

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392764** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.04.02

(51) Int. Cl. *A61K 49/04* (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.26

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

(31) **63/180,608**

(32) **2021.04.27**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/026313**

(87) **WO 2022/232121 2022.11.03**

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

(72) Изобретатель:

**Лю Лунбинь, Домингес Селия, Бард
Джонатан, Кетарпал Винод, Джарвис
Эшли, Хейз Сара, Мангетте Джон Э.**
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

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

202392764
A1

202392764

A1

ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ХАНТИНГТИНА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США №
5 63/180608, поданной 27 апреля 2021 года, полное содержание которой полностью включено в
настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Появление методов молекулярной визуализации, таких как позитронно-эмиссионная
томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволило
проводить неинвазивные измерения молекулярных и клеточных механизмов во всем теле в
15 доклинических и клинических условиях. Такие измерения имеют широкое диагностическое значение,
и их использование для оценки ответа на лечение и для облегчения разработки лекарственных средств
быстро расширяется.

Молекулярные зонды, меченные позитронно-активными радионуклидами, и связанные с ними
методы визуализации ПЭТ находятся в стадии разработки для нацеливания, обнаружения,
20 визуализации и количественного определения различных внеклеточных и внутриклеточных молекул и
процессов, связанных с различными заболеваниями, особенно нейродегенеративными расстройствами,
при которых патология находится в головном мозге. Одним из таких заболеваний является болезнь
Хантингтона (HD). HD представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное
расстройство, которое характеризуется двигательными, когнитивными и психическими дефектами, а
25 также нейродегенерацией и атрофией головного мозга, начинающимися в стриатуме и коре головного
мозга и распространяющимися на другие подкорковые области мозга. HD обусловлена расширенным
тринуклеотидным повтором CAG в области экзона-1 гена хантингтина (*HTT*). Итоговая экспансия
полиглутаматного домена может вызывать неправильное сворачивание и конформационные
изменения в мутантном белке хантингтина (mHTT), что приводит к образованию белковых агрегатов.
30 Распространенность HD составляет 5-10 случаев на 100000 человек во всем мире, что делает ее
наиболее распространенным наследственным и моногенным нейродегенеративным расстройством.

Как и в случае других медицинских состояний, лечение HD в идеале должно начинаться при
появлении или до появления ранних признаков заболевания. Таким образом, весьма желательны
ранние индикаторы начала заболевания и надежные фармакодинамические биомаркеры
35 прогрессирования заболевания. Методы визуализации, такие как ПЭТ, могут обеспечивать такую
индикацию.

ПЭТ включает введение субъекту позитронно-активного радионуклидного индикатора с последующим обнаружением событий позитронной эмиссии (аннигиляции) в организме. Радионуклидный индикатор обычно состоит из нацеливающей молекулы, включающей в себя один или более типов позитронно-активных радионуклидов.

5 Подходящим радионуклидом для включения в ПЭТ-индикаторы является фтор-18, благодаря его длительному периоду полураспада (109,8 минуты), доступности реагентов с радиоактивной меткой и простоте внедрения атомов фтора. Однако некоторые фториды склонны к метаболическому расщеплению в биологических системах, что приводит к накоплению фтора-18 в костях вокруг головного мозга и мешает ПЭТ-визуализации окружающих тканей. Соответственно, существует
10 потребность в соединениях и визуализирующих агентах, содержащих фтор-18, которые являются достаточно стабильными *in vivo* во время процесса визуализации.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным для визуализации белка хантингтина. В некоторых вариантах реализации предложено соединение, описанное в настоящем
15 документе, например, соединение формулы I, формулы Ia, формулы Ib, формулы X или любой другой формулы, описанной в настоящем документе, при этом указанное соединение необязательно является меченным одним или более позитронно-активными изотопами. В настоящем изобретении выявлено, что в некоторых случаях атом фтора, такой как ^{18}F , может быть склонен к расщеплению *in vivo* под действием внешних условий и/или вследствие метаболизма. Таким образом, соединения, описанные в
20 настоящем документе, содержат стабилизирующую функциональную группу вблизи ^{18}F , что уменьшает или предотвращает такое расщепление. В конкретных вариантах реализации указанное соединение содержит дейтерированную фторалкильную или дейтерированную фторалкоксигруппу.

В некоторых вариантах реализации предложен визуализирующий агент, содержащий соединение формулы I, формулы Ia или формулы Ib или его изотопно обогащенный аналог,
25 фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров. В некоторых вариантах реализации соединение содержит один или более позитронно-активных изотопов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F . В конкретных вариантах реализации изобретения позитронно-активный изотоп представляет собой ^{18}F . В некоторых вариантах реализации соединение содержит дейтерий в таком положении, что атом фтора защищен от расщепления под действием
30 внешних условий или от метаболического расщепления *in vivo*.

Также предложены визуализирующие агенты, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, причем указанное соединение является меченым одним или более позитронно-активными радионуклидами. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение содержит один или более позитронно-активных радионуклидов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F . Такие композиции
35 пригодны в качестве индикаторов при ПЭТ визуализации.

Также предложен способ обнаружения наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или визуализирующего агента, содержащего соединение согласно настоящему изобретению, и получение изображения части тела или области тела индивидуума. Способ может
5 дополнительно включать обнаружение изменений в распределении или количестве такого белка, например, у отдельного субъекта с течением времени.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения для обнаружения наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, у индивидуума, при этом указанное применение включает введение индивидууму эффективного количества
10 соединения или визуализирующего агента согласно настоящему изобретению и получение изображения части тела или области тела индивидуума.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения согласно настоящему изобретению, при этом получение изображения части тела или области тела индивидуума включает обнаружение присутствия или отсутствия белка, склонного к
15 агрегации, на изображении. В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем 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, причем белок НТТ находится в базальных ядрах.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем присутствие или отсутствие агрегата белка соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания.

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

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем эффективное количество визуализирующего агента включает от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. В некоторых вариантах реализации предложено
30 соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем эффективное количество визуализирующего агента включает примерно 10 мКи.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем получение изображения включает
35 визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с

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

В некоторых вариантах реализации предложено соединение или визуализирующий агент для применения, описанного в настоящем документе, причем 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, причем белок НТТ является мутантным.

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг. 1 показано сравнение поглощения фтора-18 костью после введения соединения 1-1 и соединения 5-1.

На фиг. 2 представлены ПЭТ-изображения для соединения 1-1 и соединения 5-1 в течение трех различных периодов времени после введения мышам.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

Определения

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

Соединение, описанное в настоящем документе, относится к соединению или его аналогу с изотопной меткой, фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или смеси стереоизомеров любой из формул, описанных в настоящем документе, включая соединения формулы I, Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII или XIX, или к соединению, описанному где-либо в настоящем документе, включая примеры, или к соединению из таблицы 1, или к меченому изомеру такого соединения согласно настоящему изобретению, или к

визуализирующему агенту, или к фармацевтической композиции, содержащей такое соединение или меченое соединение.

Дефис («-»), стоящий не между двумя буквами или символами, использован для обозначения точки присоединения заместителя к исходной структуре. Например, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ присоединен к исходной структуре через атом углерода. Дефис в начале или в конце химической группы указан для удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более такими дефисами или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия, проведенная через связь в структуре, означает конкретную точку присоединения. При отсутствии химически или структурно обусловленной необходимости, порядок записи или наименования химической группы не означает или не подразумевает какое-либо конкретное направление или стереохимию.

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

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

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

Вместо терминов, предложенных в настоящем документе, могут быть использованы альтернативные химические названия, известные специалистам в данной области техники. Например,

двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т.д., также может быть упомянута как «алкиленовая» группа или «ариленовая» группа, соответственно. Кроме того, если специально не указано иное (например, с помощью дефиса), то в тех случаях, когда комбинации групп упомянуты в контексте настоящего изобретения как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая группа содержит атом, через который указанный фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

«Алкенил» относится к углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутаденил (включая 1,2-бутаденил и 1,3-бутаденил) и изопренил. Алкенильные группы также включают «фторалкенил», который относится к алкенильной группе, содержащей атом углерода, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора. «Первичный фторалкенил» представляет собой фторалкенил, содержащий насыщенный первичный атом углерода, замещенный атомом фтора.

«Алкинил» относится к углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие тройную связь и двойную связь. Алкинильные группы также включают «фторалкинил», который относится к алкинильной группе, содержащей атом углерода, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора. «Первичный фторалкинил» представляет собой фторалкинил, содержащий насыщенный первичный атом углерода, замещенный атомом фтора.

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

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

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

«Ацил» относится к группе -C(O)R^y, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть

необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

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

«Амино» относится к группе $-NR^yR^z$, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации «амино» относится к группе NH_2 .

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

«Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклическая) или несколько колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В данном контексте 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 никоим образом не включает или не перекрывается с гетероарилом, определение которого приведено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероциклил.

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

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

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

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е. циклические группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один sp^3 кольцевой атом углерода (т.е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В данном контексте 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-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Кроме того, термин «циклоалкил» включает любую неароматическую кольцевую систему, которая может содержать конденсированное арильное кольцо, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, «циклоалкил» также включает «спироциклоалкил», например, спиро[2.5]октанил, спиро[4.5]деканил или спиро[5.5]ундеканил. При наличии двух положений для замещения у атома углерода в исходной структуре, циклоалкил в качестве группы заместителя может включать спироциклоалкил. Циклоалкил может быть замещен по атому углерода, который является точкой присоединения к исходной структуре.

«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 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

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

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

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

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

«Галогеналкокси» относится к алкокси-группе, определение которой приведено выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода, вплоть до и включая все атомы водорода, заменены на галоген. Галогеналкокси-группы также включают «фторалкокси», который относится к алкокси-группе, замещенной по меньшей мере одним атомом фтора. «Первичный фторалкокси» представляет собой фторалкокси, содержащий первичный атом углерода, замещенный атомом фтора. «Дейтерированный галогеналкокси» относится к галогеналкокси-группе, замещенной по меньшей мере одним атомом дейтерия.

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

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода алкильной цепи (и все связанные с ними атомы водорода), каждый независимо, заменены одинаковыми или различными гетероатомными группами, при условии, что точка присоединения к остальной части молекулы находится у атома углерода. Термин «гетероалкил» включает неразветвленные или разветвленные насыщенные цепи, содержащие атомы углерода и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или различными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваясь ими, $-NR^y-$, $-C(O)NR^y-$, $-NR^yC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ и $-S(O)_2-$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$,

-CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂OCH₃ и т.д.), простые тиоэферы (например, -CH₂SCH₃, -CH(CH₃)SCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂SCH₂CH₂SCH₃ и т.д.), сульфоны (например, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂OCH₃ и т.д.) и аминоклилы (например, -CH₂NR^yCH₃, -CH(CH₃)NR^yCH₃, -CH₂CH₂NR^yCH₃, -CH₂CH₂NR^yCH₂CH₂NR^yCH₃ и т.д., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе). В данном контексте 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.

10 «Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо или несколько конденсированных колец, в которой один или более кольцевых гетероатомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более (например, от 1 до 3) N-оксидных (-O[•]) фрагментов. В данном контексте гетероарил содержит от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₁₋₂₀ гетероарил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₁₂ гетероарил) или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₈ гетероарил), и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых случаях гетероарил включает 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиनाзолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваясь ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиазоло[1,5-а]пиридинил и имидазо[1,5-а]пиридинил, где гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Любая ароматическая кольцевая система, содержащая одно или несколько конденсированных колец, содержащих по меньшей мере один кольцевой гетероатом, считается гетероарилом, независимо от присоединения к остальной части молекулы (например, через

любое из конденсированных колец). Гетероарил не включает или не пересекается с арилом, определение которого приведено выше.

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

«Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, причем атомы азота или серы являются необязательно окисленными с образованием N-оксида, сульфинила (-S(O)-) или сульфоксида (-S(O)₂-). Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильные 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, причем несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спироциклическими. Независимо от перечисленных групп заместителей, гетероциклил может содержать один или более (например, от 1 до 3) оксо-фрагментов (=O) или N-оксидных фрагментов (-O⁺), если не указано иное. Гетероциклил может быть связан через атом углерода или гетероатом, если это допустимо валентностью. Кроме того, термин «гетероциклил» включает любую кольцевую систему, содержащую неароматическое кольцо, или кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один гетероатом, при этом указанное кольцо может быть конденсировано 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 данном контексте гетероциклил может содержать от 3 до 14 кольцевых атомов, от 3 до 10 кольцевых атомов, от 3 до 6 кольцевых атомов или от 5 до 6 кольцевых атомов и/или от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₁₂ гетероциклил), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₁₀ гетероциклил), от 2 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₈ гетероциклил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₁₂ гетероциклил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₈ гетероциклил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₆ гетероциклил); и содержать от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом. Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, 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, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т.е. тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил,

тиаморфолинил, 1-оксотиаморфолинил и 1,1-диоксотиаморфолинил. Термин «гетероцикллил» также включает «спиро-гетероцикллил». Примеры спирогетероцикллильных колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. При наличии двух положений для замещения у атома углерода в исходной структуре, гетероцикллил в качестве группы заместителя может включать спирогетероцикллил. Примеры мостиковых гетероцикллильных колец включают, но не ограничиваясь ими, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил. Примеры конденсированных гетероцикллильных колец включают, но не ограничиваясь ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, при этом гетероцикллил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. «Оксо-гетероцикллильная» группа представляет собой гетероцикллил, содержащий по меньшей мере один оксо-заместитель (например, 1 или 1-2 оксо-заместителя), независимо от того, допустимы ли или не допустимы дополнительные заместители (т.е. незамещенный оксо-гетероцикллил содержит оксо-группы и не содержит другие заместители). В некоторых вариантах реализации оксо-гетероцикллил включает циклический амидный фрагмент.

«Гетероцикллилалкил» относится к группе «гетероцикллил-алкил-».

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

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

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

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

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное далее событие или обстоятельство не обязательно должно иметь место, и что описание включает случаи, когда указанное

событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда их нет. Кроме того, термин «необязательно замещенная» относится к группе, которая является незамещенной или замещенной.

Термин «замещенный» в контексте настоящего изобретения относится к группе, в которой любой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены неводородной группой, такой как, но не ограничиваясь ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, ацил, амидо, 5 амино, амидино, арил, арилалкил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный сложный эфир, циано, циклоалкил, циклоалкилалкил, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, $-\text{NHNH}_2$, $=\text{NNH}_2$, имино, имидо, гидрокси, оксо, оксим, нитро, сульфонил, сульфинил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, 10 тиоцианат, $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, сульфонамидо, тиол, тиоксо, N-оксид или $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$, где каждый R^y независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации «замещенная» относится к группе, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода независимо заменены на дейтерий, галоген, 15 циано, гидроксил, имино, нитро, азидо, оксо, тиоксо, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, тиоалкил, галогеналкокси, циклоалкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^h$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^g$, $-\text{OS}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{OR}^g$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $=\text{NSO}_2\text{R}^g$, $=\text{NOR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SF}_5$ или $-\text{SCF}_3$. В некоторых вариантах реализации «замещенная» также означает группу, в 20 которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$ или $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$. В представленном выше описании R^g и R^h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиоалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил, или R^g и R^h вместе с атомами, к 25 которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо-группой, галогеном или алкилом, где алкил необязательно замещен оксо-группой, галогеном, аминогруппой, гидроксилем или алкокси-группой.

Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, возникающие при определении 30 заместителей с добавлением дополнительных заместителей до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т.д.), не предусмотрены в качестве следствия вышеописанных определений. Если не указано иное, то максимальное количество последовательных замещений в соединениях, описанных в настоящем документе, равно трем. 35 Например, последовательные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены до ((замещенный арил)замещенный арил)замещенного арила.

Аналогично, представленные выше определения не предназначены для включения соединений, имеющих химически невозможные или неразделимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, содержащие три последовательных кольцевых атома кислорода). Такие недопустимые способы замещения хорошо известны опытным
5 специалистам. При использовании для модификации химической группы, термин «замещенная» может описывать другие химические группы, определение которых приведено в настоящем документе.

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

10 Любое соединение или структура, представленные в настоящем документе, предназначены также для обозначения форм без метки и «изотопно обогащенных аналогов» указанных соединений. Изотопно обогащенные формы соединений также могут быть упомянуты как «меченые». Изотопно обогащенные аналоги имеют структуры, изображенные в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов обогащены изотопом, имеющим выбранную атомную массу или массовое
15 число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Обычно изотопно обогащенный аналог включает соединения, имеющие любую степень изотопного обогащения выше природной распространенности изотопа (например, на поверхности Земли). В
20 настоящее изобретение включены различные соединения, меченные изотопами, например, соединения, в которые внедрены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{18}F , ^{11}C и ^{14}C . Соединения, имеющие метку ^{18}F , ^3H или ^{11}C , могут быть применимы для метаболических исследований, исследований кинетики реакций, технологий обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ),
25 включая анализы распределения лекарственного соединения или субстрата в тканях, или для лучевой терапии пациентов.

Также предложены «дейтерированные аналоги» соединений, описанных в настоящем документе, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий, например, атом водорода у атома углерода. Такие соединения синтезируют, например, путем проведения реакции, такой как
30 предложенная в настоящем документе или известная в данной области техники, и с использованием исходных материалов или реагентов, в которых один или более атомов водорода заменены на атомы дейтерия.

Соединения с изотопной меткой согласно настоящему изобретению и их пролекарства обычно могут быть получены способами, описанными на схемах или в примерах и способах получения,
35 приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с

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

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

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

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

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, соли присоединения кислот, полученные в результате взаимодействия соединения с основной функциональной группой с кислотой, и соли присоединения оснований, полученные в результате взаимодействия соединения с кислотной функциональной группой с основанием. Если соединение получено в форме соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено подщелачиванием раствора кислой соли. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание (например, амин), то аддитивная соль может быть получена посредством растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки полученного раствора кислотой. Специалистам в данной области известны различные методики синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей. Фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены из неорганических и органических кислот. Подходящие неорганические кислоты включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Подходящие органические кислоты включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную

кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфовую кислоту, этансульфовую кислоту, п-толуолсульфовую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогично, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, лишь в качестве примера, соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкил})_2$), третичные амины (т.е. $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е. $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или триариламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$), циклические амины (например, пиперидин, пиперазин, 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан), ароматические амины (например, пиридин, хиолин) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, лишь 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 форме таутомеров. Например, если соединение изображено как содержащее амид, то указанное соединение может существовать в форме имидокислотного таутомера, а если соединение изображено как содержащее кетон, то указанное соединение также может существовать в форме енольного таутомера. Независимо от того, какой таутомер изображен, и независимо от природы равновесия между таутомерами, предложенные соединения, как понятно специалистам в данной области техники, включают оба таутомера. Таким образом, например, амидсодержащие соединения следует понимать как включающие их таутомеры в форме имидокислоты, а соединения, содержащие имидокислоту, следует понимать как включающие их амидные таутомеры.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать асимметричный центр и, следовательно, могут образовывать энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть описаны в терминах абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-, или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)-, или (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных

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

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

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

«Пролекарство» представляет собой молекулу, которая высвобождает предположительно активное исходное лекарственное соединение, соответствующее соединению, описанному в настоящем документе, *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему субъекту. Пролекарство может представлять собой форму соединения, описанного в настоящем документе, модифицированную таким образом, что указанные модификации могут расщепляться *in vivo*, высвобождая исходное соединение. Пролекарства могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе, таким образом, чтобы такие модификации расщеплялись либо в результате обычной обработки, либо *in vivo* до исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в настоящем документе, в которых гидроксильная, аминная, карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, описанном в настоящем документе, связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, аминной или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные), амиды, гуанидины, карбаматы (например, *N,N*-диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп в соединениях, описанных в настоящем документе, и т.п. Получение, выбор и применение пролекарств рассмотрено в публикациях T. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", том 14 серии симпозиумов A.C.S.; "Design of Prodrugs" под ред. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; и "Bioreversible Carriers in Drug Design" под ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Способы, описанные в настоящем документе, можно использовать в клеточных популяциях *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает в организме живого индивидуума, например, в организме животного

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

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

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

Термин «активный агент» использован для обозначения соединения, которое обладает биологической активностью для лечения, облегчения или предотвращения заболевания или
25 патологического состояния. В некоторых вариантах реализации «активный агент» представляет собой соединение или его аналог с изотопной меткой, фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров, имеющие фармацевтическую применимость. Например, активный агент может представлять собой терапевтическое средство против нейродегенерации.

