе с калиброванными стандартами трития ART 0123С и ART 0123В. Накопленную энергию излучения на экране сканировали с помощью люминесцентного устройства для визуализации Turphoon FLA 7000.

#### 10 **Анализ данных**

Анализ денситометрических данных проводили с применением программного обеспечения MCID Analysis 7.1 (Interfocus Imaging Ltd.). В каждом срезе головного мозга определяли исследуемые области (ROI) для STR (стриатума), СТХ (коры головного мозга) и НРС (гипокампуса) путем применения соответствующих инструментов выборки, при  
15 этом с помощью программного обеспечения рассчитывали показатели плотности на основе значений уровней серого для всех пикселей в пределах определенной ROI (число отсчетов молекулярной динамики на единицу площади, MDC/мм<sup>2</sup>). Денситометрическая калибровка связывала оптические плотности с известными концентрациями радиоактивности из откалиброванных стандартов трития (фмоль/мг ткани), при этом средние значения  
20 рассчитывали для каждой ROI отдельного мозга. Общее связывание (ТВ) и неспецифическое связывание (NSB) радиолиганда определяли количественно, при этом специфическое связывание (SB) получали путем вычитания NSB из ТВ (SB = ТВ – NSB) для каждого головного мозга и ROI, соответственно. Далее для каждой ROI и экспериментального условия рассчитывали среднее групповое значение ± стандартное  
25 отклонение (SD). Данные аппроксимировали к уравнению односайтового связывания, используя способ нелинейной регрессии в программном обеспечении GraphPad Prism.

#### **Связывание при насыщении: модель HD с применением мышей НОМ zQ175**

Как можно видеть на фиг. 1, [<sup>3</sup>H]-соединение 1-6 демонстрировало зависимое от концентрации специфическое связывание и низкую наномолярную аффинность к агрегатам  
30 mHTT, присутствующим в срезах головного мозга мышей НОМ zQ175; в коре головного мозга получали средние значения K<sub>D</sub>, составляющие 1,4 нМ. В коре головного мозга рассчитанное V<sub>max</sub> в качестве меры концентрации сайтов специфического связывания достигло 448,6 фмоль/мг ткани. Предполагается, что полученные результаты отражают количество и плотность агрегатов mHTT, экспрессируемых в данной области головного  
35 мозга.

Связывание со срезами головного мозга WT было незначительным и выше нижнего предела количественного определения (LLOQ, 0,5 фмоль/мг ткани) обнаруживалось только при двух самых высоких исследованных концентрациях, 3 нМ и 10 нМ. Не удалось создать кривые связывания и было невозможно определить ни значения  $K_D$ , ни значения  $V_{max}$ , что  
5 подтверждает специфическое связывание [ $^3H$ ]-соединения 1-6 с агрегатами mHTT, экспрессируемыми только в срезах головного мозга мышей НОМ zQ175 (12-месячного возраста).

На фиг. 1 также показано специфическое связывание и связывание при насыщении [ $^3H$ ]-соединения 1-6 в диапазоне концентраций радиолиганда, определяемых в коре  
10 головного мозга и сравниваемых со сравнительным [ $^3H$ ]-соединением 4 и сравнительным [ $^3H$ ]-соединением 3. Как показано ниже в таблице,  $V_{max}$  [ $^3H$ ]-соединения 1-6 (448 фмоль/мг) было значительно выше по сравнению со сравнительным [ $^3H$ ]-соединением 4 (149 фмоль/мг) и сравнительным [ $^3H$ ]-соединением 3 (169 фмоль/мг).

Исследуемое соединение	$K_D$ [нМ]	$V_{max}$ [фмоль/мг]
Соединение 1-6	1,4	448
Сравнительное соединение 4	0,6	149
Сравнительное соединение 3	3,0	169

15 Предполагается, что указанные данные свидетельствуют, что соединение 1-6 связывается с большим количеством и/или различными эпитопами mHTT, чем сравнительное соединение 4 и сравнительное соединение 3.

#### **Связывание: Срезы посмертных образцов головного мозга человека**

20 Далее исследование связывания *in situ* в ткани, полученной от мышинной модели HD, распространили на посмертную ткань головного мозга человека для получения информации об общей способности к трансляции такого связывающего агрегаты mHTT, и, в частности, с учетом специфичности патологии и видовой избирательности. [ $^3H$ ]-Соединение 1-6 продемонстрировало mHTT-специфическое связывание в посмертных  
25 образцах головного мозга человека с HD.

Как можно видеть на фиг. 2, [ $^3H$ ]-соединение 1-6 продемонстрировало низкое, но значительно большее связывание со срезами лобного отдела коры головного мозга от доноров с HD по сравнению с тканью CTRL ( $0,8 \pm 0,2$  фмоль/мг ткани для HD по сравнению с  $0,0 \pm 0,0$  для CTRL;  $p < 0,01$ , при сравнении HD с CTRL). [ $^3H$ ]-Соединение 1-6 показало  
30 отчетливое специфическое связывание на участках серого вещества при очень низком

связывании белого вещества ( $\leq 0,5$  фмоль/мг ткани). Такие данные соответствуют наблюдению, что агрегаты mHTT в основном находятся в кортикальных нейронах (серое вещество) и редко экспрессируются в белом веществе.

Затем было проведено дополнительное исследование для определения, проявляет ли  $[^3\text{H}]$ -соединение 1-6 различные связывающие свойства при различных формах заболевания. Для решения такой проблемы исследовали образец ткани при ювенильной форме HD (один случай) в дополнение к посмертным образцам головного мозга взрослых пациентов в начале HD. Ювенильная форма HD характеризуется ранним началом и гораздо более быстрым прогрессированием по сравнению с HD у взрослых.  $[^3\text{H}]$ -Соединение 1-6 показало максимальную плотность связывания с тканью головного мозга при ювенильной форме HD (открытый треугольник на фиг. 2 и фиг. 3), что указывает на то, что предложенное соединение распознает агрегаты mHTT при обеих формах заболевания и может распознавать дополнительные эпитопы, экспрессируемые в тканях головного мозга при ювенильной форме HD в сравнении с начальной формой HD у взрослых.

$[^3\text{H}]$ -Соединение 1-6 также продемонстрировало значительно более интенсивное связывание в тканях коры головного мозга пациентов с HD по сравнению со срезами головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера (AD) ( $0,1 \pm 0,0$  фмоль/мг ткани;  $p < 0,01$ , при сравнении HD с БА; статическая значимость не выявлена при сравнении CTRL с AD), как можно видеть на фиг. 2. Низкий уровень SB  $[^3\text{H}]$ -соединения 1-6 в коре головного мозга у пациентов с AD подтверждает селективность такого радиолиганда в отношении mHTT по сравнению с A $\beta$  и PHF-tau, оба из которых экспрессируются в указанных образцах AD (выявлено посредством иммуногистохимического исследования; данные не показаны).

Как можно видеть на фиг. 3, значимое специфическое связывание при HD было обнаружено при применении  $0,3$  нМ  $[^3\text{H}]$ -соединения 1-6, но связывание при HD не обнаруживалось при  $0,3$  нМ в случае сравнительного  $[^3\text{H}]$ -соединения 4 или сравнительного  $[^3\text{H}]$ -соединения 3, что свидетельствует о распознавании  $[^3\text{H}]$ -соединением 1-6 различных связывающих эпитопов и/или большей аффинности в отношении агрегатов mHTT, экспрессируемым в головном мозге пациентов с HD, по сравнению с радиолигандами, представляющими собой сравнительное  $[^3\text{H}]$ -соединение 4 или сравнительное  $[^3\text{H}]$ -соединение 3.