30 Термин «эффективное количество» означает такое количество, например, соединения, описанного в настоящем документе, которого достаточно для достижения требуемого ответа у индивидуума или пациента. В контексте применения визуализирующего агента эффективное количество может представлять собой количество, необходимое для получения изображения, имеющего диагностическую или терапевтическую применимость. Термин «терапевтически
35 эффективное количество» означает количество, которое при введении человеку или пациенту, не являющемуся человеком, является эффективным для обеспечения терапевтического эффекта, такого

как облегчение симптомов, замедление прогрессирования заболевания или предотвращение заболевания, например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптомов заболевания, описанного в настоящем документе. (Терапевтически) эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и
5 заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, массы и возраста субъекта, тяжести заболевания или патологического состояния и способа введения, что может быть без труда определено специалистом в данной области техники.

Термин «белок хантингтин» или «белок НТТ» в контексте настоящего изобретения относится к белку, кодируемому геном хантингтина человека (геном НТТ), расположенным на коротком (p) плече
10 4 хромосомы в положении 16.3. Более конкретно, ген IT₁₅, кодирующий белок НТТ, расположен с 3076407 пары оснований по 3245686 пары оснований на 4 хромосоме.

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

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

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

Термин «позитронно-активный радионуклид» или «позитронно-активный изотоп» в данном контексте относится к изотопу, который проявляет определенный тип радиоактивного распада,
30 упоминаемого как β⁺ распад, при котором протон, расположенный в ядре радионуклида, превращается в нейтрон, высвобождая позитрон и электронное нейтрино (ν_e). Некоторые примеры позитронно-активных изотопов включают ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C, ¹⁸F, ⁷⁶Bг и ¹²⁴I.

Термин «меченое» в контексте настоящего изобретения относится к соединению, которое связано с одним или более позитронно-активными изотопами в количестве, превышающем природную
35 распространенность. Например, меченое соединение согласно настоящему изобретению может

содержать один или более позитронно-активных радионуклидов, при этом какой-либо атом в указанной молекуле (включая атом в указанном заместителе) присутствует в качестве позитронно-активного изотопа.

Термин «томография» в данном контексте относится к процессу визуализации по сегментам.

5 Изображения можно рассматривать по отдельности, в виде серий двухмерных сегментов или все вместе в виде трехмерного изображения, построенного с помощью компьютера.

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

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

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

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

20 c) облегчение заболевания, то есть инициацию регресса клинических симптомов (например, облегчение болезненного состояния, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или патологического состояния, усиление эффекта другого лекарственного средства, отсрочку прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни).

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

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

35 В некоторых вариантах реализации субъектом или пациентом является млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъектом или пациентом является человек.

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

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

10 Термин «метаболически защищенный атом фтора» означает соединение, содержащее атом фтора, которое содержит смежную функциональную группу, которая уменьшает расщепление с образованием дифторированного изомера. Метаболически защищенный атом фтора может включать один или более атомов дейтерия, смежных (например, геминальных или вицинальных) с указанным атомом фтора. Также предусмотрено сквозное (например, стерическое) блокирование. Соединение, содержащее метаболически защищенный атом фтора, может содержать первичный фторалкил или первичную фторалкоксигруппу, которая содержит защитную функциональную группу, смежную с первичным фторидом. Такие соединения могут быть получены способами, описанными в настоящем документе и известными в данной области техники.

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

Перечень сокращений и обозначений

δ	Химический сдвиг
----------	------------------

Ac	Ацетат
прибл.	Приблизительно
BP	Потенциал связывания
ш	Широкий
CMBP	Цианометилтрибутилфосфоран
δ	Дейтерированный
д	Дублет
дд	Дублет дублетов
ДХМ	Дихлорметан
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ИСП	Испарительное светорассеяние
ИЭР	Электрораспылительная ионизация
Et	Этил
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
FCC	Колоночная флэш-хроматография
ч	Час(ы)
НАТУ	Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида
NOBt	1-Гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IC ₅₀	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
<i>J</i>	Константа связывания
K _{асс}	Константа ассоциации

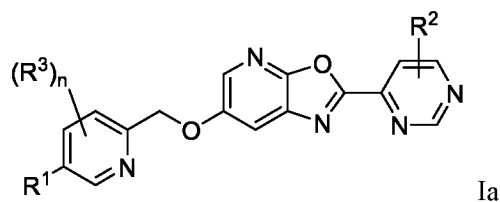
$K_{\text{дисс}}$	Константа диссоциации
ЖХМС	Жидкостная хроматомасс-спектрометрия
м	Мультиплет
М	Молярность
МБк	Мегабеккерели
Ме	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
МГц	Мегагерц
мин	Минута(ы)
ЖХСД	Жидкостная хроматография среднего давления
МТБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
m/z	Отношение массы к заряду
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
<i>n</i>	Пара
PBS	Фосфатно-солевой буферный раствор
PDA	Фотодиодная матрица
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Ph	Фенил
м.д.	Часть(и) на миллион
преп.	Препаративный
к	Квартет
RBA	Анализ связывания радиолиганда
ROI	Области интереса
комн. т-ра	Комнатная температура

с	Синглет
SCX	Диоксид кремния, функционализированный пропилсульфоновой кислотой (не эндкепированный)
т	Триплет
TAC	Кривая зависимости активности от времени
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
Tr	Время удерживания
Tris	Трис(гидроксиметил)аминометан
СВЭЖХ	Сверхэффективная жидкостная хроматография
УФ	Ультрафиолет
об./об.	Объем на объем
WT	Дикий тип

Соединения

Настоящее изобретение относится к соединениям, применимым для визуализации белка, склонного к агрегации, например, белка хантингтина. Соединение может содержать метаболически защищенный атом фтора.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы Ia:



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

10 R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, -O-алкилен-O-SO₂-R⁵ или -O-дейтерированный алкилен-O-SO₂-R⁵;

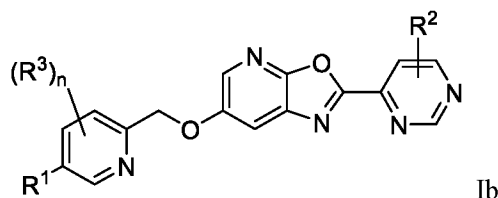
R⁵ представляет собой арил, необязательно замещенный алкилом;

R^2 отсутствует, представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, дейтерированный C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси или дейтерированный C_{1-6} галогеналкокси;

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

n равен 0, 1 или 2.

5 В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы Ib:



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

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил, дейтерированный C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, дейтерированный C_{1-6} галогеналкокси, -O-алкилен-O-SO₂-R⁵ или -O-дейтерированный алкилен-O-SO₂-R⁵;

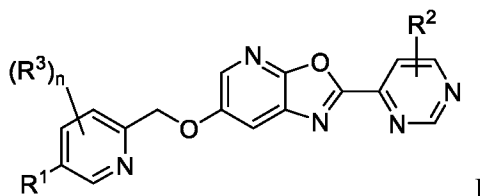
R^5 представляет собой арил, необязательно замещенный алкилом;

R^2 отсутствует, представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, дейтерированный C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или дейтерированный C_{1-6} галогеналкокси;

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

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I:



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

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил, дейтерированный C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, дейтерированный C_{1-6} галогеналкокси или -O-алкилен-O-SO₂-R⁵;

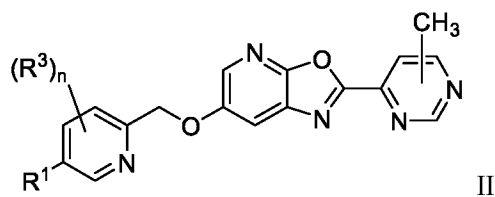
R^5 представляет собой арил, необязательно замещенный алкилом;

25 R^2 отсутствует, представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, дейтерированный C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или дейтерированный C_{1-6} галогеналкокси;

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

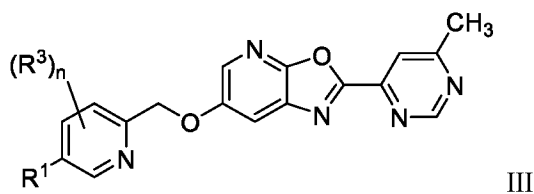
n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, формулы Ia или формулы Ib представляет собой соединение формулы II:



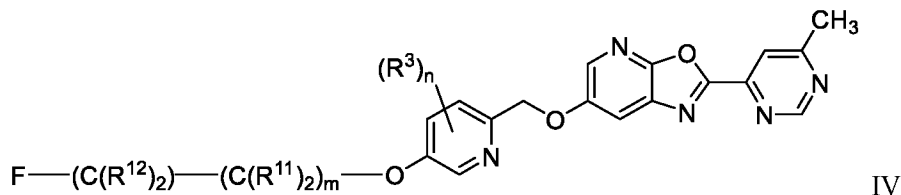
5 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, формулы Ia или формулы Ib представляет собой соединение формулы III:



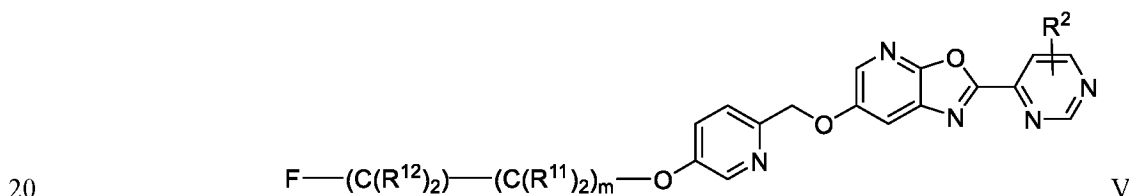
10 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, формулы Ia или формулы Ib представляет собой соединение формулы IV:



15 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где m равен 0, 1 или 2, каждый R¹¹ и каждый R¹² независимо выбран из водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий.

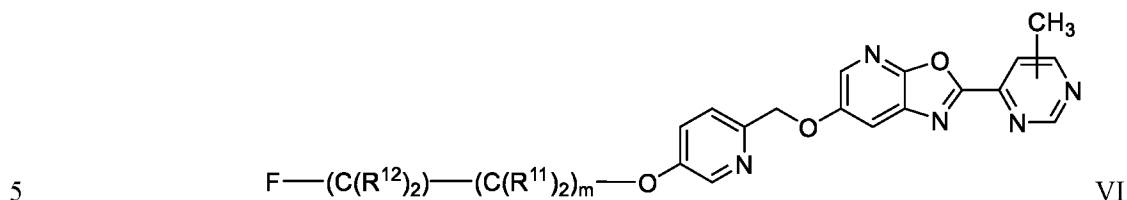
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, формулы Ia или формулы Ib представляет собой соединение формулы V:



20 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где m равен 0, 1 или 2, каждый R¹¹ и каждый R¹²

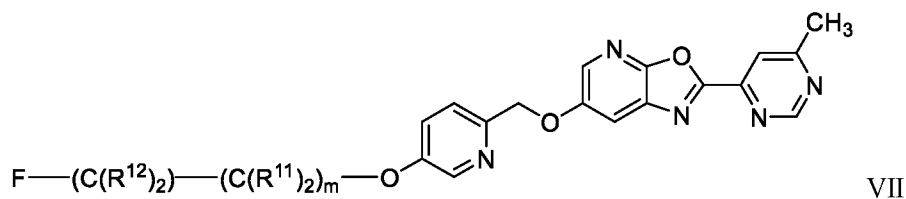
независимо выбран из водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I, формулы Ia или формулы Ib представляет собой соединение формулы VI:



или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где m равен 0, 1 или 2, каждый R¹¹ и каждый R¹² независимо выбран из водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий.

10 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I, формулы Ia или формулы Ib представляет собой соединение формулы VII:



или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров; где m равен 0, 1 или 2, каждый R¹¹ и каждый R¹² независимо выбран из водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах реализации соединение содержит метаболически защищенный атом фтора. Соединение, имеющее метаболически защищенный атом фтора, может содержать первичный фтор с одним-четырьмя геминальными и/или вицинальными атомами дейтерия. Соединение, содержащее метаболически защищенный атом фтора, может содержать дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил или дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси. Метаболически защищенный атом фтора может представлять собой дейтерированную фторсодержащую группу, выбранную из фторалкила, фторалкенила и фторалкинильной группы. Соединение может содержать группу заместителя, имеющую структуру

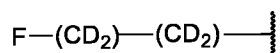


где m равен 0, 1 или 2, каждый R¹¹ и каждый R¹² независимо выбран из водорода, дейтерия и C₁₋₃ алкила, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий, и волнистая линия указывает точку присоединения к исходной структуре, например, структуре, имеющей любую

формулу, предложенную в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации каждый R¹¹ и каждый R¹² представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах реализации соединение, содержащее метаболически защищенный фтор, содержит группу заместителя, имеющую структуру

5



где волнистая линия указывает точку присоединения к исходной структуре. Связь на волнистой линии может быть присоединена с помощью связывающей функциональной группы, например, с помощью атома кислорода с образованием простого эфира.

10 В некоторых вариантах реализации соединение содержит по меньшей мере один фтор. В некоторых вариантах реализации соединение содержит один фтор. В некоторых вариантах реализации R¹ содержит атом фтора.

В некоторых вариантах реализации один из R¹ или R² содержит дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси или фрагмент $\text{F}-(\text{C}(\text{R}^{12})_2)-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m-\text{---}$, где m равен 0, 1 или 2, каждый R¹¹ и каждый R¹² независимо выбран из водорода, дейтерия и C₁₋₃ алкила, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий, и при этом волнистая линия указывает точку присоединения к исходной структуре.

20 В некоторых вариантах реализации один из R¹ или R² представляет собой $\text{F}-(\text{C}(\text{R}^{12})_2)-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m-\text{O}-$, где m равен 0, 1 или 2, каждый R¹¹ и каждый R¹² независимо выбран из водорода, дейтерия и C₁₋₃ алкила, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах реализации каждый R¹¹ и каждый R¹² представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил или дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси.

25 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой C₁₋₆ фторалкокси.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой -O-CD₂-CD₂-F.

30 В некоторых вариантах реализации каждый R¹¹ и каждый R¹² независимо выбран из галогена, водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий или галоген. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R¹¹ и по меньшей мере один R¹² представляют собой галоген. В некоторых вариантах реализации каждый R¹¹ и каждый R¹² представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкокси.

В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах реализации n равен 0.

В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, формулы Ia или формулы Ib является меченым одним или более позитронно-активными изотопами.

В некоторых вариантах реализации соединения содержит один или более позитронно-активных изотопов, выбранных из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .

5 В некоторых вариантах реализации предложен визуализирующий агент, содержащий соединение формулы I, формулы Ia или формулы Ib 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 обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

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

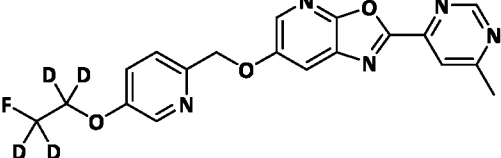
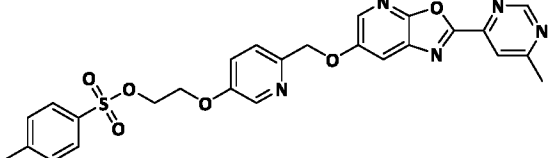
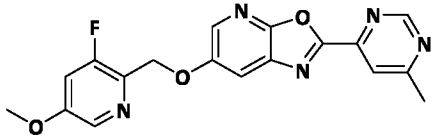
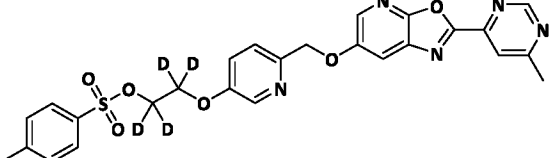
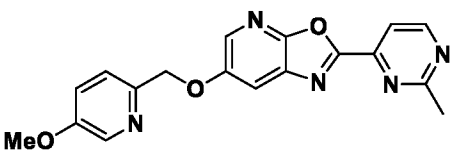
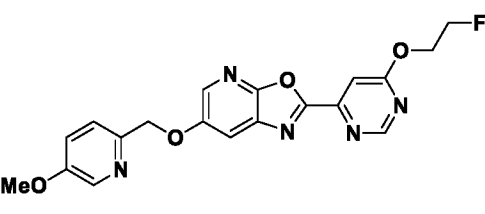
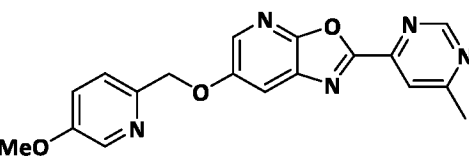
В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров и фармацевтически приемлемое вспомогательное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

20 Позитронно-активные изотопы неметаллов могут быть ковалентно связаны с соединениями, описанными в настоящем документе, по реакции, известной из уровня техники. Если позитронно-активный изотоп представляет собой металл, излучающий позитроны, то следует понимать, что для введения метки может потребоваться использование хелатообразующего агента. Такие хелатообразующие агенты известны из уровня техники.

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

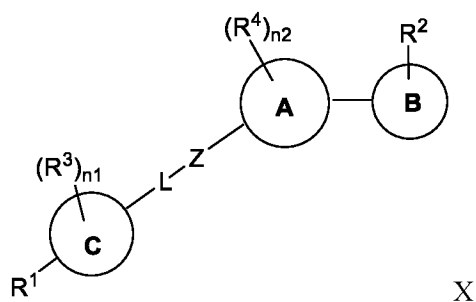
Также предложено соединение, выбранное из таблицы 1, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров:

Таблица 1

Пример	Структура
1-1	
1-2	
1-3	
1-4	
2-1	
3-1	
4-1	

Пример	Структура
5-1	
5-2	
5-3	

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы X:



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

Кольцо А представляет собой 9-членный бициклический гетероарил;

Кольцо В представляет собой 6-членный гетероцикл, 6-членный оксогетероциклит или 6-членный гетероарил;

10 Кольцо С представляет собой 6-членный гетероарил;

Z представляет собой O, S, NH или N(C₁₋₃алкил);

L представляет собой CH₂, CH(C₁₋₃ алкил), C(C₁₋₃ алкил)₂ или C(O);

R¹ представляет собой циано, галоген, гидроксид, нитро, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₈ циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, амино, алкиламино, диалкиламино или -O-алкилен-O-SO₂-R⁵;

R⁵ представляет собой арил, необязательно замещенный алкилом;

R² отсутствует, представляет собой циано, галоген, гидроксид, нитро, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₈ циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, амино, алкиламино или диалкиламино;

R³ представляет собой циано, галоген, гидроксид, нитро, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₈ циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, амино, алкиламино или диалкиламино;

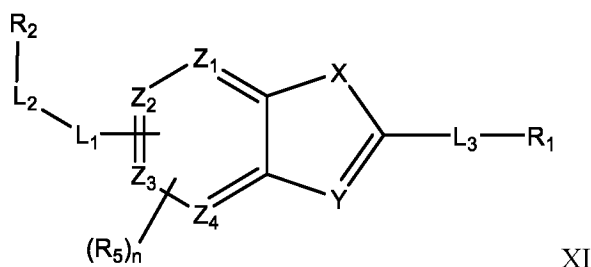
R⁴ представляет собой циано, галоген, гидроксид, нитро, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₈ циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, амино, алкиламино или диалкиламино;

n₁ равен 0, 1 или 2; и

n₂ равен 0, 1 или 2;

где один из R¹, R², R³ или R⁴ содержит дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси или фрагмент $F-(C(R^{12})_2)-(C(R^{11})_2)_m-$, где m равен 0, 1 или 2, каждый R¹¹ и каждый R¹² независимо выбран из водорода, дейтерия и C₁₋₃ алкила, и по меньшей мере один R¹¹ или R¹² представляет собой дейтерий, и при этом волнистая линия указывает точку присоединения к исходной структуре.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы XI:



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

X выбран из NR₄, O и S;