### **Выводы**

$[^3\text{H}]$ -Соединение 1-6 демонстрирует зависимое от концентрации специфическое связывание с корой головного мозга мышей НОМ zQ175 с HD. Связывание со срезами головного мозга WT является незначительным и выше нижнего предела количественного определения (LLOQ,  $0,5$  фмоль/мг ткани) обнаруживается только при двух самых высоких

концентрациях, 3 нМ и 10 нМ. [<sup>3</sup>H]-Соединение 1-6 связывается с агрегатами mHTT в головном мозге мышей с HD с низкой наномолярной аффинностью, демонстрируя значения  $K_D$  1,4 нМ, которые соответствуют данным по связыванию *in vitro*, полученным с применением рекомбинантного белка экзон1-Q46.

5 Кроме того, [<sup>3</sup>H]-соединение 1-6 селективно связывается со срезами головного мозга человека с HD при 0,3 нМ, концентрации радиолиганда, которая не позволяет выявлять связывание при HD в случае сравнительного [<sup>3</sup>H]-соединения 4 или сравнительного [<sup>3</sup>H]-соединения 3, что свидетельствует о распознавании нового эпитопа и/или более высоком аффинном связывании при применении соединения 1-6.

10 Наконец, [<sup>3</sup>H]-соединение 1-6 продемонстрировало селективность связывания со срезами головного мозга пациентов с HD при практически отсутствии связывания с контрольными срезами головного мозга здоровых субъектов или срезами головного мозга субъектов с болезнью Альцгеймера.

15 Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевают специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

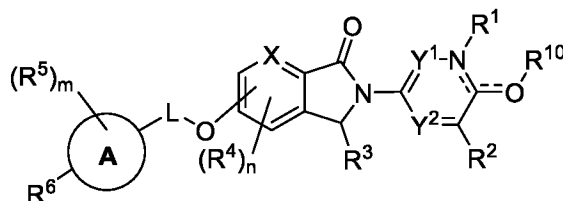
Варианты изобретения, описанные в настоящем документе в качестве иллюстраций, можно подходящим способом реализовать на практике при отсутствии любого элемента  
20 или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не указанных в настоящем документе. Таким образом, например, термины «содержащий», «в том числе», «включающий» и т.д. следует толковать расширительно и без ограничения. Кроме того, термины и выражения, применяемые в настоящем документе, использовали в качестве терминов описания, а не ограничения, и при применении таких терминов и выражений  
25 отсутствует намерение исключить какие-либо эквиваленты показанных или описанных признаков или их частей, однако следует понимать, что в пределах объема настоящего изобретения возможны различные модификации.

Все публикации, заявки на патент, патенты и другие источники, упомянутые в настоящем документе, явным образом в полном объеме включены посредством ссылки в  
30 той же степени, как если бы каждый из них был в отдельности включен посредством ссылки. В случае противоречия настоящее описание, в том числе определения, будет определяющим.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

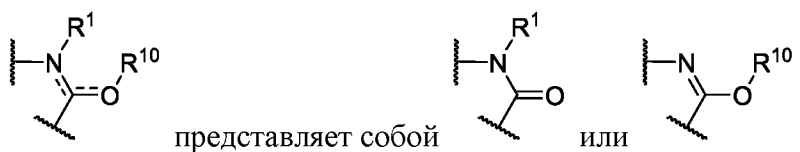
1. Соединение формулы I:



5

I

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



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

10  $R^{10}$ , при наличии, представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил;

кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил;

X представляет собой  $CR^{11}$  или N;

$R^{11}$  представляет собой водород, циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

15  $Y^1$  представляет собой  $CR^{12}$  или N;

$Y^2$  представляет собой  $CR^{13}$  или N;

каждый из  $R^{12}$  и  $R^{13}$  представляет собой водород, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

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

L представляет собой  $C_1-C_3$  алкилен, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 6 атомов фтора;

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

25 каждый  $R^4$  независимо представляет собой циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

каждый  $R^5$  независимо представляет собой циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

$R^6$  представляет собой водород, циано, гидроксид, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $-SO_2F$  или  $L^1-R^7$ ;

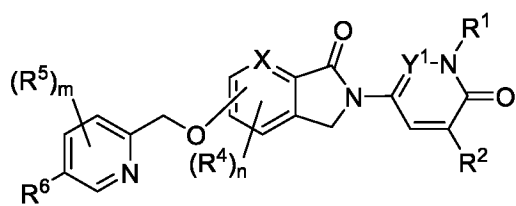
30  $L^1$  представляет собой  $-O-$ ,  $-SO_2-$  или  $-OSO_2-$ ;

$R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил, при этом  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил в  $R^7$  необязательно содержит в качестве заместителя  $-SO_2$ -арил,  $-OSO_2$ -арил, от 1 до 6 атомов дейтерия или их комбинацию, и при этом  $-SO_2$ -арил или  $-OSO_2$ -арил дополнительно необязательно содержит в качестве заместителя циано, гидроксигруппы, галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

m равен 0, 1, 2 или 3; и

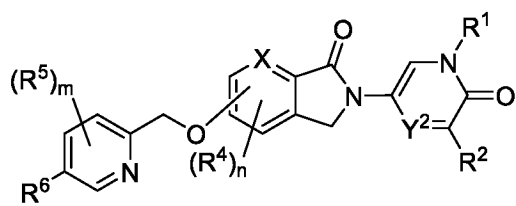
n равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 формулы II:



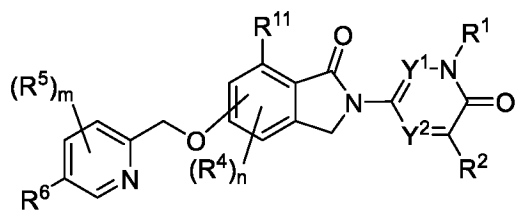
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

3. Соединение по п. 1 формулы III:



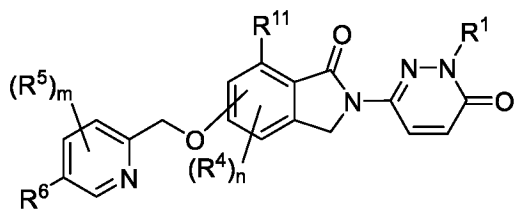
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

4. Соединение по п. 1 формулы IV:



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

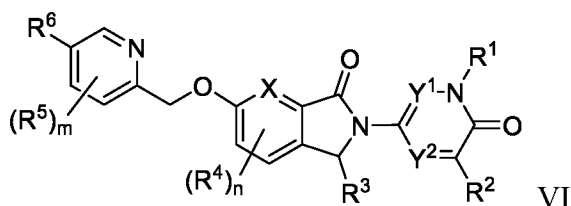
5. Соединение по п. 1 формулы V:



V

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

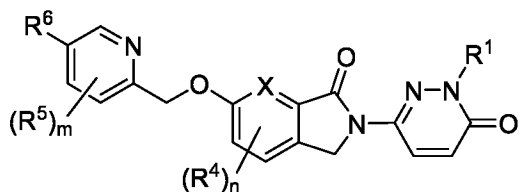
5 6. Соединение по п. 1 формулы VI:



VI

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

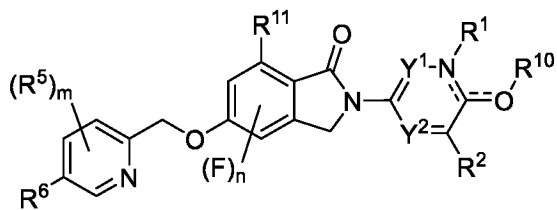
10 7. Соединение по п. 1 формулы VII:



VII

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

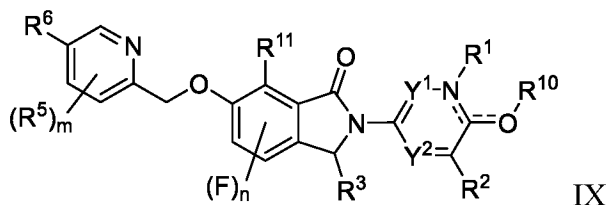
15 8. Соединение по п. 1 формулы VIII:



VIII

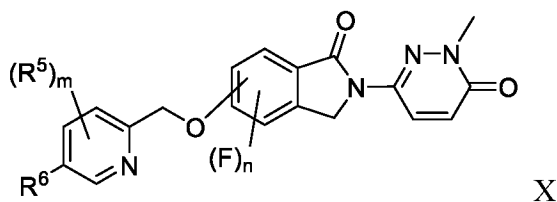
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

20 9. Соединение по п. 1 формулы IX:



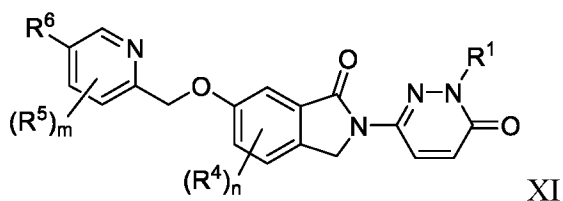
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

5 10. Соединение по п. 1 формулы X:



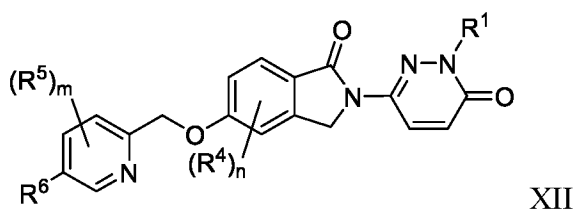
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

10 11. Соединение по п. 1 формулы XI:



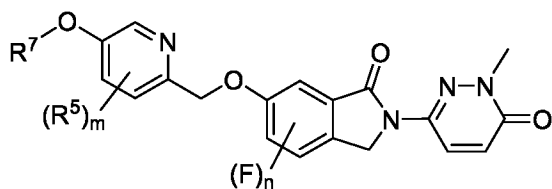
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

15 12. Соединение по п. 1 формулы XII:



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

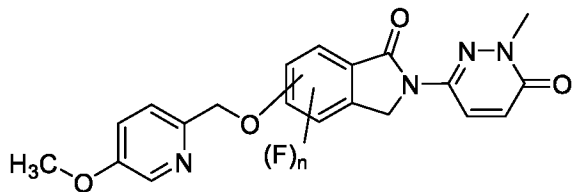
20 13. Соединение по п. 1 формулы XIII:



XIII

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

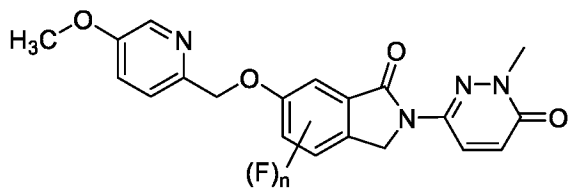
- 5 14. Соединение по п. 1 формулы XIV:



XIV

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

- 10 15. Соединение по п. 1 формулы XV:



XV

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

- 15 16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

- 20 18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R<sup>1</sup> представляет собой метил.

- 25 19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R<sup>2</sup> представляет собой водород.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^3$  представляет собой водород.
- 5 21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^4$  представляет собой галоген.
22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^4$  представляет собой фтор.
- 10 23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $n$  равен 1.
24. Соединение по любому из п.п. 1-22, в котором  $n$  равен 0.
- 15 25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^{11}$  представляет собой водород.
26. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $m$  равен 1.
- 20 27. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^5$  представляет собой галоген.
28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^5$  представляет собой фтор.
- 25 29. Соединение по любому из п.п. 1-25, в котором  $m$  равен 0.
30. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^6$  представляет собой  $L^1-R^7$  и  $L^1$  представляет собой -O-.
- 30 31. Соединение по п. 30, в котором  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкил.
32. Соединение по п. 30, в котором  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил, содержащий в качестве заместителя от 1 до 6 атомов дейтерия.

33. Соединение по любому из п.п. 1-29, в котором  $R^6$  представляет собой метокси.

34. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором X представляет собой N.

5

35. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором L представляет собой  $CH_2$ .

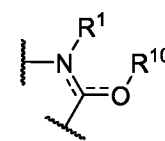
36. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $Y^1$  представляет собой N и  $Y^2$  представляет собой CH.