- Y выбран из CR₄ и N;
- Z₁, Z₂, Z₃ и Z₄ независимо выбраны из CH и N, при условии, что по меньшей мере два из Z₁, Z₂, Z₃ и Z₄ представляют собой CH;
- 5 R₁ выбран из гетероарила, гетероциклоалкенила и гетероциклоалкила, каждый из которых обязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, галогена, низшего алкила, обязательно замещенного аминогруппой, алкиламиногруппой или ди(алкил)аминогруппой, низшего алкокси, обязательно замещенного низшей алкокси-группой, обязательно замещенного амина, галогеналкила, ди(алкил)аминокарбонила, алкиламинокарбонила и аминокарбонила, или
- 10 R₁ представляет собой фенил, обязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, гетероарила, галогена, фенокси, бензилокси, гетероарила, низшего алкила, обязательно замещенного аминогруппой, (алкил)аминогруппой или ди(алкил)аминогруппой, низшего алкокси, обязательно замещенного амина, ди(алкил)аминокарбонила, алкиламинокарбонила и аминокарбонила;
- 15 L₁ представляет собой -O-, и L₂ представляет собой -(CR₇R₈)_m- или -(CR₇R₈)_m-O-; или
 L₁ представляет собой -NR₃-, и L₂ представляет собой -C(O)- или -(CR₇R₈)_m-; или
 L₁ представляет собой -NR₃-, и L₂ представляет собой -C(O)(O)(CR₇R₈)_m-; или
 L₁ представляет собой -NR₃-, и L₂ представляет собой -C(O)(CR₇R₈)_m(O)-; или
 L₁ представляет собой -NR₃-, и L₂ представляет собой -C(O)(CR₇R₈)_m-; или
- 20 L₁ представляет собой -NR₃-, и L₂ представляет собой -C(O)CR₇=CR₈-; или
 L₁ представляет собой -C(O)-, и L₂ представляет собой -NR₃; или
 L₁ представляет собой -(CR₇R₈)_m-, и L₂ представляет собой -NR₃-, -C(O)- или -O-; или
 L₁ отсутствует, и L₂ отсутствует; или
 L₁, вместе с L₂ представляют собой -CH=CH-, -C≡C- или гетероциклический;
- 25 L₃ представляет собой -CH=CH-, или L₃ отсутствует;
- R₂ выбран из гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых обязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из
- 30 -OC(O)-R₆,
 -C(O)O-R₆,
 амина,
 галогена,
 галогеналкила,
 фенила,
 гетероарила,
- 35 циано,
 (низший алкил)тио,

фенокси,
 феноксиметила,
 гетероарилокси,
 гетероарилокси, замещенного низшим алкилом,
 5 гидроксила,
 низшего алкенилокси,
 низшего алкокси,
 низшего алкокси, замещенного низшим алкокси, аминогруппой, (алкил)аминогруппой,
 (диалкил)аминогруппой, гетероциклоалкилом, гетероарилом или галогеном,
 10 низшего алкила, и
 низшего алкила, замещенного аминогруппой, (алкил)аминогруппой,
 (диалкил)аминогруппой, гидроксилом или низшей алкокси-группой;

R₃ выбран из водорода и низшего алкила;

R₄ выбран из водорода, галогена, циано и низшего алкила;

15 R₅ выбран из низшего алкила, низшего алкокси и галогена;

R⁶ представляет собой низший алкил;

R₇ выбран из водорода, гидроксила, трифторметила и низшего алкила;

R₈ выбран из водорода и низшего алкила;

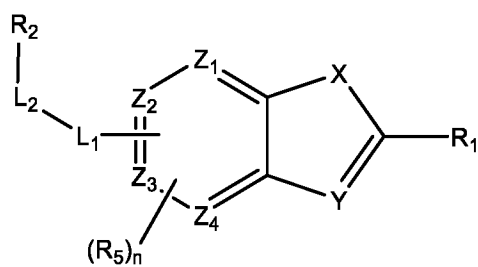
n равен 0 или 1; и

20 m равен 0, 1 или 2;

при этом соединение формулы XI или его фармацевтически приемлемая соль является меченым(ой) одним или более позитронно-активными изотопами;

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы XII:



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

X выбран из (CR₃=CR₃), O, NH и S;

Y выбран из CR₃ и N;

30 где для каждого случая R₃ независимо выбран из водорода, галогена, циано и низшего алкила;

Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 независимо выбраны из CH и N, при условии, что по меньшей мере два из Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 представляют собой CH;

R_1 выбран из арила, гетероарила и гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из алкинила, циано, необязательно замещенного амина, галогена и низшего алкила, необязательно замещенного необязательно замещенной аминогруппой;

L_1 выбран из C(O)O, O и NR_4 , или L_1 отсутствует;

R_4 выбран из водорода и низшего алкила;

L_2 представляет собой $(CH_2)_m$, где m равен 0, 1 или 2;

R_2 выбран из водорода, гидроксила, низшего алкила, низшего галогеналкила, галогена и низшего алкокси,

R_5 выбран из низшего алкила, низшего алкокси и галогена; и

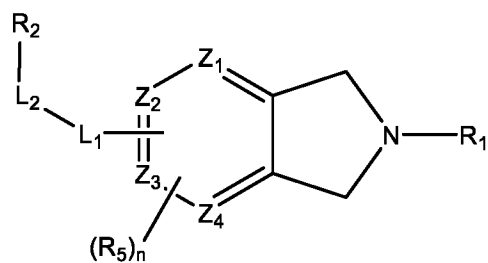
n равен 0 или 1; или

R_2 и R_5 вместе с любыми промежуточными атомами образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо,

при этом соединение формулы XII или его фармацевтически приемлемая соль является меченым(ой) одним или более позитронно-активными изотопами;

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы XIII:



XIII

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

Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 независимо выбраны из CH и N, при условии, что по меньшей мере два из Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 представляют собой CH;

R_1 выбран из арила, гетероарила и гетероциклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из алкинила, гетероарила, циано, необязательно замещенного амина, галогена, низшего алкила и низшего алкила, замещенного необязательно замещенной аминогруппой;

L_1 выбран из O и NR_4 ;

R_4 выбран из водорода и низшего алкила;

L_2 представляет собой $(CH_2)_m$, где m равен 0, 1 или 2;

R_2 выбран из водорода, арила, арила, замещенного гидроксилем или низшим алкокси, гетероарила и гетероарила, замещенного гидроксилем или низшим алкокси,

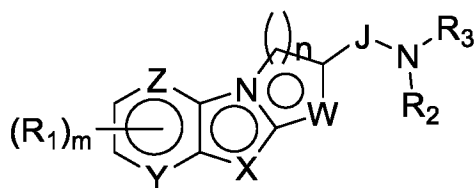
R_5 выбран из низшего алкила, низшего алкокси, галогена и оксо (в качестве заместителя в гетероциклоалкильном кольце); и

5 n равен 0 или 1;

при этом соединение формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль является меченым(ой) одним или более позитронно-активными изотопами;

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы XIV:



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

m равен 0, 1 или 2;

n равен 1 или 2;

15 J представляет собой $C(=O)$ или $-CH_2-$;

X представляет собой S или N ;

Y представляет собой CH или N ;

Z представляет собой CH или N ;

W представляет собой N или S ;

20 в каждом случае R_1 независимо выбран из галогена, низшего алкокси, гидроксид, арила, гетероарила, циклоалкокси или низшего алкила, где каждый низший алкокси, циклоалкокси, низший алкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из низшего алкокси, алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или гетероарила, необязательно замещенного одним-тремя низшими алкокси;

R_2 представляет собой водород или низший алкил; и

R_3 представляет собой алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, гетероарил или гетероаралкил, каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксид, низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси или галогеном, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, гетероарила, $-(CH_2)_iNR_4R_5$, оксо, циано или $-C(O)-NR_4R_5$, или

30

R_2 и R_3 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксидной, алкоксидной, алкильной, галогеной или $-C(O)-NR_4R_5$;

t равен 0, 1 или 2;

5 каждый R_4 независимо выбран из водорода или низшего алкила;

каждый R_5 независимо выбран из водорода или низшего алкила; или

R_4 и R_5 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксидной, алкоксидной, алкильной, галогеной или $-C(O)-NR_6R_7$;

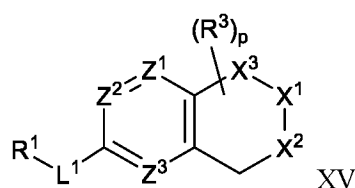
10 каждый R_6 независимо выбран из водорода или низшего алкила; и

каждый R_7 независимо выбран из водорода или низшего алкила;

при этом соединение формулы XIV или его фармацевтически приемлемая соль является меченым(ой) одним или более позитронно-активными изотопами;

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

15 В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы XV:



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

20 Z^1 и Z^2 , каждый независимо, представляют собой CH , или один из Z^1 и Z^2 представляет собой N , а другой представляет собой CH ;

Z^3 представляет собой N или CH ;

L^1 представляет собой $-O-C_{1-4}$ алкилен, $-O-C_{1-4}$ алкилен- $O-$ или $-N(R^4)C(=O)-$;

один из X^1 и X^2 представляет собой $N-L^2-R^2$, а другой представляет собой CH_2 ;

X^3 представляет собой CH_2 или $-O-CH_2-$;

25 L^2 представляет собой $-(CH_2)_n-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)(O)-(CH_2)_n$ или $-S(=O)_2$;

n равен 0, 1 или 2;

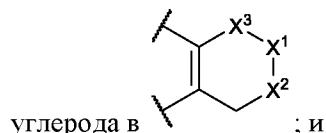
R^1 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, галогеналкила, гидроксидной, алкильной, алкоксидной, галогеналкоксидной и $-N(R^4)_2$;

30 R^2 представляет собой арил, алкил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, галогеналкила, гидроксидной, алкильной, необязательно

замещенного алкенилом или алкокси, алкокси, необязательно замещенного алкенилом или алкокси, галогеналкокси, гетероарила и $-N(R^4)_2$;

r равен 0, 1 или 2;

каждый R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, или два R^3 у одного атома углерода образуют оксо-группу, при этом R^3 может замещать один или более кольцевых атомов

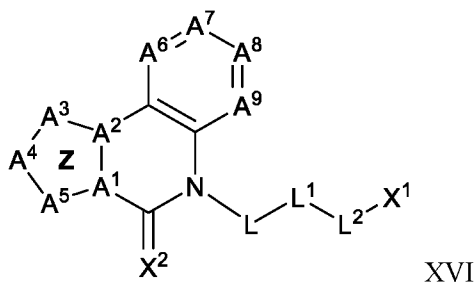


каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

при этом соединение формулы XV или его фармацевтически приемлемая соль является меченым(ой) одним или более позитронно-активными изотопами;

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы XVI:



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

указанное соединение является меченым одним или более позитронно-активными изотопами;

A^1 представляет собой C;

A^2 представляет собой C или N;

A^3 представляет собой CR^{21} , NR^3 или N;

A^4 представляет собой CR^{22} , NR^3 или N;

A^5 представляет собой CR^{23} , NR^3 или N;

при этом кольцо Z, образованное последовательностью $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-$, представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий до трех атомов азота;

каждый из R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

A^6 представляет собой CR^{11} или N , A^7 представляет собой CR^{12} или N , A^8 представляет собой CR^{13} или N , и A^9 представляет собой CR^{14} или N , причем не более двух из A^6 , A^7 , A^8 и A^9 представляют собой N ;

каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, причем X^1 необязательно замещен 1-4 группами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

X^2 представляет собой O , S или NR^5 ; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

L представляет собой $-(C(R^6)_2)_m-$, где m равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; или два R^6 вместе с любыми промежуточными атомами образуют 3-6-членное кольцо;

L^1 представляет собой $C(O)$, $C(O)NR^a$, $NR^aC(O)$ или O , или L^1 отсутствует;

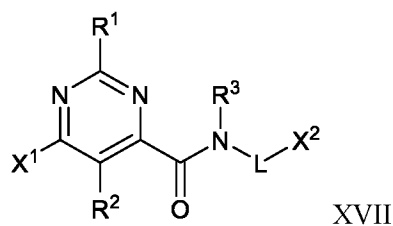
R^a представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1-4 группами R^7 , или L^2 отсутствует;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, амин, алкиламино, диалкиламино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы XVII:



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

указанное соединение является меченым одним или более позитронно-активными изотопами;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L представляет собой (C(R⁸)₂)_n;

n равен 0, 1 или 2;

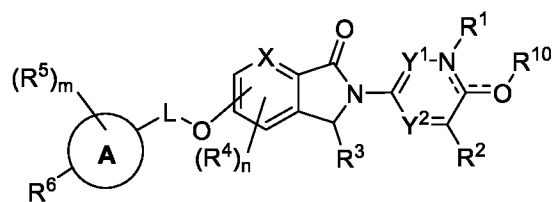
каждый R⁸ независимо представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ алкокси;

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

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

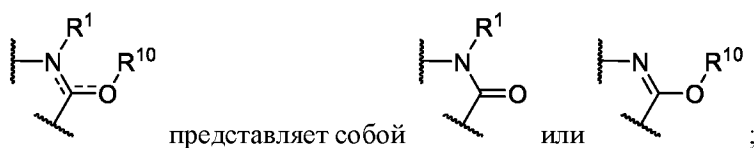
В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы

XVIII:



XVIII

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



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

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

Кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил;

5 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;

Y^1 представляет собой CR^{12} или N;

Y^2 представляет собой CR^{13} или N;

10 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;

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 замещенный 1-6 атомами фтора;

15 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;

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

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

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

R^7 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил, где C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил из R^7 необязательно замещен $-SO_2$ -арил, $-OSO_2$ -арил, 1-6 атомами дейтерия или их комбинацией, и где $-SO_2$ -арил или $-OSO_2$ -арил дополнительно

25 необязательно замещен циано, гидроксид, галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом или C_{1-6} алкокси;

m равен 0, 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1 или 2;

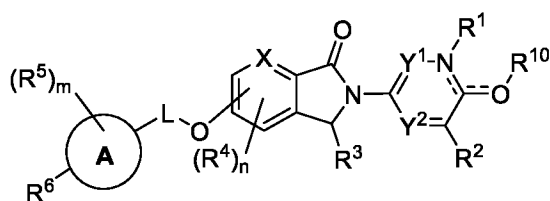
при этом соединение формулы XVIII или его фармацевтически приемлемая соль является

30 меченым(ой) одним или более позитронно-активными изотопами;

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

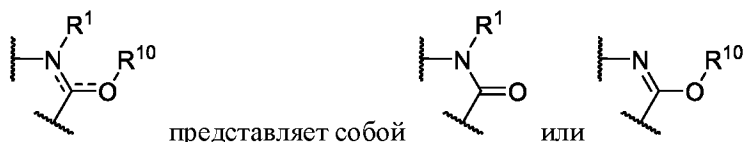
В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы

XVIII:



XVIII

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

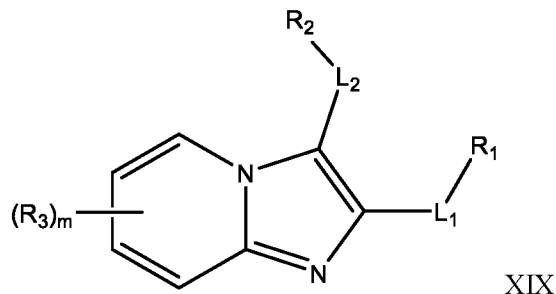


- 5 R^1 , при его наличии, представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;
 R^{10} , при его наличии, представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;
Кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил;
Х представляет собой CR^{11} или N;
 R^{11} представляет собой водород, циано, гидроксид, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил
10 или C_{1-6} алкокси;
 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 замещенный 1-6 атомами 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}
20 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 ;
 L^1 представляет собой $-O-$, $-SO_2-$ или $-OSO_2-$;
25 R^7 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил, где C_{1-6} алкил или C_{1-6}
галогеналкил из R^7 необязательно замещен $-SO_2$ -арил, $-OSO_2$ -арил, 1-6 атомами
дейтерия или их комбинацией, и где $-SO_2$ -арил или $-OSO_2$ -арил дополнительно
необязательно замещен циано, гидроксид, галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом
или C_{1-6} алкокси;
30 m равен 0, 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1 или 2;

и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы XIX:



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

L₁ представляет собой -CH=CH-, или L₁ отсутствует;

R₁ выбран из фенила или гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной, двумя

или тремя группами, независимо выбранными из

10 циано,
галогена,
гетероарила,
низшего алкила,
низшего алкила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо

15 выбранными из
низшего алкокси, замещенного гетероарилем,

-C(O)O-низшего алкила,

гидроксила,

низшего алкинилокси,

20 низшего алкокси и

низшего алкокси, замещенного одним или двумя заместителями, независимо

выбранными из

галогена,

гетероциклоалкила,

25 гетероарила,

гетероарила, замещенного низшим алкокси,

необязательно замещенного амином,

алкила, замещенного гетероарилем, и

алкила, замещенного гетероарилем, который замещен низшим алкокси; или

R₁ представляет собой фенил, замещенный двумя группами, которые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкенильное кольцо, причем указанный фенил дополнительно необязательно замещен заместителем, выбранным из

- 5 галогена,
гетероарила и
необязательно замещенного амина;

L₂ представляет собой -N(R₄)-, или L₂ отсутствует;

R₂ выбран из

- 10 водорода,
низшего алкила и
низшего алкила, замещенного низшим алкокси, аминогруппой, (алкил)аминогруппой,
(диалкил)аминогруппой или гидроксигруппой;

для каждого случая R₃ независимо выбран из

- 15 галогена,
циано,
низшего алкокси,
низшего алкила, необязательно замещенного аминогруппой, (алкил)аминогруппой или
ди(алкил)аминогруппой, и
20 этинила, необязательно замещенного три(алкил)силилом;

R₄ выбран из водорода и низшего алкила; и

m равен 0, 1 или 2;

при этом соединение формулы XIX или его фармацевтически приемлемая соль является меченым(ой) одним или более позитронно-активными изотопами;

- 25 и при этом указанное соединение содержит метаболически защищенный атом фтора.

Диагностические способы и применение

В некоторых вариантах реализации предложен способ обнаружения наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и
30 получение изображения части тела или области тела индивидуума. Получение изображения части тела или области тела индивидуума может включать получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка, склонного к агрегации, на изображении. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, применимы для обнаружения заболевания или патологического состояния, по
35 меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации белка. В некоторых вариантах реализации присутствие или отсутствие агрегата белка соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное

заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии.

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

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

Таким образом, соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, можно вводить способами, известными в данной области техники, включая те, которые описаны 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 содержит позитронно-активный изотоп, то могут быть обнаружены испускаемые частицы.

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

Также предложены способы получения диагностических изображений и обнаружения наличия или отсутствия белка, склонного к агрегации, в биологическом образце, включающие приведение в контакт биологического образца с эффективным количеством соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и получение изображения, относящегося к

биологическому образцу. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт и получение изображения можно осуществлять *in vitro*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт осуществляют *in vivo*, а получение изображения – *in vitro*.

5 Также предложены способы обнаружения наличия или отсутствия у индивидуума патологического процесса, связанного с белком, склонным к агрегации белка, например, с белком хантингтином (белком НТТ), включающие: введение эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе; получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка хантингтина (белка НТТ) на изображении; и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса, например, нейродегенеративного

10 заболевания. В некоторых вариантах реализации белок НТТ присутствует в форме мономеров, олигомеров или агрегатов, или их комбинации. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингтин (белок НТТ). Белок НТТ может быть мутантным. В некоторых вариантах реализации белок НТТ находится в головном мозге, например, в базальных ядрах.

15 В некоторых вариантах реализации часть тела или область тела выбрана из головы, спинного мозга, конечности, грудной клетки и/или брюшной полости. В некоторых вариантах реализации часть тела или область тела представляет собой головной мозг. В некоторых вариантах реализации белок НТТ находится в базальных ядрах. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в головном мозге, печени, сердце и/или мышце индивидуума. В

20 некоторых вариантах реализации получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации

25 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 индивидуума. В некоторых вариантах реализации белок, склонный к агрегации, например, белок НТТ, присутствует в форме мономеров, олигомеров или агрегатов, или их комбинации.

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

Также предложены способы обнаружения наличия или отсутствия у индивидуума патологического процесса, связанного с β -амилоидным белком, включающие: введение эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе; получение

35 изображения части тела или области тела индивидуума; и обнаружение наличия или отсутствия

патологического процесса. В некоторых вариантах реализации у индивидуума присутствует или обнаружено присутствие болезни Альцгеймера (AD).

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

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

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

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, включает от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, включает примерно 0,1, примерно 0,3, примерно 0,5, примерно 0,7, примерно 1, примерно 3, примерно 5, примерно 7, примерно 10, примерно 15 или примерно 20 мКи, или диапазон значений между ними. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, составляет примерно 10 мКи.

Подходящие радионуклиды, которые могут быть внедрены в соединение, описанное в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, ^3H (также записываемый 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, внедряемый в соединение, зависит от конкретного применения визуализации. В некоторых вариантах реализации, включая ПЭТ визуализацию, могут быть использованы соединения с внедренным радионуклидом, выбранным из ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br . В некоторых областях применения также может быть целесообразным внедрение хелатообразующего радионуклида, такого как $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В некоторых вариантах реализации ^{18}F может быть предпочтительным по сравнению с ^{11}C благодаря тому, что вследствие более продолжительного периода полураспада ^{18}F визуализацию можно проводить достаточно долго для обеспечения возможности проявления более интенсивного сигнала. В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть меченным позитронно-активным радионуклидом или гамма-излучающим радионуклидом. Некоторые

примеры позитронно-активных радионуклидов включают ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br и ^{124}I , которые имеют периоды полураспада примерно 2, 10, 20, 110 минут, 16 часов и 4,2 дня, соответственно.

В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть меченым позитронным излучателем, выбранным из ^{11}C и ^{18}F .

5 Способы внедрения ^{11}C могут включать, но не ограничиваясь ими, алкилирование [^{11}C]иодметаном или [^{11}C]метилтрифлатом. Углерод-11 имеет период полураспада приблизительно 20 минут, поэтому ^{11}C обычно необходимо генерировать непосредственно по месту расположения циклотрона, и его можно получать в виде диоксида [^{11}C]углерода. Диоксид [^{11}C]углерода превращают в химические соединения, подходящие для радиосинтеза (обычно [^{11}C]иодметан или т.п.), и осуществляют синтез
10 радиофармацевтического соединения, и используют его непосредственно по месту проведения исследования методом ПЭТ визуализации после определения соответствующей радиохимической чистоты и удельной активности. Типичные способы внедрения ^{18}F включают, но не ограничиваясь ими, нуклеофильный и электрофильный методы. Нуклеофильные методы включают замещение галогенида, тозилата или другой уходящей группы меченым фторидом цезия, фторидом калия, фторидом тетрабутиламмония, фторидом тетраметиламмония или фторидом калия Kryptofix-222.
15 Электрофильные реагенты, которые могут быть подходящими для внедрения изотопов [^{18}F], включают меченый трифторид диэтиламиносеры (DAST), трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (Deoxofluor), N-фторбензолсульфонимид (NFSI), соли N-фторпиридиния, бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (Selectfluor), трифлат N-фторпиридиния, фторид ксенона, 2-пиридинсульфонилфторид (PyFluor), 2-пиридинсульфонилфторид, 4-пиридинсульфонилфторид, 4-хлор-2-пиридинсульфонилфторид, этенсульфонилфторид, фторбензидоксол, трифторид п-фторфениламиносеры, трифторид п-нитрофениламиносеры или трифторид пентафторфениламиносеры. Общие способы внедрения излучателей позитронов описаны в литературных источниках (например, см. Miller et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 47
25 (2008), 8998-9033; Jacobson, O. et al., *Bioconjugate Chem.*, 26 (2015), 1–18; Deng, X. et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 58(9), (2019), 2580-2605).

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

35 Способы проведения ПЭТ визуализации являются такими, как описано в примерах в настоящем документе, и такими, как описано в литературе. Примеры исследований включают “Carbon 11-labeled

Pittsburgh compound B and carbon 11-labeled (R)-PK1 1195 positron emission tomographic imaging in Alzheimer's disease" Arch. Neurol. 2009; 66(1): 60-67.

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

Показания и способы лечения

Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, может быть применим для лечения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации. В некоторых вариантах реализации соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, применим для лечения заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком НТТ.

В некоторых вариантах реализации лечение заболевания или патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации, может включать введение соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе. Лечение может включать совместное введение соединения или визуализирующего агента, описанного 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 патологического состояния, по меньшей мере частично опосредованного белком, склонным к агрегации, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе.

Далее представлены примеры заболеваний и патологических состояний.

25 Болезнь Хантингтона (HD)

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

потерю двигательного контроля, психиатрические симптомы, ухудшение памяти и/или когнитивных функций.

Белок хантингтин HD (белок НТТ) представляет собой мультидоменный белок размером 348 кДа, который содержит домен с высоким содержанием полиморфного глутамина/пролина на его 5 аминоконцах. Количество повторов CAG в гене IT₁₅, кодирующем НТТ, у здоровых индивидуумов варьируется от 6 до 35; количество повторов, равное 36 или более, определяет аллель HD. Размер удлинения CAG обратно пропорционален возрасту начала заболевания, и случаи начала в подростковом возрасте характеризуются удлинением из более 60 повторов. Более длинный домен полиQ предположительно вызывает конформационные изменения в белке НТТ, в результате чего он 10 образует внутриклеточные агрегаты, которые во многих случаях проявляются в виде ядерных включений. Однако агрегаты могут также образовываться вне ядер. Белок НТТ присутствует в ядре, теле клетки, дендритах и нервных окончаниях нейронов, а также связан со многими органеллами, включая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии.

Часть головного мозга, больше всего пораженная HD и, следовательно, наиболее вероятно 15 содержащая anomalies белка НТТ, представляет собой группу нервных клеток в основании мозга, известную под общим названием базальные ядра. Базальные ядра организуют мышечные движения тела или «моторное движение». Основными компонентами базальных ядер являются хвостатое ядро и путамен (вместе известные как полосатое тело) и бледный шар (внешняя и внутренняя области). В состав базальных ядер также часто включают черную субстанцию и субталамическое ядро.

Базальные ядра представляют собой группу подкорковых ядер, ответственных в первую очередь за двигательный контроль, а также за другие функции, такие как усвоение двигательного 20 навыка, исполнительные функции и поведение, а также эмоции. Нарушение сети базальных ядер предположительно способствует возникновению некоторых двигательных нарушений. Для нормальной функции базальных ядер необходима тонкая настройка возбудимости нейронов в каждом ядре для определения степени ускорения или торможения движения в любой данный момент. Это опосредовано сложной организацией полосатого тела, где возбудимость средних шипиковых нейронов контролируется несколькими пре- и постсинаптическими механизмами, а также активностью интернейронов и обеспечивается несколькими рекуррентными или внутренними цепями базальных 25 ядер. Двигательная цепь базальных ядер имеет две точки входа, полосатое тело и субталамическое ядро, а также выход, внутреннюю часть бледного шара, которая соединяется с корой через моторный таламус. 30

Например, лечение может осуществляться путем деградации мутантного хантингтина (mНТТ) путем протеолиза, направленного на химеру (PROTAC) или бифункциональную химеру, содержащую соединение, описанное в настоящем документе. При таком лечении можно применять конъюгацию 35 соединения, нацеленного на mНТТ, с образованием гетеробифункциональной композиции. Примеры таких конъюгатов представлены в международной заявке на патент № WO 2020/176424, полное

содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Такие конъюгаты могут иметь формулу



где:

5 W представляет собой соединение, нацеленное на мутантный белок хантингтин (mHTT), такое как соединение, описанное в настоящем документе;

L представляет собой связь или линкерный фрагмент, необязательно замещенный группой B;

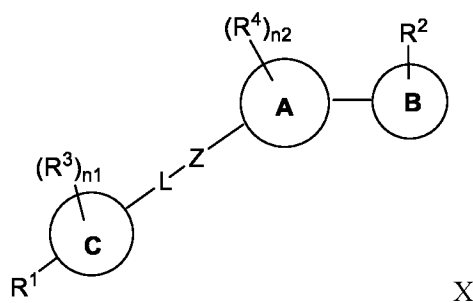
B представляет собой фрагмент, который пересекает гематоэнцефалический барьер и/или повышает проницаемость клеток; и

10 ULM представляет собой фрагмент, нацеленный на убиквитинлигазу E3;

где L, B и ULM могут быть такими, как описано в WO 2020/176424.

В некоторых вариантах реализации W представляет собой фрагмент формулы X, как описано в настоящем документе.

В некоторых конкретных вариантах реализации W представляет собой фрагмент формулы X:



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

Кольцо A представляет собой 9-членный бициклический гетероарил;

20 Кольцо B представляет собой 6-членный гетероциклический, 6-членный оксогетероциклический или 6-членный гетероарил;

Кольцо C представляет собой 6-членный гетероарил;

Z представляет собой O, S, NH или N(C₁₋₃алкил);

L представляет собой CH₂, CH(C₁₋₃ алкил), C(C₁₋₃ алкил)₂ или C(O);

25 R¹ представляет собой циано, галоген, гидроксид, нитро, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₈ циклоалкил, гетероциклический, гетероарил, amino, алкиламино, диалкиламино или -O-алкилен-O-SO₂-R⁵;

R⁵ представляет собой арил, необязательно замещенный алкилом;

30 R² отсутствует, представляет собой циано, галоген, гидроксид, нитро, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси,

дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₈ циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, amino, алкиламино или диалкиламино;

R³ представляет собой циано, галоген, гидроксид, нитро, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₈ циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, amino, алкиламино или диалкиламино;

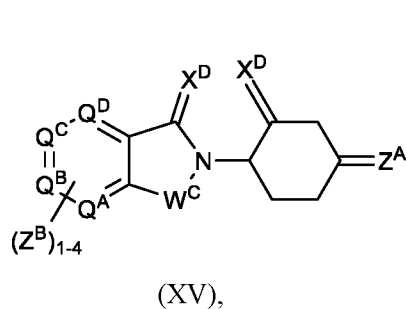
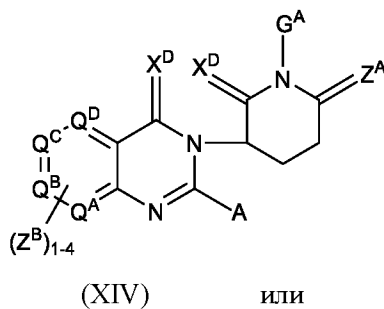
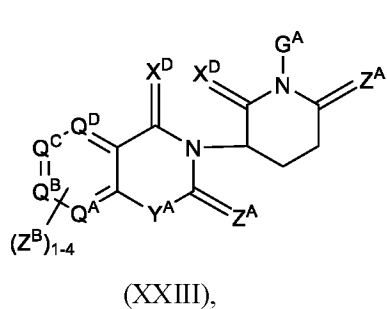
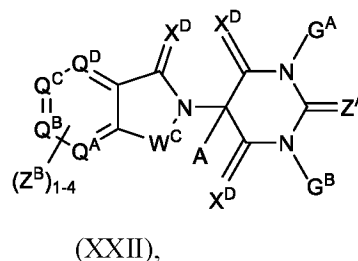
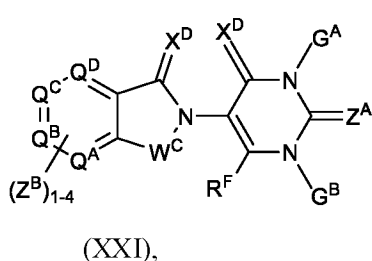
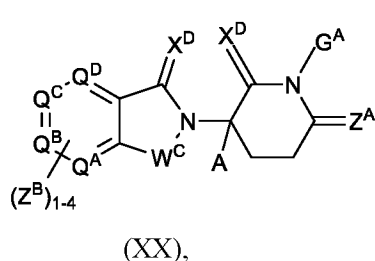
R⁴ представляет собой циано, галоген, гидроксид, нитро, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₈ циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, amino, алкиламино или диалкиламино;

n1 равен 0, 1 или 2; и

n2 равен 0, 1 или 2;

где один из R¹, R², R³ или R⁴ содержит фрагмент, замещаемый L или ULM;

ULM представляет собой фрагмент формулы:



W^C представляет собой CH₂, CHR^E, C=O, SO₂, NH или N-алкил;

каждый X^D независимо выбран из O, S и H₂;

Y^A представляет собой CH₂, -C=CR^F, NH, N-алкил, N-арил, N-гетероарил, N-циклоалкил, N-гетероциклил, O или S;

Z^A представляет собой O, S или H₂, при условии, что оба X^D и Z^A не могут представлять собой H₂;

G^A и G^B, каждый независимо, выбраны из H, алкила, необязательно замещенного группой R^F, OH, R^FOCOR^E, R^F OCONR^ER^G, -CH₂-гетероциклила, необязательно замещенного группой R^F, и бензила, необязательно замещенного группой R^F;

Q^A , Q^B , Q^C и Q^D , каждый независимо, представляют собой CR^F , N или N-оксид;

A представляет собой H, алкил, циклоалкил, Cl или F;

R^E представляет собой $-CONR^FR^G$, $-OR^F$, $-NR^FR^G$, $-SR^F$, $-SO_2R^F$, $-SO_2NR^FR^G$, $-CR^FR^G$, $-CR^FNR^FR^G$, арил, гетероарил, необязательно замещенный алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, $-P(O)(OR^F)(R^G)$, $-P(O)R^FR^G$, $-OP(O)(OR^F)(R^G)$, $-OP(O)R^FR^G$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NR^FSO_2NR^FR^G$, $-NR^FCONR^FR^G$, $-CONR^FCOR^G$, $-NR^FC(=N-CN)NR^FR^G$, $-C(=N-CN)NR^FR^G$, $-NR^FC(=N-CN)R^G$, $-NR^FC(=C-NO_2)NR^FR^G$, $-SO_2NR^FCOR^G$, $-NO_2$, $-CO_2R^F$, $-C(C=N-OR^F)R^G$, $-CR^F=CR^FR^G$, $-CCR^F$, $-S(C=O)(C=N-R^F)R^G$, $-SF_5$ или $-OCF_3$;

R^F и R^G , каждый независимо, выбраны из связи, H, N, N-оксида, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила или $-C(O)R^H$, где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил являются необязательно замещенными;

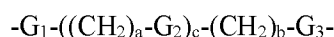
R^H представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

и

Z^B представляет собой функциональную группу или атом, и необязательно один из которых модифицирован для ковалентного присоединения к формуле X;

где точка присоединения W к L-ULM находится на любом замещаемом атоме формулы X;

линкерный фрагмент имеет формулу:



где:

каждый из G_1 , G_2 и G_3 независимо представляет собой связь, $-NR_{28}$ -, $-O$ -, $-S(O)_{0-2}$ -, $-NR_{28}C(O)$ -, $-C(O)NR_{28}$ -, $-NR_{28}S(O)_2$ -, $-S(O)_2NR_{28}$ -, $-CR_{29}=N-NR_{28}$ -, $-NR_{28}-N=CR_{29}$ -, $-C(O)$ -, алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен независимо необязательно замещен одним-пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкила;

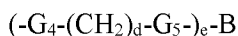
каждый R_{28} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

R_{29} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

a и b, каждый независимо, равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; и

c представляет собой целое число от 0 до 20;

и при этом указанный линкерный фрагмент необязательно замещен на замещаемом атоме группой:



каждый из G⁴ и G⁵ независимо представляет собой связь, -NR₂₈-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR₂₈C(O)-, -C(O)NR₂₈-, -NR₂₈S(O)₂-, -S(O)₂NR₂₈-, -CR₂₉=N-NR₂₈-, -NR₂₈-N=CR₂₉-, -C(O)-, алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен независимо необязательно замещен одним-пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и C₁₋₄ галогеналкила;

d и e, каждый независимо, равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; и

B представляет собой пептид-носитель, холестерин или пептид-носитель, конъюгированный (например, через линкерный фрагмент, как описано в настоящем документе, или ковалентно связанный) с холестерином, например, B может представлять собой Angioper2, ApoE-I, ApoE-II, ApoB, THR, пептид-22, L57, TGN, лептин30, RVG29, область HR оболочки вируса Nipah (env.), конъюгированную с холестерином, вирус болезни Ньюкасла, конъюгированный с холестерином, или пептид вируса кори, конъюгированный с холестерином; конкретные примеры фрагментов B включают те, которые приведены в таблице ниже:

Пептид	Пептидная последовательность	SEQ ID NO
Angioper2	TFFYGGSRGKRNNFKTEEY	1
ApoE-I	TEELRVRLASHLRKLRKRLLRDA	2
ApoE-II	Ac-(LRKLRKRL)2-CONH2	3
ApoB	SVIDALQYKLEGTTTLTRKRGLKLATALSLSNKFVEGS	4
THR	THRPPMWSPVWP-NH2 и ретро-инверсные пептиды	5
Пептид-22	Ac-CMPRLRGC (цикл)	6
L57	TWPKHFDFKHTFYSILKLGKH	7
TGN	TGNYKALHPHNG	8
Лептин30	YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVL	9
RVG29	YTIWMPENPRPGTPCDIFTNSRGKRASNG-COOH	10
Область HR оболочки вируса Nipah + Chol	Ac-VALDPIDISIVLNKIKSDLEESKEWIRRSNKILDSI-ПЭГ4-холестерин	11

Пептид вируса болезни Ньюкасла, конъюгированны	Ac-VNKKIEEIDKKIEELNKKLEELEKKLEEVDNKK—ПЭГ4- холестерин	12
Пептид вируса кори и холестерин	Ac-PPISLERLDVGTNLGNIAKLEDAKELLESSDQILR-ПЭГ4- холестерин	13

В некоторых вариантах реализации W представляет собой фрагмент формулы I, формулы Ia или формулы Ib, в котором один из R¹, R² или R³ содержит группу, замещающую L или ULM.

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

Нейродегенеративное заболевание представляет собой заболевание или патологическое состояние, при котором нарушается функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, например, болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогга-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию,

болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцереbellарную атаксию 3 типа), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелизеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионную болезнь, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга на фоне пернициозной анемии, шизофрению, спиноцереbellарную атаксию, спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, инсулинорезистентность или сухотку спинного мозга.

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

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

Нейроны могут передавать информацию от тканей и органов в центральную нервную систему (афферентные или сенсорные нейроны) и передавать сигналы от центральной нервной системы к эффекторным клеткам (эфферентные или двигательные нейроны). Другие нейроны, называемые
35 интернейронами, соединяют нейроны в центральной нервной системе (головной мозг и спинной мозг). Некоторые конкретные примеры типов нейронов, которые можно подвергать лечению в соответствии

с настоящим изобретением, включают гранулярные нейроны мозжечка, нейроны ганглиев задних корешков, нейроны ПНС (например, сенсорные нейроны) и кортикальные нейроны. Другие примеры типов клеток, которые можно подвергать лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают астроциты и микроглии.

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

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

В некоторых вариантах реализации патологический процесс связан или обусловлен заболеванием или патологическим состоянием, выбранным из болезни Хантингтона (HD), дентаторубрально-паллидолуизовой атрофии, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, спиноцереbellарной атаксии, повреждения спинного мозга и/или головного мозга, хронической легочной гипертензии, болезни Паркинсона, амиотрофического бокового склероза, церебральной кавернозной мальформации, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера (AD), глаукомы, рассеянного склероза (MS), поражения роговицы, диабета, хронической и/или невропатической боли, инсульта, ишемии, ретинопатии, спинальной мышечной атрофии (SMA), эректильной дисфункции, нефропатии (негипертензивной), гипертензивной нефропатии, гипертензии (высокого кровяного
20 давления), поражения зрительного нерва, фиброза печени, волчанки, печеночной недостаточности после трансплантации, энцефаломиелита, эпилепсии и глиобластомы. В некоторых вариантах реализации патологический процесс представляет собой нейродегенеративное заболевание, выбранное из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцереbellарной атаксии. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание классифицируется как нарушение тринуклеотидного повтора. В некоторых вариантах реализации нарушение тринуклеотидного повтора классифицируется как относящееся к категории I, категории II или категории III.
25
30

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона.

35 Также предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, для производства лекарственного средства для применения для диагностики, предотвращения или лечения

заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе. Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой болезнь Хантингтона.

Визуализирующие агенты и фармацевтические композиции

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

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

Для ПЭТ визуализации введение индивидууму соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, может быть внутривенным. Фармацевтическая композиция может быть в форме стерильной водной или маслянистой суспензии для инъекций. Таковую суспензию можно получить согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, указанных выше. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичной, приемлемой для парентерального введения несущей среде, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред, которые можно использовать, – вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любые безвкусные нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для

получения композиций для инъекций можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Такие растворы могут быть составлены в форме 0,01%-10% изотонических растворов с pH 5-7, с использованием соответствующих солей.

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

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

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

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

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

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

В фармацевтическую композицию могут быть включены необязательные активные агенты, которые по существу не влияют на активность соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе.