10

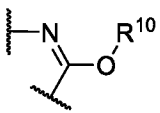
37. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором кольцо A представляет собой пиридинил.

38. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором кольцо A представляет собой пиридин-2-ил.

15



39. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором

представляет собой  и  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

20

40. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^{11}$  содержит атом фтора.

41. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором один  $R^4$  или один  $R^{11}$  представляет собой фтор.

25

42. Соединение, выбранное из соединений в таблице 1, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, отличающееся тем, что указанное соединение обязательно помечено радиоактивным изотопом.

30

43. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение помечено радиоактивным изотопом.

5 44. Соединение по п. 43, отличающееся тем, что указанное соединение содержит позитрон-излучающий радиоактивный изотоп, выбранный из  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{18}\text{F}$ .

10 45. Визуализирующий агент, содержащий соединение по п. 43 или п. 44 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

15 46. Способ обнаружения наличия или отсутствия у субъекта белка, склонного к агрегации, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по п. 43 или п. 44 или визуализирующего агента по п. 45 и получение изображения части тела или участка тела субъекта.

20 47. Способ по п. 46, в котором получение изображения части тела или участка тела субъекта включает получение изображения для обнаружения на указанном изображении наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации.

25 48. Способ по п. 47, в котором белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингтин (белок НТТ).

49. Способ по п. 48, в котором белок НТТ находится в базальных ядрах.

30 50. Способ по п.п. 47 или 48, в котором наличие или отсутствие белкового агрегата соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания.

51. Способ по п. 50, в котором нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии.

52. Способ по п. 51, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (HD).



53. Способ по любому из п.п. 46-52, в котором эффективное количество соединения или визуализирующего агента составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи.

54. Способ по п. 53, в котором эффективное количество соединения или визуализирующего агента составляет примерно 10 мКи.

55. Способ по любому из п.п. 46-54, в котором получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), ПЭТ-визуализацию в сочетании с визуализацией методом компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), ПЭТ-визуализацию в сочетании с визуализацией методом магнитно-резонансной томографии (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию.

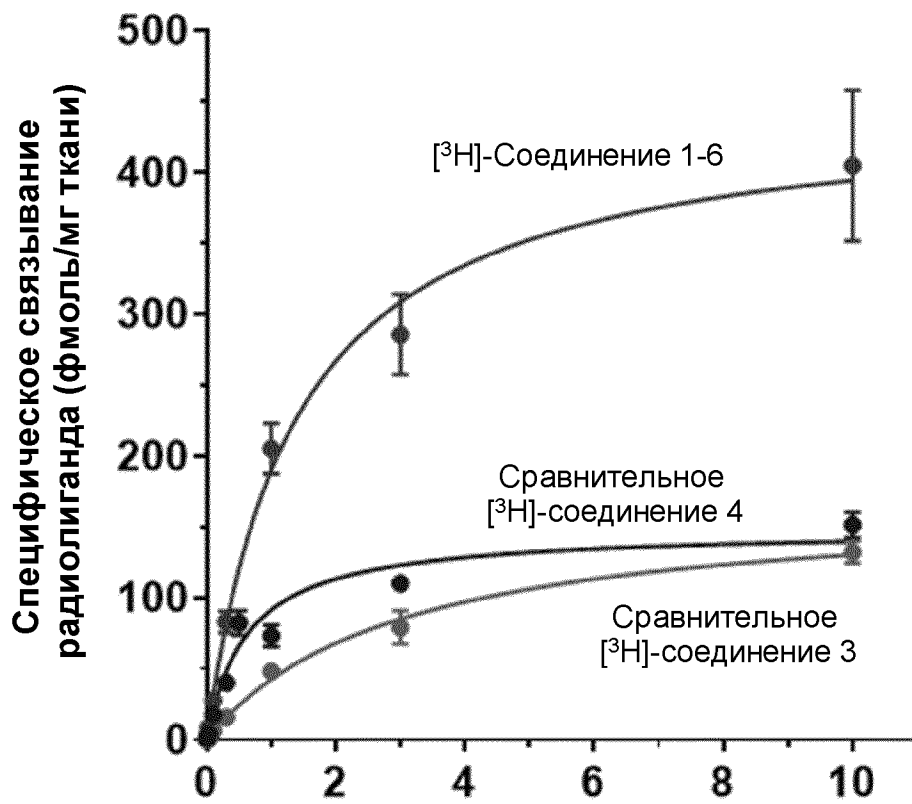
56. Способ по п. 55, в котором получение изображения включает ПЭТ-визуализацию.