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

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

Фармацевтические композиции могут быть составлены для перорального применения, например, в форме таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть
5 получены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, таких как подсластители, ароматизаторы, окрашивающие агенты и консерванты, для получения фармацевтически простых и приятных на вкус препаратов. В некоторых вариантах реализации пероральные фармацевтические композиции содержат от 0,1 до 99% соединения или
10 визуализирующего агента, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации пероральные фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 5% (% мас.) 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,
15 эмульсии, суспензии, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, сиропы и т.п. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения таких композиций, известны в данной области техники. Пероральные фармацевтические композиции могут содержать консерванты, ароматизаторы, подсластители, такие как сахароза или сахарин, вкусовые агенты и окрашивающие агенты.

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

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

Для суспензии типичные суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, Avicel® RC-591, трагакант и альгинат натрия; типичные смачивающие агенты включают лецитин и полисорбат 80; и типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия.

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

Масляные суспензии могут быть получены суспендированием соединения или
20 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 загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители, такие как вышеуказанные подсластители, и ароматизаторы для обеспечения приятного вкуса композиций для перорального применения. Такие
25 фармацевтические композиции могут быть законсервированы посредством 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
30 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, ангидридов, например, моноолеат сорбитана, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана.

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

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

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

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

30 Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также можно вводить в форме суппозиторий для ректального введения лекарственного соединения. Такие фармацевтические композиции могут быть получены посредством смешивания лекарственного соединения с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и, следовательно, плавится в

прямой кишке, высвобождая лекарственное соединение. Такие материалы включают масло какао и полиэтиленгликоли.

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

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

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

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

диоксид кремния, карбоксивиниловый полимер, карбоксиметилцеллюлозу натрия и моностеарат этиленгликоля.

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

5 Соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, также можно вводить в форме липосомной системы доставки. Липосомы можно классифицировать на мелкие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть получены из различных амфипатических молекул, в частности, фосфолипидов. Компоненты липосом могут включать холестерин, стеариламин и/или фосфатидилхолины. Липосомы подходят для
10 различных способов введения, включая местное введение и инъекции в различные ткани. Таким образом, предусмотрено интравитреальное (например, при лечении глаукомы), интраперитонеальное, внутривенное, внутрисосудистое, внутрисуставное и внутримышечное введение липосом.

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

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

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

Фармацевтические композиции могут также содержать дополнительные активные агенты,
30 которые могут быть выбраны из широкого ряда молекул, которые могут действовать различным образом, усиливая терапевтический эффект соединения или визуализирующего агента, описанного в настоящем документе. Такие необязательные другие активные агенты, при их наличии, обычно используют в фармацевтических композициях в количестве от 0,01% до 15%. Некоторые варианты реализации содержат от 0,1% до 10% по массе композиции. Другие варианты реализации содержат от
35 0,5% до 5% по массе композиции.

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

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

Наборы и упаковка

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

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

Также предложены упакованные фармацевтические композиции. Такие упакованные композиции содержат фармацевтическую композицию, содержащую соединение или визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, и инструкции по применению композиции для лечения субъекта (обычно пациента, являющегося человеком). В некоторых вариантах реализации инструкции относятся к применению фармацевтической композиции для обнаружения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем документе. Упакованная фармацевтическая композиция может содержать инструкцию по применению препарата; например,

для пациента или лечащего врача, или в форме этикетки на упакованной фармацевтической композиции. Инструкция по применению препарата может включать, например, информацию об эффективности, дозе и введении, противопоказаниях и неблагоприятных реакциях, связанных с фармацевтической композицией.

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

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

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

Комбинированная терапия

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

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

агентов, используемых для лечения болезни Хантингтона, таких как, но не ограничиваясь ими, карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эскиталопрам, вальпроат, ламотригин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, серталин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин и рисперидон.

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

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

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

Синтез соединений

Соединение, описанное в настоящем документе, может быть получено способами, описанными
25 в настоящем документе, и их стандартными модификациями, которые станут понятны с учетом настоящего описания и способов, известных в данной области техники. Помимо способов, описанных в настоящем документе, могут быть использованы обычные и общеизвестные способы синтеза. Синтез типичного соединения, описанного в настоящем документе, может быть осуществлен так, как описано в следующих примерах. При их наличии в продаже, реагенты могут быть приобретены, например, у
30 компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических реактивов.

Соединение, описанное в настоящем документе, может быть получено из доступных исходных материалов с применением, например, следующих общих способов и приемов. Следует понимать, что при указании типичных или предпочтительных условий проведения процесса (т.е. температуры реакции, времени, молярных соотношений реагентов, растворителей, давления и т.д.), также могут
35 быть использованы другие условия проведения процесса, если не указано иное. Оптимальные условия

реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации.

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

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

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

Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» и «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях проведения реакции, описанной вместе с ним
35 (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилформамид («ДМФА»), хлороформ, метилхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и

т.п.). Обычно термин «инертный», используемый в настоящем документе в отношении растворителя, относится к материалу, который не вступает в реакцию с образованием требуемого соединения, представляющего собой интерес, посредством реакций образования углерод-углеродной связи. Если специально не указано иное, то растворители, используемые в реакциях согласно настоящему изобретению, представляют собой инертные органические растворители, а реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота или аргона.

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

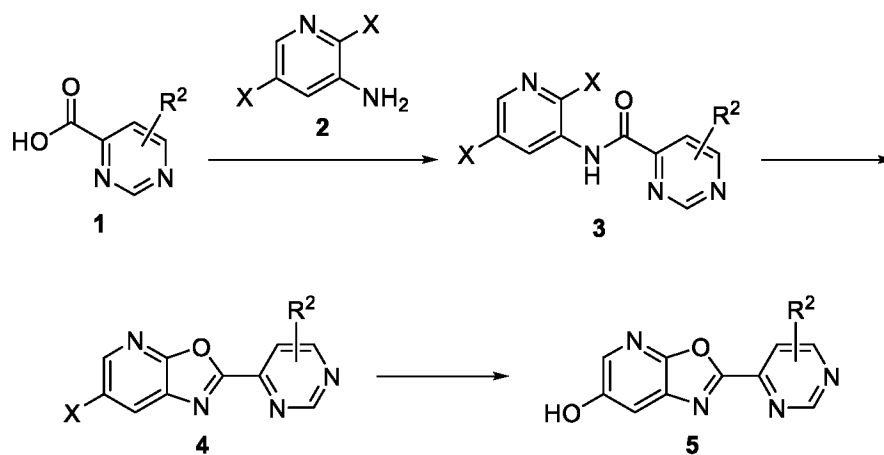
Также следует понимать, что на каждой из приведенных ниже схем присоединение любого заместителя может приводить к образованию многих изомерных продуктов (включая, но не ограничиваясь ими, энантиомеры или один или более диастереомеров), любой или все из которых могут быть выделены и очищены с помощью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

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

На схемах 1 и 2 представлены иллюстративные синтетические способы синтеза соединений, предложенных в настоящем документе (например, соединений формулы I). Соединения формулы I или других формул, или другие соединения, описанные в настоящем документе, обычно получают, например, из соединения 1 и соединения 6, и посредством присоединения требуемых заместителей с использованием подходящих условий (например, нуклеофильное присоединение или перекрестное сочетание).

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

Схема 1

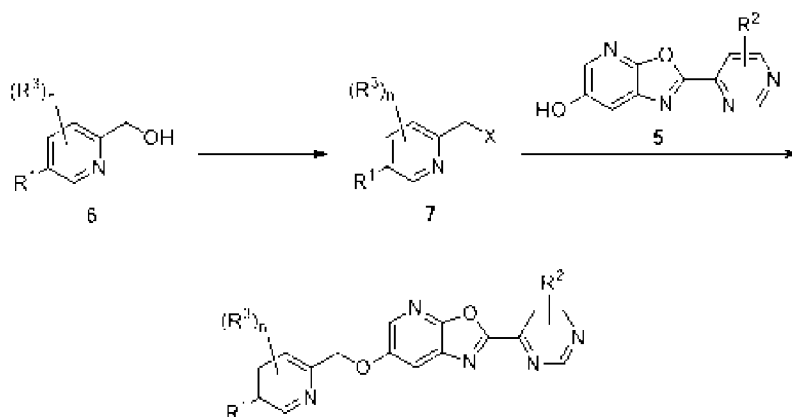


На схеме 1 R² является таким, как описано в настоящем документе, и X представляет собой галоген, такой как бром, хлор или йод. На схеме 1 пиримидин-4-карбоновую кислоту **1** подвергают образованию амидной связи с пиридинаминным соединением **2** в присутствии реагента для пептидного связывания, такого как EDC.HCl, HOBT, HATU и т.п., и подходящего основания, такого как пиридин и т.п., с получением соединений формулы **3**. Альтернативно, пиримидин-4-карбоновая кислота **1** может быть превращена в соответствующий ацилгалогенид пиримидина посредством приведения в контакт соединения **1** с галогенирующим агентом, включая, но не ограничиваясь ими, оксихлорид фосфора (V), оксалилхлорид и т.п., и последующего взаимодействия напрямую с пиридинаминным соединением **2** с получением соединений формулы **3**. Затем соединение **3** циклизуют путем обработки основанием, таким как карбонат натрия и т.п., под микроволновым облучением с получением оксазолопиридинового соединения **4**. Оставшийся галогенид в оксазолопиридиновом соединении **4** можно превратить в гидроксильную группу посредством борилирования по Мияуре (например, в присутствии реагента на основе палладия, такого как PdCl₂(dppf) или любого другого подходящего реагента, бис(пинаколата)дибора и подходящего основания, такого как ацетат калия и т.п.), с последующим окислением промежуточного боронатного сложного эфира тетрагидратом пербората натрия или любым другим подходящим реагентом с получением соединений формулы **5**.

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

20

Схема 2

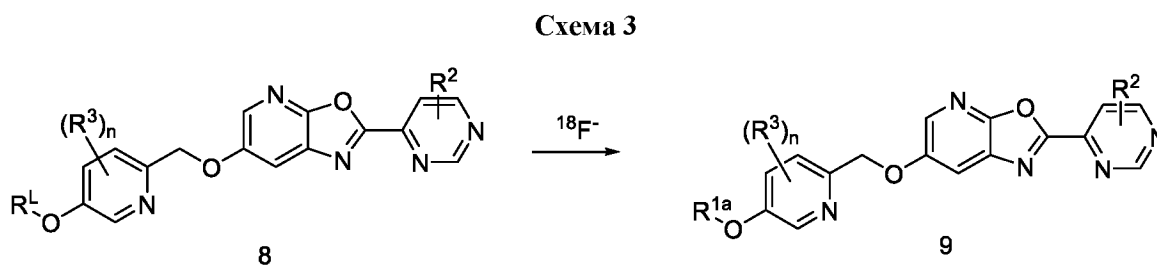


Формула I, Ia или Ib

На схеме 2 R^1 , R^2 , R^3 и n являются такими, как описано в настоящем документе, и X представляет собой галоген, такой как бром, хлор или йод. На схеме 2 первичный спирт пиридиновых соединений формулы 6 превращают в галогенид путем обработки тионилхлоридом и т.п. с получением соединений формулы 7. Соединения формулы I, Ia или Ib можно получить по реакции S_N2 между оксазолопиридиновым соединением 5 и пиридиновым соединением 7 в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия и т.п. Альтернативно, пиридиновое соединение 6 можно подвергать непосредственному взаимодействию с оксазолопиридиновым соединением 5 в подходящих условиях реакции Мицунобу (например, в присутствии цианометилтрибутилфосфорана, трифенилфосфина и азодикарбоксилата или любого другого подходящего реагента) с получением соединений формулы I, Ia или Ib.

Синтез соединений, описанных в настоящем документе, также может быть осуществлен способом, описанным в настоящем документе, или способами, известными в данной области техники, например, описанными в международной публикации № WO 2016/033445.

Синтез соединений формулы I, Ia или Ib, описанных в настоящем документе, которые содержат ^{18}F -радионуклид, включая, но не ограничиваясь им, соединение 9, можно осуществлять в соответствии со схемой 3.



На схеме 3 R^2 , R^3 и n являются такими, как описано в настоящем документе; R^L представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или дейтерированный C_{1-6} галогеналкил, замещенный одной уходящей группой (такой как мезилат, тозилат или трифлат); и R^{1a} в соединении 9 представляет собой C_{1-6} галогеналкил или дейтерированный C_{1-6} галогеналкил, где по меньшей мере один галоген из R^{1a}

представляет собой ^{18}F . На схеме 3 анион ^{18}F , полученный из циклотрона, подвергают взаимодействию с соединением 8 в присутствии основания (такого как карбонат калия, 2-(*трет*-бутил)-1,1,3,3-тетраметилгуанидин и т.п.) в условиях фазового переноса (например, К2,2,2 и т.п.) с получением соединения 9 в стандартных условиях.

5 Специалистам в данной области техники понятно, что любое из соединений, описанных в настоящем документе, может быть получено из исходных материалов, приобретенных у коммерческого поставщика. Альтернативно, синтезы соединений, описанных в настоящем документе, могут быть такими, как описано в настоящем документе, или могут быть известны специалистам в данной области техники.

10 ПРИМЕРЫ

Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники понятно, что технологии, описанные в следующих примерах, представляют собой технологии, которые хорошо работают при практическом осуществлении настоящего изобретения, и, следовательно, их можно рассматривать как представляющие собой конкретные способы осуществления изобретения на практике. Однако 15 специалистам в данной области техники в свете представленного описания будет понятно, что могут быть сделаны многочисленные изменения конкретных описанных вариантов реализации, и при этом все еще будет получен подобный или аналогичный результат без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

20 1. Общие экспериментальные способы

Доступные в продаже реагенты и растворители (марки для ВЭЖХ) использовали без дополнительной очистки. Спектры ^1H ЯМР записывали на спектрометре Bruker DRX 500 МГц, или на спектрометре Bruker DPX 250 МГц, или на спектрометре Bruker AVANCE 300, или на спектрометре Bruker AVANCE 500 в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги (δ) представлены в 25 миллионных долях. Колоночная флэш-хроматография относится к автоматизированной очистке на системах Biotage Isolera с использованием предварительно упакованных колонок с диоксидом кремния соответствующего размера SNAP или KPNH, а растворители указаны в экспериментальном разделе; или на системах Isco Combiflash Rf с использованием предварительно упакованных колонок с диоксидом кремния соответствующего размера, а растворители указаны в экспериментальном разделе. 30 Обращенно-фазовую хроматографию ЖХСД проводили на системах Isco Combiflash Rf с использованием предварительно упакованных колонок C18 соответствующего размера и растворителей, указанных в экспериментальном разделе. Анализ тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластинах Kieselgel 60 F254 (Merck) и визуализировали с помощью УФ света. Хроматографию СЖХ проводили на системе Biotage Isolute Flash SCX-2, загружая образец в метанол 35 и элюируя метанолом, затем 5% раствором аммиака в метаноле.

2. Аналитические методы

Методы ВЭЖХ с кислотной фазой

Альтернативно, ВЭЖХ-МС (METCR1410) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV, используя обращенно-фазовую колонку Kinetix Core-Shell C18 (5 мкм, 2,1 X 50 мм) при температуре колонки 40 °С, градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты, В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) за 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин, объем ввода пробы 3 мкл, скорость потока = 1,2 мл/мин. Все остальные аспекты метода были без изменений.

Альтернативно, аналитическую ВЭЖХ-МС (MET-uHPLC-AB-101) проводили на системе Waters Acquity UPLC с PDA и ИДС детекторами, используя колонку Phenomenex Kinetex-XB C-18 (1,7 мкм, 2,1 мм X 100 мм) при температуре колонки 40 °С, градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты; В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) за 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин, скорость потока = 0,6 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор Waters Acquity. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 150 до 850 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя Waters ZQ. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

Альтернативно, СВЭЖХ (METAMRI001) проводили на системе Waters Acquity H-Class, используя колонку Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 75 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% трифторуксусной кислоты; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусной кислоты) при комнатной температуре колонки (приблизительно 22 °С) за 6,0 мин, затем 100% В в течение 2,0 мин, скорость потока = 0,5 мл/мин. УФ спектры записывали при 254 и 215 нм.

Альтернативно, СВЭЖХ (METAMRI002) проводили на системе Waters Acquity H-Class, используя колонку Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 75 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% трифторуксусной кислоты; В = ацетонитрил/0,1% трифторуксусной кислоты) при комнатной температуре колонки (приблизительно 22 °С) за 6,0 мин, затем 100% В в течение 2,0 мин, скорость потока = 0,4 мл/мин. УФ спектры записывали при 254 и 215 нм.

Альтернативно, масс-спектры и анализы ЖХМС проводили на системе Waters Acquity SQD (ИЭР, сверхэффективная ЖХМС) или на системе ЖХМС Agilent G6100A SQ. Все соединения из примеров демонстрировали ЖХ чистоту >95%, если не указано иное.

Методы ВЭЖХ с основной фазой

Аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1600) проводили на системах Hewlett Packard HPLC, используя обращенно-фазовые колонки Phenomenex Gemini C18 (3 мкм, 2,0 x 100 мм), градиент 5-100% В (А = 2 мМ бикарбонат аммония в воде, забуференной до pH 10, В = ацетонитрил) за 5,5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин, объем ввода пробы 3 мкл, скорость потока = 0,5 мл/мин. УФ спектры записывали при 215 нм, используя PDA детектор Waters. Масс-спектры записывали в диапазоне m/z от 150 до 850 с частотой регистрации 2 скана в секунду, используя Waters ZQ. Интегрировали данные и записывали с помощью программного обеспечения OpenLynx.

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

Методы препаративной ВЭЖХ

Препаративное разделение методом ВЭЖХ проводили на системе Varian Prep HPLC с использованием препаративных LC-насосов Varian SD-1 и детектора ProStar 325 в УФ/видимом диапазоне. Использовали колонку XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19 x 250 мм), элюировали в соответствии с градиентом растворителей по методу 2.

Метод 2

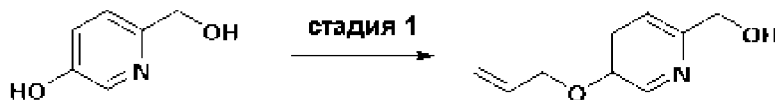
Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	%А	%В
0,0	5	95	5
0,5	5	95	5
1,0	20	95	5
4,0	20	95	5
44,0	20	0	100

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

В = ацетонитрил

Промежуточные соединения

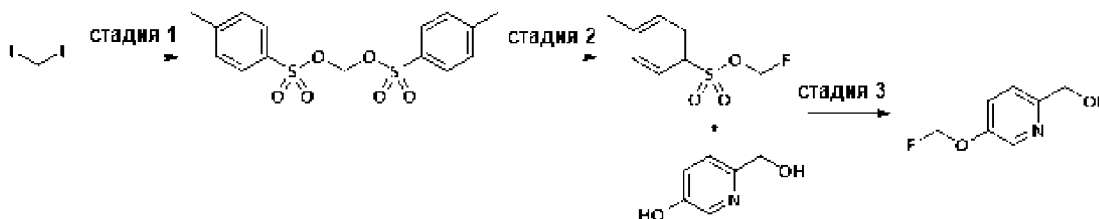
10 Промежуточное соединение 1: (5-(Аллилокси)пиридин-2-ил)метанол



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

15 Раствор 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (100 мг, 0,799 ммоль) и аллилбромид (0,080 мл, 0,92 ммоль) в ацетоне (3,0 мл) обрабатывали раствором карбоната калия (166 мг, 1,19 ммоль) в воде (3,0 мл) по каплям, затем раствор нагревали при 60 °С в течение 2 часов. По истечении указанного времени раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали МТБЭ (3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали фильтрат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 8,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 - 7,16 (м, 2H), 6,11 - 5,98 (м, 1H), 5,47 - 5,45 (м, 1H), 5,41 - 5,30 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,61 - 20 4,58 (м, 2H), 3,39 (шс, 1H).

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



Стадия 1: Метиленбис(4-метилбензолсульфонат)

Смесь *n*-толуолсульфоната серебра (11,5 г, 41,1 ммоль) и MeCN (43,4 мл) обрабатывали диодметаном (5,00 г, 18,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 16 часов. По истечении указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали осадок на фильтре MeCN (3 x 20 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли ДХМ (40 мл), суспензию фильтровали и промывали осадок на фильтре ДХМ (3 x 20 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток перекристаллизовывали из EtOH (30 мл). Выделенный продукт сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 4H), 7,25 (д, J = 8,7 Гц, 4H), 5,81 (с, 2H), 2,45 (с, 6H).

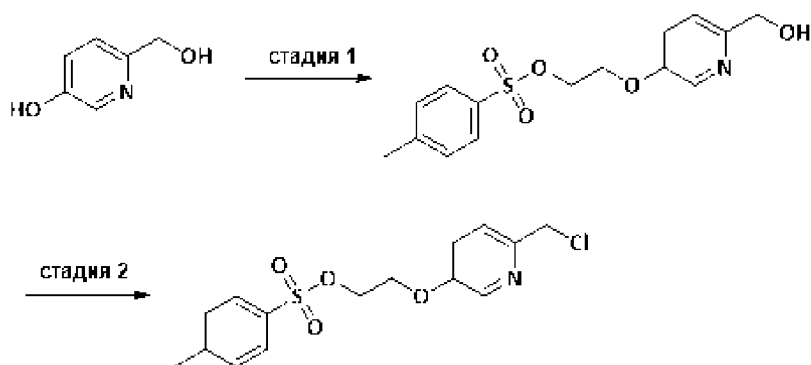
Стадия 2: Фторметил-4-метилбензолсульфонат

Смесь метиленбис(4-метилбензолсульфоната)(4,09 г, 11,5 ммоль) и MeCN (26,7 мл) обрабатывали 1 М TBAF в ТГФ (12,6 мл, 12,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. По истечении указанного времени удаляли растворитель в вакууме и растворяли полученный остаток в EtOAc (40 мл). Полученный раствор промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 7,84 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,74 (д, J = 51,0 Гц, 2H), 2,64 (с, 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 смесь при 70 °С в течение 16 часов. По истечении указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) 8,32 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 54,0 Гц, 2H), 5,41 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 5,7 Гц, 2H).

30 Промежуточное соединение 3: 2-((6-(Хлорметил)пиридин-3-ил)окси)этил-4-метилбензолсульфонат



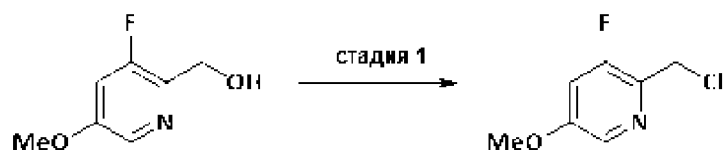
Стадия 1: 2-((6-(Гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)этил-4-метилбензолсульфонат

Этиленди(*n*-толуолсульфонат) (3,55 г, 9,59 ммоль) добавляли к смеси 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (400 мг, 3,20 ммоль) и карбоната цезия (3,12 г, 9,59 ммоль) в MeCN (40 мл) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 2,5 часа. По истечении указанного времени реакционную смесь охлаждали, фильтровали через диатомовую землю и промывали осадок на фильтре EtOAc (2 x 50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 8,13 - 8,12 (м, 1H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,16 - 7,14 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,41 - 4,38 (м, 2H), 4,22 - 4,19 (м, 2H), 3,33 (шс, 1H), 2,46 (с, 3H).

Стадия 2: 2-((6-(Хлорметил)пиридин-3-ил)окси)этил-4-метилбензолсульфонат

Тионилхлорид (0,208 мл, 2,85 ммоль) добавляли к раствору 2-((6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)этил-4-метилбензолсульфоната (460 мг, 1,42 ммоль) в ДХМ (9,9 мл) при 0 °С и перемешивали раствор при 0 °С в течение 1 часа. По истечении указанного времени реакционную смесь вливали в воду (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 8,13 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37 - 7,34 (м, 3H), 7,12 (дд, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,41 - 4,38 (м, 2H), 4,22 - 4,19 (м, 2H), 2,46 (с, 3H).

Промежуточное соединение 4: 2-(Хлорметил)-3-фтор-5-метоксипиридин



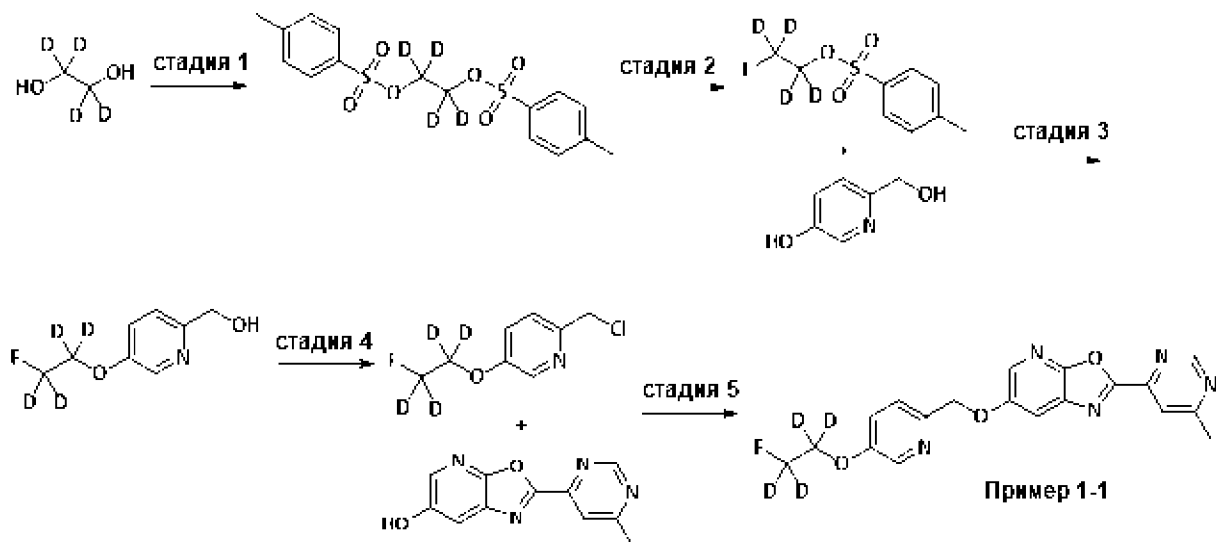
Стадия 1: 2-(Хлорметил)-3-фтор-5-метоксипиридин

Тионилхлорид (0,065 мл, 0,89 ммоль) добавляли к смеси (3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)метанола (70 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (3,1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. По истечении указанного времени смесь вливали в воду (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без очистки.

Способ 1

Схема способа 1



5

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 смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. По истечении указанного времени добавляли ДХМ (40 мл) и промывали смесь водой (100 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл) и сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% EtOAc в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 4H), 7,34 (д, J = 7,8 Гц, 4H), 2,46 (с, 6H). МС (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 375.

10

15 Стадия 2: 2-Фторэтил-1,1,2,2-*d*₄-4-метилбензолсульфонат

Добавляли TBAF, 1,0 М в ТГФ (8,97 мл, 8,97 ммоль), к этан-1,2-диил-*d*₄-бис(4-метилбензолсульфонату) (2,80 г, 7,48 ммоль) в MeCN (17,4 мл) и перемешивали смесь при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. По истечении указанного времени смесь охлаждали, разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (40 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (100 мл) и сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-100% ДХМ в гептане) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,82 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H).

20

Стадия 3: (5-(2-Фторэтокси-1,1,2,2-*d*₄)-пиридин-2-ил)метанол

Смесь 2-фторэтил-1,1,2,2-*d*₄-4-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 ч. По истечении указанного времени охлаждали реакционную смесь и фильтровали через диатомовую землю. Остаток на фильтре промывали EtOAc (2

5 x 50 мл) и концентрировали фильтрат под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 8,29 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,39 (шс, 1H).

Стадия 4: 2-(Хлорметил)-5-(2-фторэтокси-1,1,2,2-*d*₄)пиридин

10 Тионилхлорид (0,139 мл, 1,91 ммоль) добавляли к смеси (5-(2-фторэтокси-1,1,2,2-*d*₄)пиридин-2-ил)метанола (167 мг, 0,953 ммоль) в ДХМ (6,7 мл) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. По истечении указанного времени вливали смесь в воду (25 мл), разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (2 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H

15 ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 8,30 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H).

Стадия 5: 6-((5-(2-Фторэтокси-1,1,2,2-*d*₄)пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин

Карбонат калия (391 мг, 2,83 ммоль) добавляли к смеси 2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ола (215 мг, 0,942 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-(2-фторэтокси-1,1,2,2-*d*₄)пиридина (182 мг, 0,942 ммоль) в ДМФА (5,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов и при 40 °С в течение 5 часов. По истечении указанного времени смесь охлаждали, смешивали с водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл) и ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат под

25 вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1-1: 6-((5-(2-Фторэтокси-1,1,2,2-*d*₄)пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин

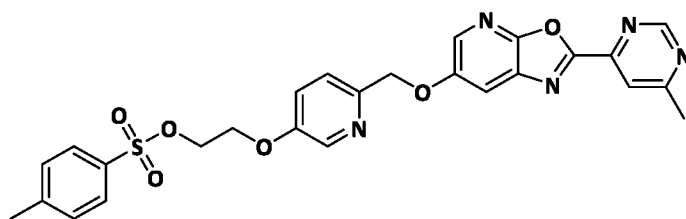
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 9,32 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 2,70 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) -225,80. T_r(METAMRI001) = 3,38 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 386,2, 99%.

30

Следующие дополнительные соединения были получены способом 1:

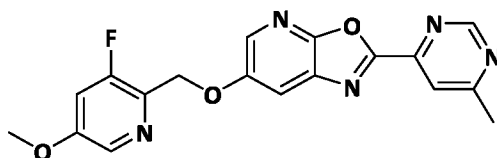
Пример 1-2: 2-(((6-((2-(6-Метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)окси)этил-4-метилбензолсульфонат

35



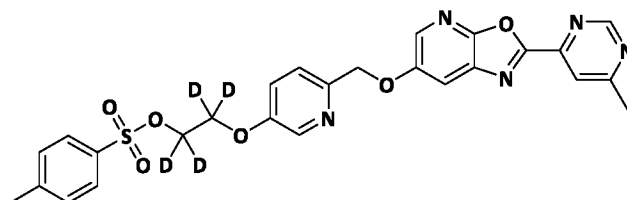
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,42 - 4,39 (м, 2H), 4,24 - 4,21 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,46 (с, 3H). Tr(МЕТАМРИ001) = 4,05 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 534,3, 99%.

Пример 1-3: 6-((3-Фтор-5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин



¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 9,31 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 11,0, 2,5 Гц, 1H), 5,31 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,70 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) -122,91. Tr(МЕТАМРИ001) = 3,72 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 368,1, 99%.

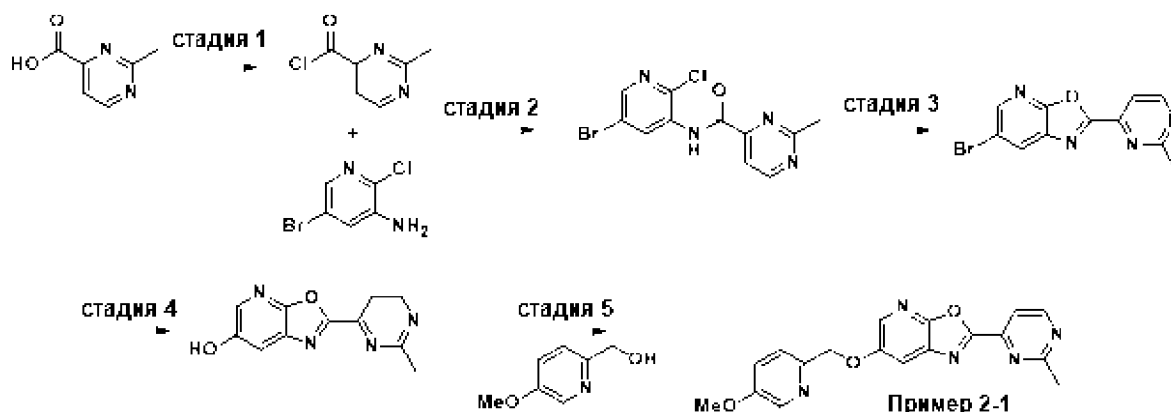
Пример 1-4: 2-(((2-((6-Метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)окси)-этил-1,1,2,2-*d*₄-4-метилбензолсульфонат



¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 9,31 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 0,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 8,5, 2,0 Гц, 2H), 7,75 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,45 (с, 3H). Tr(МЕТАМРИ001) = 4,37 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 538,3, 99%.

Способ 2

Схема способа 2



Стадия 1: 2-Метилпиримидин-4-карбонилхлорид

К раствору 2-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (5,0 г, 36,2 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) добавляли *N,N*-диметилформаид (0,2 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли оксалилхлорид (5,7 мл, 66,2 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и перегоняли совместно с дихлорметаном (3 x 30 мл) с получением указанного в заголовке соединения. Tr(METCR1410) (MeOH) = 0,64 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 158, 85%, в форме метилового эфира.

10 Стадия 2: *N*-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 2-метилпиримидин-4-карбонилхлорида (5,7 г, 36,2 ммоль) в пиридине (40 мл) при 0 °С добавляли 5-бром-2-хлорпиридин-3-амин (7,9 г, 38,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду. Осадок фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) 10,64 (с, 1H), 9,09 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,82 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H). Tr(METCR1410) = 1,23 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 327, 329, 96%.

Стадия 3: 4-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-2-метилпиримидин

В двух экземплярах: К раствору *N*-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)-2-метилпиримидин-4-карбоксамид (400 мг, 1,22 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (12 мл) в емкости для микроволновой печи добавляли карбонат натрия (129 мг, 1,22 ммоль). Закрывали реакционную емкость и облучали при 160 °С в течение 2 часов. Объединенные охлажденные реакционные смеси концентрировали под вакуумом и растирали остаток с водой. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% этилацетат в гептане, затем 0-25% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,04 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,79 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H). Tr(METCR1410) = 1,01 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 291, 293, 82%.

Выделенный исходный материал разделяли (200 мг и 330 мг) и реакцию повторяли при большем разведении (в 10 мл и 15 мл *N,N*-диметилформамида, соответственно). Реакционные смеси

нагревали в течение 7 и 2 часов, соответственно, и очищали, как описано выше, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,13 - 8,95 (м, 1H), 8,78 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,66 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H). T_r(METCR1410) = 1,01 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 291, 293, 63%.

5 Стадия 4: 2-(2-Метилпиримидин-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ол

Растворяли 4-{6-бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил} -2-метилпиримидин (170 мг, 0,58 ммоль) в диоксане (10 мл) и дегазировали потоком N₂ в течение 10 минут. Добавляли ацетат калия (143 мг, 1,46 ммоль), бис(пинаколато)дибор (163 мг, 0,64 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (PdCl₂(dppf).ДХМ) (43 мг, 0,06 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100 °С в атмосфере азота в течение 2,5 часа. После полного превращения в боронатный эфир/бороновую кислоту реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (3 мл), затем тетрагидрат пербората натрия (108 мг, 0,7 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (5 мл) и отфильтровывали полученный осадок, и сушили с получением 15 указанного в заголовке соединения. T_r(METCR1410) = 0,77 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 229, 59%.

Стадия 5: {4-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метилпиримидин

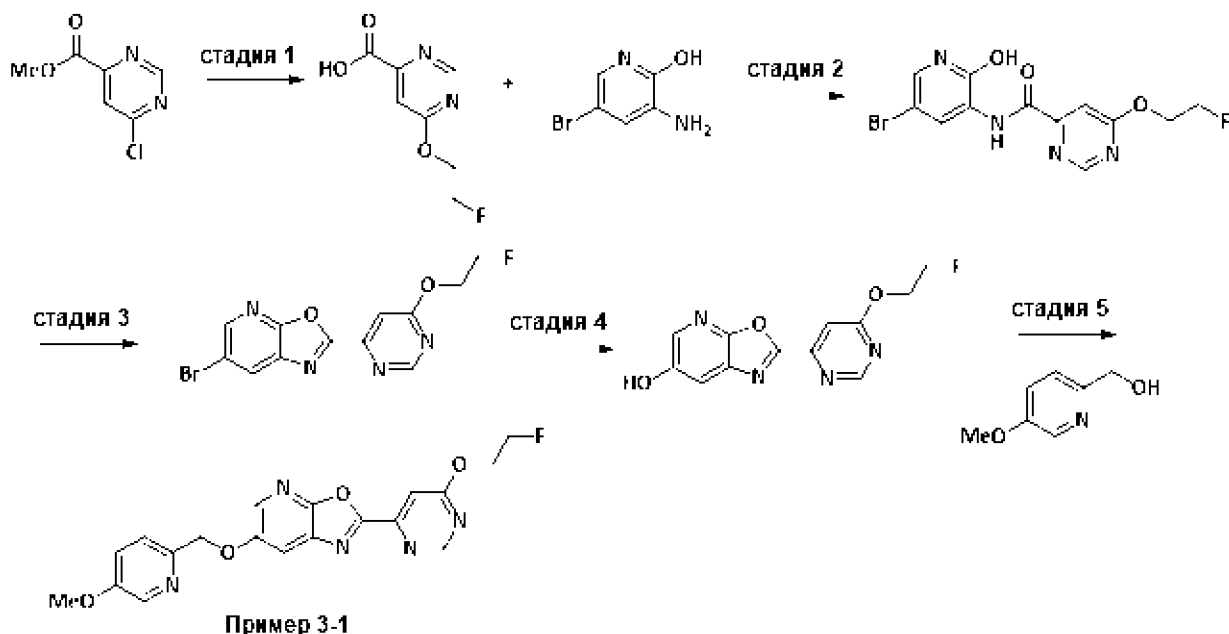
В пробирку для работы под давлением добавляли 2-(2-метилпиримидин-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ол (59%, 74 мг, 0,19 ммоль), (5-метоксипиридин-2-ил)метанол (26,62 мг, 0,19 ммоль) и СМВР (0,06 мл, 0,21 ммоль) в толуоле. Емкость герметизировали и нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество (цианометил)трибутилфосфорана (СМВР) (0,10 мл, 0,38 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 110 °С в течение 7 часов. Охлажденную реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растирали со смесью этилацетат:гептан в соотношении 1:1, со смесью этилацетат:гептан в соотношении 3:1 и, наконец, с 100% этанолом с 25 получением указанного в заголовке соединения.

Пример 2-1: {4-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метилпиримидин.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,01 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,33 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 8,20 - 8,10 (м, 2H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,78 (с, 3H). T_r(MET-uHPLC-AB-101) = 2,28 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 350,2, 96%

Способ 3

Схема способа 3



Стадия 1: 6-(2-Фторэтоксипиридин-4-карбоновая кислота

5 К перемешиваемому раствору 2-фторэтанола (0,62 мл, 10,7 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (60%, 428 мг, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут и добавляли этил-6-хлорпиридин-4-карбоксилат (1,0 г, 5,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и разбавляли этилацетатом (15 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором (10 мл). Водную фазу подкисляли с помощью 2 М HCl и экстрагировали смесью хлороформ:изопропанол (3:1, 5 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-*d*₆) 8,91 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 4,93 - 4,71 (м, 2H), 4,70 - 4,55 (м, 2H). Tr(METCR1410) = 0,37 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 187, 100%.

15 Стадия 2: N-(5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-6-(2-фторэтоксипиридин-4-карбоксамида

EDC.HCl (745 мг, 3,9 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-5-бромпиридин-2-ола (490 мг, 2,6 ммоль) и 6-(2-фторэтоксипиридин-4-карбоновой кислоты (482 мг, 2,6 ммоль) в пиридине (20 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и собирали полученный осадок, промывали водой и гептаном и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) 12,52 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,01 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,8 Гц, 2H), 4,87 - 4,74 (м, 2H), 4,74 - 4,65 (м, 2H). Tr(METCR1410) = 1,05 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 357, 359, 76%.

Стадия 3: 4-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-6-(2-фторэтокси)пиримидин

Смесь трифенилфосфина (725 мг, 2,76 ммоль), гексахлорэтана (818 мг, 3,45 ммоль) и триэтиламина (0,77 мл, 5,53 ммоль) в ДХМ (25 мл) перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли *N*-(5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-6-(2-фторэтокси)пиримидин-4-карбоксамид (94%, 525 мг, 1,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После выдерживания в течение ночи наблюдали осадок. Осадок собирали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Т_r(METCR1600) = 1,05 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 339, 341, 88%.