57. Способ по п. 48 или п. 49, в котором белок НТТ присутствует в форме олигомеров или агрегатов, или их комбинации.

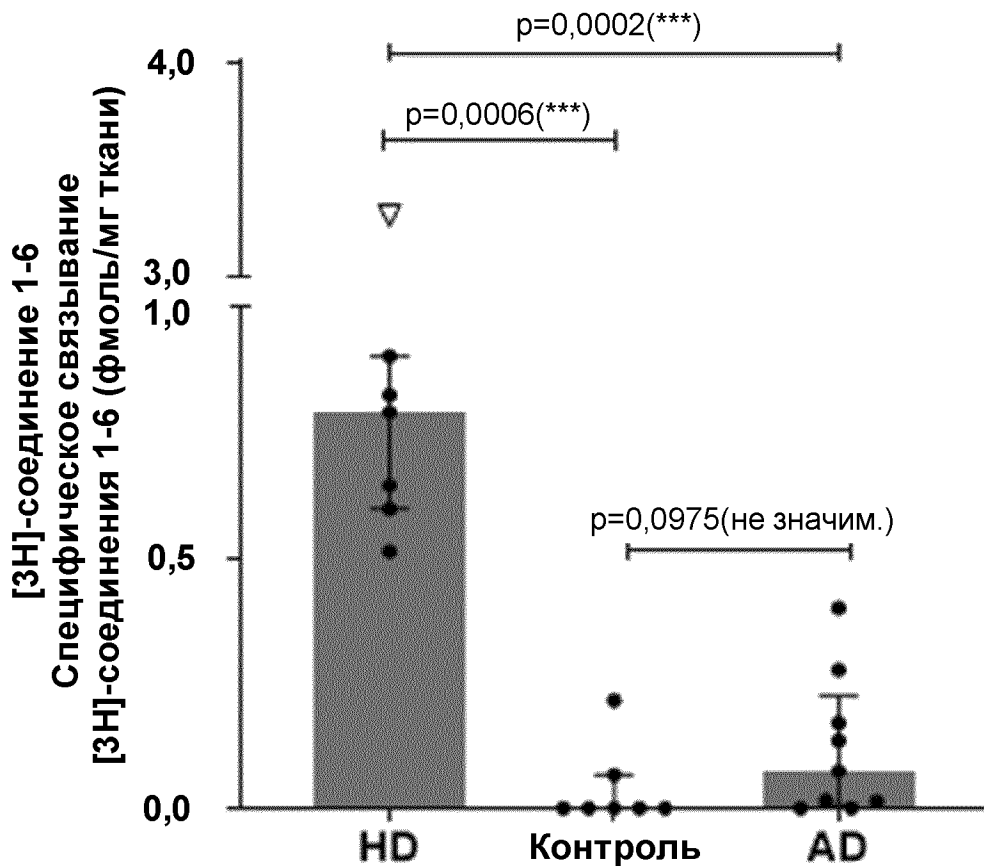
58. Способ по п. 48 или п. 49, в котором белок НТТ является мутантным.

59. Способ по любому из п.п. 46-58, в котором часть тела или участок тела представляет собой голову, спинной мозг, конечность, грудную клетку или брюшную полость.

60. Способ по любому из п.п. 46-58, в котором часть тела или участок тела представляет собой головной мозг.