Стадия 4: 2-[6-(2-Фторэтокси)пиримидин-4-ил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ол

В двух экземплярах: 4-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-6-(2-фторэтокси)пиримидин (195 мг, 0,58 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) в пробирке для работы под давлением и дегазировали потоком N₂ в течение 10 минут. Добавляли ацетат калия (141 мг, 1,44 ммоль), бис(пинаколато)дибор (161 мг, 0,63 ммоль) и PdCl₂(dppf) (42 мг, 0,06 ммоль) и реакционную емкость герметизировали и нагревали при 80 °С в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционные смеси объединяли и охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли воду (5 мл) и полученный осадок удаляли фильтрованием. К фильтрату добавляли тетрагидрат пербората натрия (212 мг, 1,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и добавляли воду (10 мл). Осадок собирали вакуумным фильтрованием и дополнительно сушили под вакуумом при 40 °С в течение 2 часов с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) 10,29 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (с, 2H), 4,86 (с, 1H), 4,75 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 4,68 (с, 1H). Т_r(METCR1410) = 0,89 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 277, 74%.

Стадия 5: 4-(2-Фторэтокси)-6-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиримидин

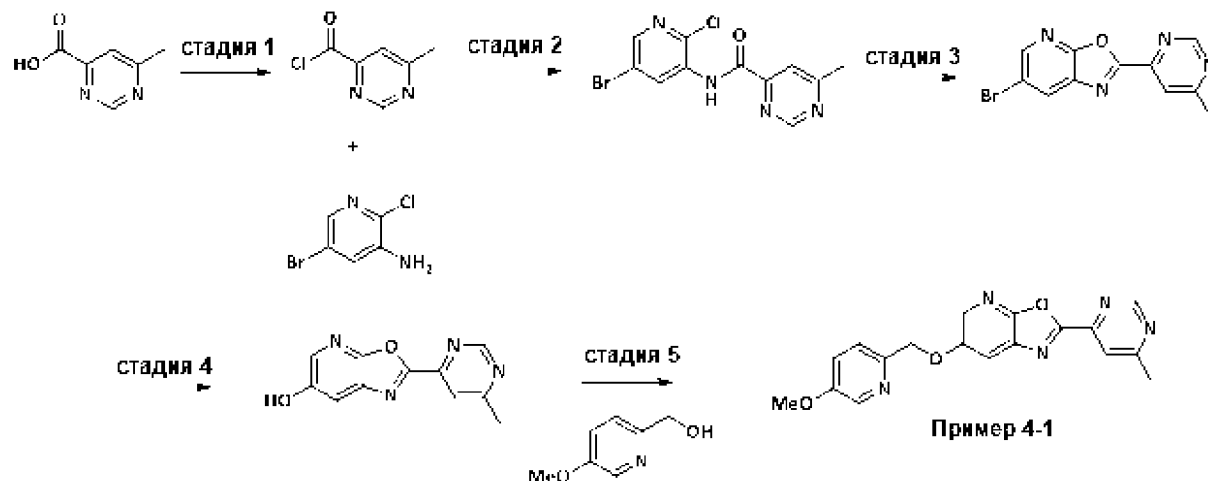
В пробирку для работы под давлением добавляли 2-[6-(2-фторэтокси)пиримидин-4-ил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*] пиридин-6-ол (74%, 223 мг, 0,6 ммоль), (5-метоксипиридин-2-ил)метанол (91 мг, 0,66 ммоль) и СМВР (0,19 мл, 0,72 ммоль) в толуоле (5 мл). Емкость герметизировали и нагревали при 100 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь повторно обрабатывали (5-метоксипиридин-2-ил)метанолом (91 мг, 0,66 ммоль) и СМВР (0,19 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при 100 °С в течение еще 15 часов. Охлажденную реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией (0-20% метанола в ДХМ), затем препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 3-1: 4-(2-Фторэтокси)-6-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиримидин

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,04 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8,33 - 8,31 (м, 2H), 8,16 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J = 8,6, 2,9$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,89 - 4,66 (м, 2H), 4,78 - 4,74 (м, 2H), 3,84 (с, 3H). Т_г(МЕТ-иHPLC-AB-101) = 2,67 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 398, 99%.

Способ 4

5 Схема способа 4



Стадии 1 и 2: *N*-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид

К раствору 5-бром-2-хлорпиридин-3-амина (1,61 г, 7,8 ммоль) в пиридине (25 мл) добавляли 6-метилпиримидин-4-карбоновую кислоту (1,07 г, 7,8 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям в течение 10 минут добавляли оксихлорид фосфора (V) (1,44 мл, 15,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем гасили при 0 °С водой (10 мл) и затем концентрировали в вакууме. Растирали остаток с водой с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (с, 1H), 9,31 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 2,65 (с, 3H). Т_г(МЕТСR1410) = 1,24 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 327, 329, 100%.

Стадия 3: 4-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-6-метилпиримидин

В четырех экземплярах: К раствору *N*-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид (400 мг, 1,22 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (15 мл) в емкости для микроволновой печи добавляли карбонат натрия (129 мг, 1,22 ммоль). Герметизировали емкость и облучали при 160 °С в течение 4 часов. Концентрировали охлажденную реакционную смесь под вакуумом и растирали остаток с водой. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc в гептане, затем 0-20% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,32 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,32 - 8,26 (м, 1H), 2,65 (с, 3H). Т_г(МЕТСR1410) = 1,01 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 291, 293, 66%.

25 Стадия 4: 2-(6-Метилпиримидин-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ол

4-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-6-метилпиримидин (66%, 163 мг, 0,37 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) в пробирке для работы под давлением и дегазировали потоком N₂ в течение 10 минут. Добавляли ацетат калия (91 мг, 0,92 ммоль), бис(пинаколато)дибор (103 мг, 0,41 ммоль) и PdCl₂(dppf) (27 мг, 0,04 ммоль), и герметизировали реакционную емкость, и нагревали при 100 °С в атмосфере азота в течение 4 часов. После полного превращения в сложный боронатный эфир/бороновую кислоту реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (3 мл) и собирали и удаляли полученный осадок. К фильтрату добавляли тетрагидрат пербората натрия (78 мг, 0,50 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (3 мл) и собирали полученный остаток, и сушили вакуумным фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения. Tr(METCR1410) = 0,81 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 229, 43%.

Стадия 5: 4-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-6-метилпиримидин

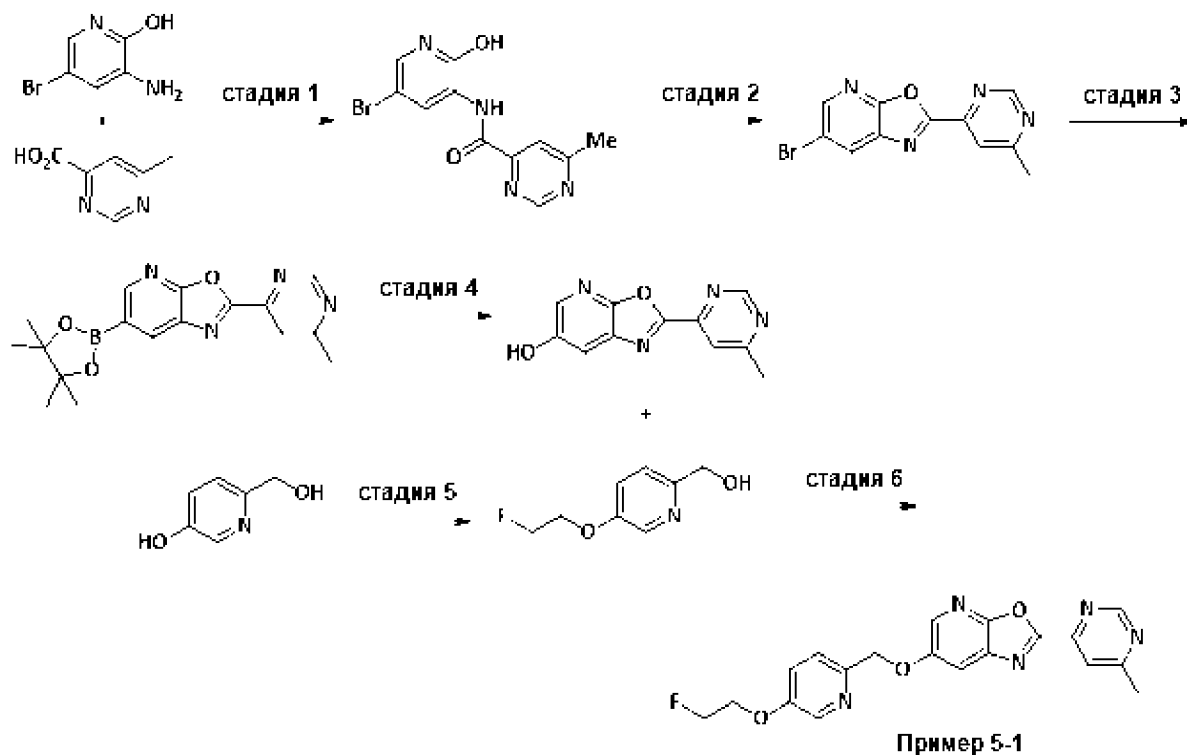
В пробирку для работы под давлением добавляли 2-(6-метилпиримидин-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ол (47%, 70 мг, 0,14 ммоль), (5-метоксипиридин-2-ил)метанол (40 мг, 0,29 ммоль) и СМВР (0,08 мл, 0,29 ммоль) в толуоле (5 мл). Герметизировали емкость и нагревали при 75 °С в течение 8 часов. Снова обрабатывали реакционную смесь (5-метоксипиридин-2-ил)метанолом (40 мг, 0,29 ммоль) и СМВР (0,08 мл, 0,29 ммоль) и нагревали при 75 °С в течение 10 часов. Реакционную смесь снова повторно обрабатывали (5-метоксипиридин-2-ил)метанолом (40 мг, 0,29 ммоль) и СМВР (0,08 мл, 0,29 ммоль) и нагревали при 75 °С в течение 3 часов. Охлажденную реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растирали со смесью 3:1 EtOAc:гептан, а затем со смесью 3:1 этанол:вода. Полученный материал дважды очищали колоночной хроматографией (0-10% метанола в ДХМ, а затем по отдельности 0-10% EtOAc в гептане, затем 0-10% метанола в ДХМ). После растирания в этаноле и препаративной ВЭЖХ (высокое значение рН) получали указанное в заголовке соединение.

Пример 4-1: 4-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-6-метилпиримидин

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,35 - 8,30 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,64 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,31 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 350, 100%.

Способ 5

Схема способа 5



Стадия 1: N-(5-Бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид

5 Смесь 3-амино-5-бромпиридин-2-ола (1,37 г, 7,25 ммоль) в ДХМ (109 мл) обрабатывали 6-метилпиримидин-4-карбоновой кислотой (1,00 г, 7,25 ммоль) и охлаждали смесь до 0 °С, и обрабатывали пиридином (2,92 мл, 36,2 ммоль) и EDC (2,08 г, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут и при комнатной температуре в течение 16 ч. По истечении указанного времени концентрировали смесь под вакуумом. Полученный остаток растирали с ДХМ (10 мл) и собирали
10 полученный остаток фильтрованием, и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 12,56 (шс, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H).

Стадия 2: 6-Бром-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-b]пиридин

15 Смесь трифенилфосфина (3,56 г, 13,6 ммоль) и гексахлорэтана (2,01 г, 8,49 ммоль) в ДХМ (79 мл) обрабатывали триэтиламиноом (3,78 мл, 27,2 ммоль) по каплям в течение 15 мин. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли N-(5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид (1,05 г, 3,40 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. По истечении указанного времени промывали смесь насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом
20 натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке

соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,34 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H).

Стадия 3: 2-(6-Метилпиримидин-4-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин

5 Смесь 6-бром-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридина (350 мг, 1,20 ммоль), бис(пинаколато)дибора (458 мг, 1,80 ммоль), ацетата калия (295 мг, 3,01 ммоль), PdCl₂(dppf) (88 мг, 0,12 ммоль) и ТГФ (8,8 мл) нагревали при 90 °С в течение 7 часов. По истечении указанного времени смесь охлаждали и обрабатывали водой (5 мл). Полученный продукт собирали фильтрованием, промывали водой (3 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H
10 ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,32 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,36 (с, 12H).

Стадия 4: 2-(6-Метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ол

Смесь 2-(6-метилпиримидин-4-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-
15 оксазоло[5,4-*b*]пиридина (435 мг, 1,29 ммоль) в ТГФ (22,0 мл) обрабатывали смесью тетрагидрата пербората натрия (237 мг, 1,54 ммоль) в воде (22,0 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении указанного времени смесь обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Летучие вещества удаляли в вакууме и фильтровали полученную водную суспензию. Собранный материал промывали водой (15 мл), сушили под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-5% MeOH в ДХМ) с
20 получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 10,29 (с, 1H), 9,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H).

Стадия 5: (5-(2-Фторэтокси)пиридин-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
25 полученную реакцию смесь при 70 °С в течение 24 часов в плотно закрытой пробирке. По истечении указанного времени охлаждали реакцию смесь до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением
30 указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 8,22 (дд, J = 2,7, 0,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 5,32 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,85 - 4,82 (м, 1H), 4,69 - 4,66 (м, 1H), 4,49 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,37 - 4,34 (м, 1H), 4,27 - 4,24 (м, 1H). MS (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 172.

Стадия 6: 6-((5-(2-Фторэтокси)пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин

35 СМВР (0,23 мл, 0,88 ммоль) добавляли к смеси 2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ола (100 мг, 0,438 ммоль) и (5-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил)метанола (113 мг, 0,657

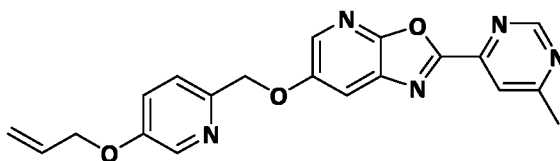
5 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) и нагревали смесь при 100 °С в течение 2 часов. По истечении указанного времени смесь охлаждали до комнатной температуры, адсорбировали на силикагеле с помощью смеси 1:1 MeOH/ДХМ (100 мл) и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-10% MeOH в ДХМ). Продукт растирали с ацетонитрилом с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 5-1: 6-((5-(2-Фторэтокси)пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,29 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,82 - 4,81 (м, 1H), 4,73 - 4,71 (м, 1H), 4,39 - 4,37 (м, 1H), 4,33 - 4,31 (м, 1H), 2,64 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) -222,33. Т_r(МЕТАМРИ002) = 3,00 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 382,2, 98%.

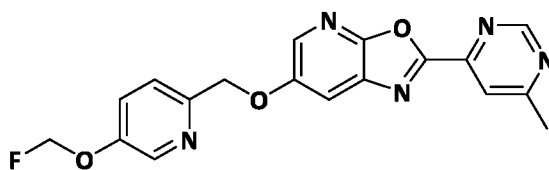
Следующие дополнительные соединения были получены способом 1:

15 **Пример 5-2: 6-((5-(Аллилокси)пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин**



20 ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,29 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,33 - 8,32 (м, 2H), 8,25 (д, J = 0,3 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 5,4, 1,8 Гц, 1H), 6,09 - 6,01 (м, 1H), 5,44 - 5,40 (м, 1H), 5,31 - 5,28 (м, 3H), 4,68 - 4,67 (м, 2H), 2,64 (с, 3H). Т_r(МЕТАМРИ002) = 13,03 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 376,1, 99%.

Пример 5-3: 6-((5-(Фторметокси)пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин



25 ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,29 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 5,94 (д, J = 54,0 Гц, 2H), 5,34 (с, 2H), 2,64 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) -151,59. Т_r(МЕТАМРИ002) = 12,49 мин, (ИЭР⁺) (M+H)⁺ 368,1, 98%.

Способ 6

Схема способа 6



6-((5-(2-фторэтоксиде)-1,1,2,2-*d*₄)пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-

***b*]пиридин (пример 1-1)** К перемешиваемой смеси фторида калия (0,00011 г, 0,0019 ммоль), 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-дизабицикло[8.8.8]гексакозана (K222, 0,00418 г, 0,011 ммоль) и 2-*tert*-бутил)-1,1,3,3-тетраметилгуанидина (BTMG, 0,0019 г, 0,011 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,35 мл) добавляли 2-(((2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)окси)этил-1,1,2,2-*d*₄-4-метилбензолсульфонат (пример 1-4) (0,00199 г, 0,00370 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 30 мин. По истечении указанного времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смешивали с муравьиной кислотой (0,1 мл) и вводили через шприцевой фильтр (0,2 мкм) в колонку XBridge C18 (5 мкм ODB, 19 x 250 мм), элюировали 22% CAN в воде (0,1% муравьиной кислоты об./об.) в течение 30 мин (20 мл/мин). Фракции, собранные между 19,87 и 21,32 мин, концентрировали с получением 6-((5-(2-фторэтоксиде)-1,1,2,2-*d*₄)пиридин-2-ил)метокси)-2-(6-метилпиримидин-4-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридина: ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,29 (с, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,32 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (дд, *J* = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,63 (с, 3H); МС (ИЭР) *m/z* 386 [M + H]⁺; ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), 5 мкм, 4,6 x 150 мм), 5-90% ACN в воде (0,1% ТФК об./об.) в течение 20 мин (1,15 мл/мин), *t*_R = 8,28 мин, >99% (AUC) при 254 и 215 нм.

Биологические анализы

Анализ радиолигандного связывания экзона 1-Q46

Для анализа радиолигандного связывания (RBA) получали белок MBP-НТТ(1-89)Q46-His(6х) («экзон1-Q46») на основании предыдущей публикации (Scherzinger et al. Cell, том 90, 549–558, 8 августа 1997). Для экспериментов инкубировали 30 мкМ MBP-экзон1-Q46 с 150 мкг/мл тромбина в аналитическом буфере (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris, pH 8,0) и 2 мМ CaCl₂ в течение 16 часов при 37 °С. Агрегированный белок экзон1-Q46 гранулировали посредством центрифугирования при 13000 об./мин в течение 5 минут на настольной центрифуге и снова растворяли в таком же объеме аналитического буфера. Экспериментальные соединения получали титрованием в ДМСО в 11 концентрациях от 63 мкМ до 2 нМ. Для RBA агрегаты белка Exon1-Q46 и экспериментальные соединения предварительно инкубировали в аналитическом буфере в течение 20 минут при комнатной температуре в объеме 100 мкл на лунку в 96-луночном планшете (ПП, круглодонный). Затем добавляли лиганд в количестве 50 мкл на лунку и инкубировали в течение 60 минут при 37 °С. Конечные аналитические концентрации составляли от 1 мкМ до 30 пМ экспериментального соединения, 1 мкМ белка экзон1-Q46 (эквивалентная концентрация мономера) и 0,3 нМ лиганда [³H₃-метил]-5-((5-метоксипиридин-2-

ил)метокси)-2-(пиразин-2-ил)бензо[d]оксазола. Переносили образцы на фильтровальные пластины GF/B и промывали 2x 200 мкл PBS, используя Filtermate Harvester. После высушивания фильтровальных пластин в течение 1 часа при 55 °С закрывали заднюю поверхность пластин фольгой и добавляли 30 мкл на лунку сцинтилляционной жидкости (Packard MicroScint 40), инкубировали в течение 15 минут в темноте и подсчитывали на ридере MicroBeta. Для анализа нормализовали повторные данные из независимых аналитических планшетов относительно 0% и 100% ингибирования, используя контрольные лунки с носителем (0% ингибирование) и 1 мкМ [³H₃-метил]-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-2-(пиразин-2-ил)бензо[d]оксазола без метки (100% ингибирование). Определяли значения IC₅₀ с помощью сигмоидальной модели ингибирования с четырьмя переменными (верхнее значение, нижнее значение, угол наклона, IC₅₀) в обобщенном выравнивании с использованием нормализованных повторных данных.

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

№ соединения	Диапазон эффективности
1-1	+++
1-2	+++
1-3	+++
2-1	+++
3-1	+++
4-1	+++
5-1	+++
5-2	+++
5-3	+++

Визуализация на мышинной модели и влияние дейтерия на поглощение в костях

В исследование включали в общей сложности 61 мышшь дикого типа (WT) и 68 гетерозиготных (HET) мышей Q175DN в возрасте 3 и 9 месяцев. Динамическую визуализацию мкПЭТ/КТ (90 мин для соединения 1-1 с меткой ¹⁸F) проводили у мышей HET Q175DN и однопометных животных WT.