**НОМ Q175 Cortex**

ФИГ. 1

0,3 нМ [<sup>3</sup>H]-соединение 1-6

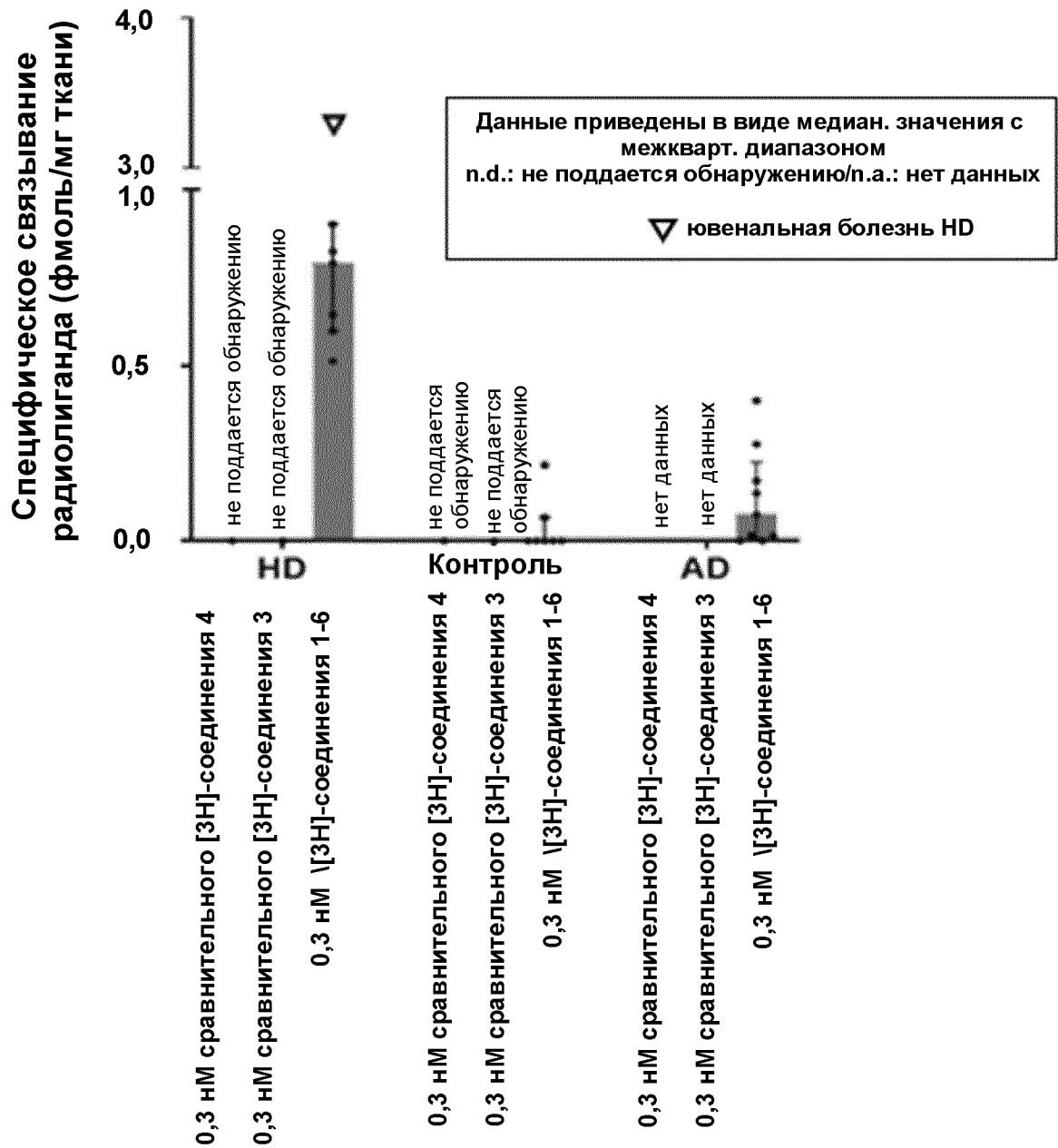
данные приведены в виде медианного значения с межквартильным диапазоном

Статистический анализ согласно Манн-Уитни, двусторонний

▽ ювенальная болезнь HD

ФИГ. 2

### Авторадиография ткани головного мозга человека при 0,3 нМ



ФИГ. 3