Динамическое ПЭТ-сканирование

Визуализацию методом микроПЭТ/КТ проводили на двух ПЭТ-КТ сканерах Siemens Inveon (Siemens Preclinical Solution, США). Животных (как мышей дикого типа (WT), так и мышей HET Q175DN, несущих одну копию расширенного гена экзона-1 НТТ человека) помещали бок о бок на ложе сканера так, чтобы сердце животных было в поле зрения сканера. Анестезию индуцировали путем ингаляции изофлурана (5% для индукции и 1,5-2% для поддержания во время приготовления и

сканирования), дополненного кислородом. После индукции всем мышам устанавливали катетер в хвостовую вену для внутривенной (i.v.) болюсной инъекции индикатора и помещали на ложе сканера. Дыхание постоянно контролировали с помощью модуля сбора данных мониторинга (Minerve, Франция) в течение всего периода сканирования. Температуру тела животных поддерживали с помощью потока теплого воздуха.

В начале 120-минутного (для подтверждения концепции) или 90-минутного (для исследования методом поперечных срезов) динамического микроПЭТ-сканирования мышам вводили болюс радиофармпрепарата в течение 12-секундного интервала (1 мл/мин) с помощью автоматизированного насоса (Pump 11 Elite, Harvard Apparatus, США). Вводили индикатор с максимально возможной активностью для получения хорошего качества изображения, сохраняя при этом холодную дозу на как можно более низком уровне. В целом, животным HET Q175DN вводили болюс $6,8 \pm 2,9$ МБк, в то время как одноплетным животным WT вводили болюс $7,0 \pm 1,9$ МБк. Данные ПЭТ записывали в режиме списка. После микроПЭТ-сканирования проводили 1-минутное КТ-сканирование при 80 кВ/500 мкА для поправки на затухание и рассеяние.

Обработка ПЭТ-изображения

Полученные данные ПЭТ реконструировали в 45 или 39 кадров (в зависимости от продолжительности сканирования) увеличивающейся длины (12 x 10 с, 3 x 20 с, 3 x 30 с, 3 x 60 с, 3 x 150 с и 21 или 15 x 300 с) с использованием итерационной реконструкции в режиме списка с собственным пространственно-вариантным моделированием разрешения с 8 итерациями и 16 подмножествами алгоритма максимизации 3D-упорядоченного подмножества (OSEM 3D). Применяли коррекции нормализации, времени нечувствительности, случайности, затухания и ослабления на основе КТ. Кадры ПЭТ-изображения восстанавливали на сетке 128 x 128 x 159 с вокселями $0,776 \times 0,776 \times 0,796$ мм³. Анализ изображений проводили с помощью программного обеспечения PMOD 3.6 (Pmod Technologies, Цюрих, Швейцария) для любого регионального анализа. Пространственная нормализация ПЭТ/КТ-изображений была выполнена путем жесткого сопоставления КТ и ПЭТ-изображения с КТ-изображением шаблона Ваксольма. На основании изображений получали кривые зависимости активности от времени (SUV TAC) различных областей (полосатого тела, моторной коры, мозжечка, таламуса и гиппокампа). Были исследованы кинетические данные для различных моделей (1TSM, 2TSM, 3TSM и линейная модель Логана), а затем окончательно подогнаны с помощью модели с двумя тканевыми камерами (2TSM) для расчета общего объема распределения (V_T) с использованием входной функции, полученной из изображения (IDIF), на основе 90-минутных данных. Входную функцию получали по активности цельной крови, полученной из ПЭТ-изображений, путем введения интересующего объема (порогового значения, основанного на 50% от макс.) в просвет левого желудочка.

Анализ

Фармакокинетическое моделирование проводили для региональной количественной оценки.

Проводили параллельную оценку различных кинетических моделей для определения наиболее подходящего способа ПЭТ-визуализации с использованием соединения 1-1 с меткой ^{18}F в качестве индикатора. Фракционное поглощение (K_i (IDIF)) (3sTCM) для ^{18}F -меченного соединения 1-1 рассчитывали с использованием входной функции на основе изображения (IDIF) (не показано).

5 Профили радиометаболита *in vivo* определяли в плазме и головном мозге 9-месячных мышей Q175DN ($n = 3-6$ на генотип и временную точку) через 5, 15, 30, 45, 60 и 90 минут после инъекции. Никаких видов радиометаболитов, проникающих в мозг, не наблюдалось. Было проведено сравнительное исследование в возрасте 3 месяцев с соединением сравнения ($n = 18-20$ на генотип) (не показано).

10 Определяли среднее значение SUV (стандартизированный уровень накопления) для изображений, полученных с ^{18}F -меченным соединением 1-1, через 60-90 мин у мышей HET и WT. Как и прогнозировалось, изображения SUV через 60-90 минут после инъекции отображали повышенные значения у HET по сравнению с WT.

15 Радиометаболитный анализ выявил благоприятный профиль в плазме, не обнаруживающий частиц, проникающих в мозг. Значительные различия между генотипами в возрасте 9 месяцев могут быть измерены во всех релевантных областях. Было установлено, что введенная массовая доза ниже 0,8 мкг/кг является пригодной для работы. Вариабельность при повторении теста была умеренной, и отмечалась интра-индивидуальная вариабельность у животных.

20 По сравнению с соединением сравнения, у мышей в возрасте 3 месяцев соединение 1-1 с ^{18}F -меткой демонстрировало более высокий дискриминирующий потенциал.

Используя аналогичную методику, после введения мышам измеряли SUV соединений: поглощение фтора-18 в костях после введения ^{18}F -меченного соединения 1-1 и соединения 5-1. График результатов SUV поглощения в костях представлен на фиг. 1, а ПЭТ-изображения для 40-60 мин, 60-90 мин и 90-120 мин представлены на фиг. 2. Изображения накладывали на МРТ-изображения 25 головного мозга мыши для анатомической локализации. На основании полученных результатов можно видеть, что ^{18}F -меченное соединение 1-1 обеспечивало превосходное разрешение ПЭТ-визуализации благодаря уменьшению расщепления концевой фторида *in vivo* у рассматриваемых животных.

Пример ПЭТ визуализации

30 В следующем примере представлен иллюстративный, неограничивающий способ, который может быть использован при осуществлении исследований ПЭТ визуализации у индивидуума в клинических условиях. Индивидуум является человеком, не проходившим лечение, или человеком, предварительно проходившим лечение соединением без метки. Перед ПЭТ визуализацией индивидуум может быть в состоянии натощак с допустимым употреблением воды без ограничений. В 35 контралатеральную локтевую вену вводят двухдюймовый венозный катетер 20 G для введения визуализирующего агента.

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

Томографические изображения получают реконструкцией изображения. Например, для определения распределения визуализирующего агента на реконструированном изображении рисуют области, представляющие собой интерес (ROI). Области головного мозга, представляющие собой интерес, могут включать, например, полосатое тело, мозжечок или базальные ядра. Поглощение визуализирующего агента с течением времени в указанных областях можно использовать для построения кривых зависимости активности от времени (ТАС). Данные могут быть выражены как радиоактивность в единицу времени на единицу объема (например, мкКи/см³/мКи введенной дозы) или как радиоактивность на единицу объема. Данные ТАС могут быть обработаны различными способами, известными в данной области техники, с получением количественных параметров, примером которых является потенциал связывания (BP). Дополнительное описание процедуры визуализации представлено, например, в публикации Waxman A.D., et al., Society of Nuclear Medicine Treatment Guideline for FDG PET Brain Imaging, вер.1.0 (8 февраля 2009).

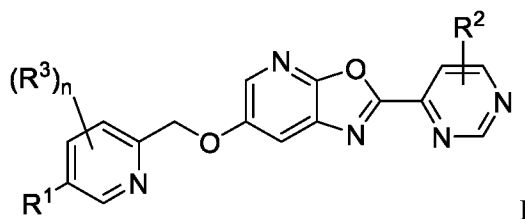
При отсутствии иного определения, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в той области техники, к которой относится настоящее изобретение.

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



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

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси или -O-алкилен-O-SO₂-R⁵;

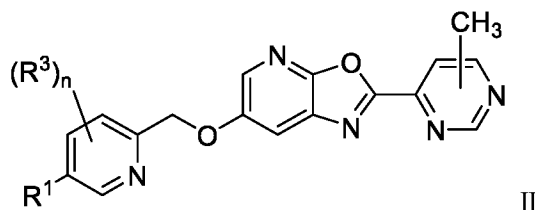
R⁵ представляет собой арил, необязательно замещенный алкилом;

R² отсутствует, представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, дейтерированный C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси или дейтерированный C₁₋₆ галогеналкокси;

R³ представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил; и

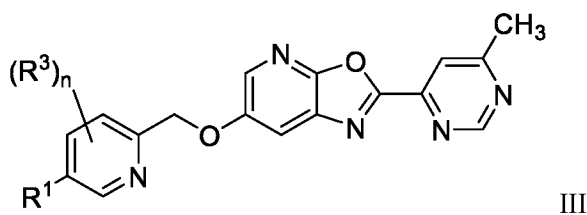
n равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 формулы II:



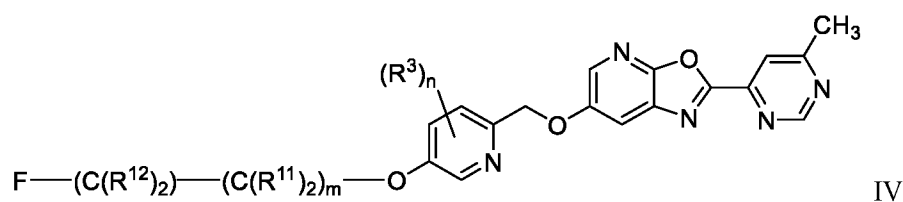
или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

3. Соединение по п. 1 формулы III:



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

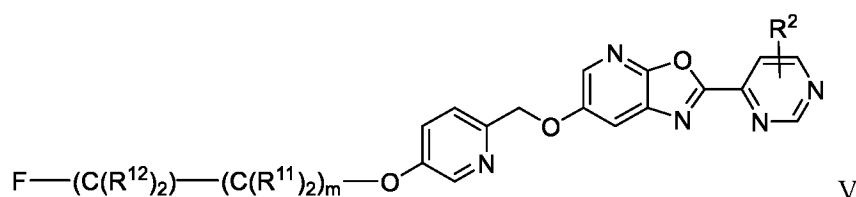
4. Соединение по п. 1 формулы IV:



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

где m равен 0, 1 или 2, каждый R^{11} и каждый R^{12} независимо выбран из водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R^{11} или R^{12} представляет собой дейтерий.

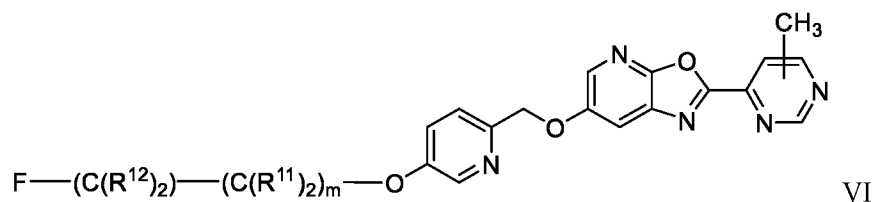
5. Соединение по п. 1 формулы V:



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

где m равен 0, 1 или 2, каждый R^{11} и каждый R^{12} независимо выбран из водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R^{11} или R^{12} представляет собой дейтерий.

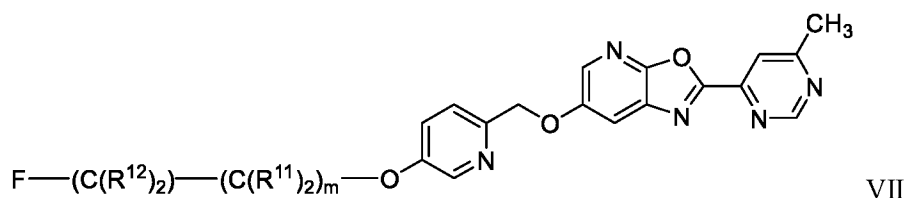
6. Соединение по п. 1 формулы VI:



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

где m равен 0, 1 или 2, каждый R^{11} и каждый R^{12} независимо выбран из водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R^{11} или R^{12} представляет собой дейтерий.

7. Соединение по п. 1 формулы VII:



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

где m равен 0, 1 или 2, каждый R^{11} и каждый R^{12} независимо выбран из водорода и дейтерия, и по меньшей мере один R^{11} или R^{12} представляет собой дейтерий.

8. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R^1 представляет собой дейтерированный C_{1-6} галогеналкил или дейтерированный C_{1-6} галогеналкокси.

9. Соединение по любому из пп. 1-3 и 8, отличающееся тем, что R^1 представляет собой дейтерированный C_{1-6} галогеналкокси.

10. Соединение по любому из пп. 1-3 и 8-9, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-O-CD_2-CD_2-F$.

11. Соединение по любому из пп. 4-7, отличающееся тем, что каждый R^{11} и каждый R^{12} представляет собой дейтерий.

12. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5, отличающееся тем, что R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкокси.

13. Соединение по любому из пп. 1-3, 5 и 12, отличающееся тем, что R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что n равен 0.

15. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R^3 представляет собой фтор.

16. Соединение, выбранное из соединений в таблице 1, или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, при этом необязательно указанное соединение является меченым позитронно-активным изотопом.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, меченное позитронно-активным изотопом.

18. Соединение по п. 17, содержащее позитронно-активный изотоп, выбранный из ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F .

19. Визуализирующий агент, содержащий соединение по п. 17 или 18 или его изотопно обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

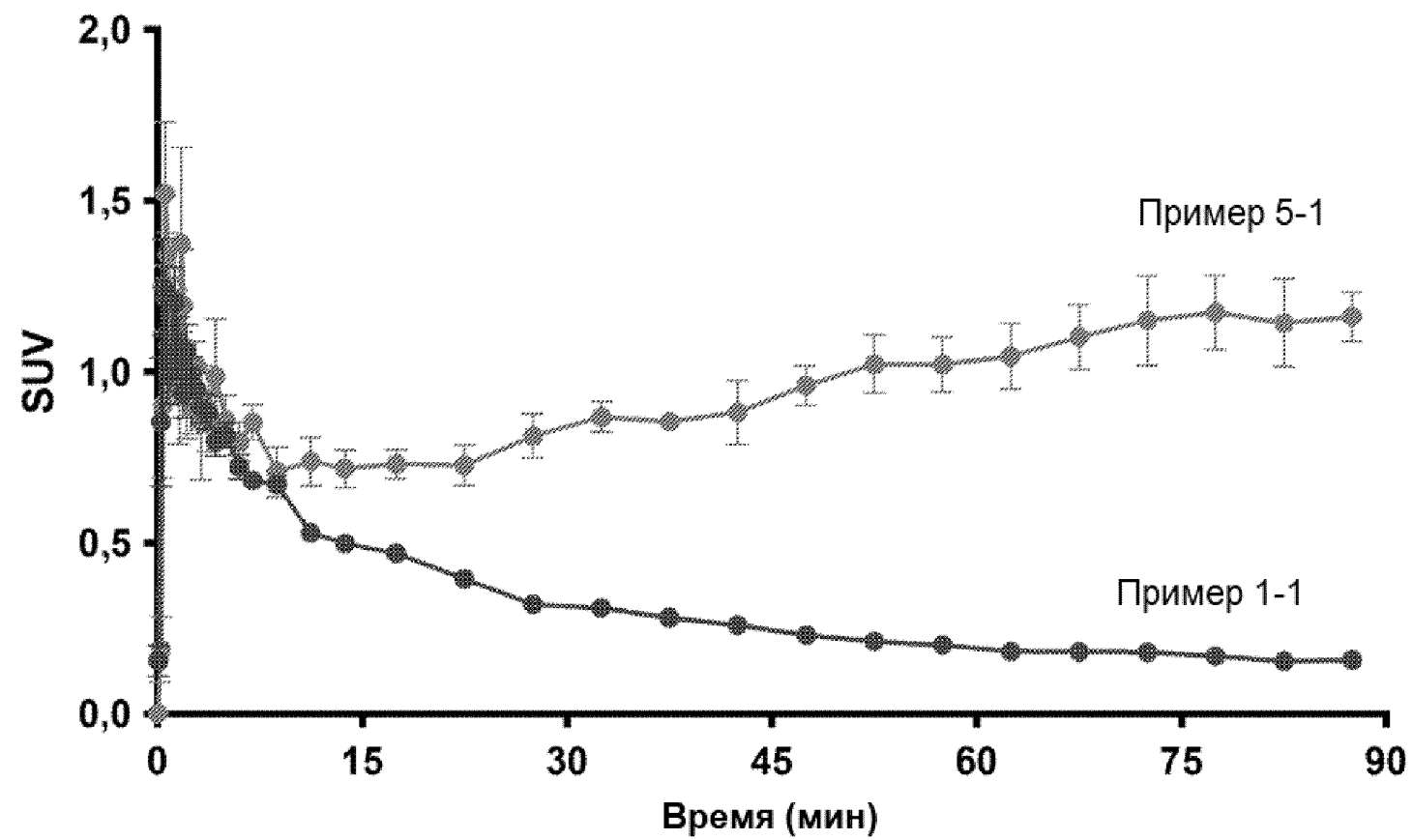
20. Способ обнаружения присутствия или отсутствия белка, склонного к агрегации, у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения по п. 17 или 18 или визуализирующего агента по п. 19 и получение изображения части тела или области тела индивидуума.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что получение изображения части тела или области тела индивидуума включает получение изображения для обнаружения присутствия или отсутствия белка, склонного к агрегации, на изображении.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что белок, склонный к агрегации, представляет собой белок хантингтин (белок НТТ).

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что белок НТТ находится в базальных ядрах.

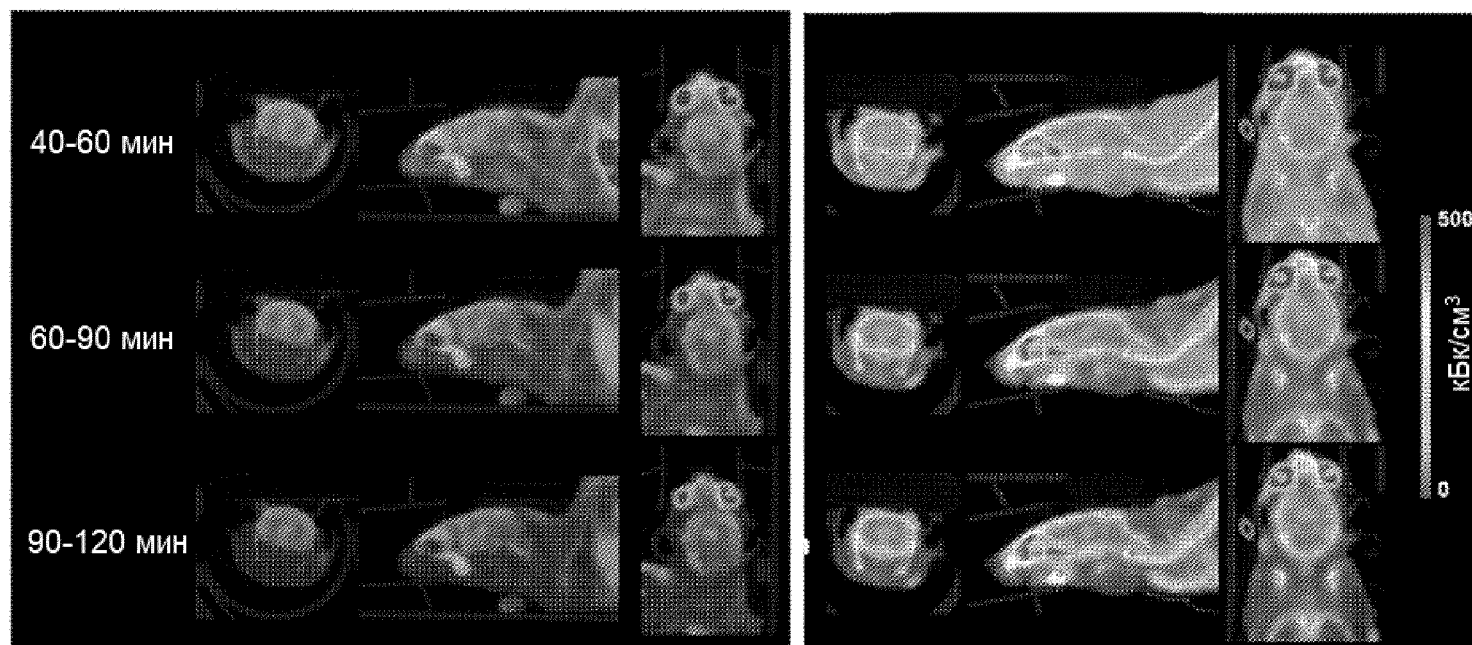
24. Способ по п. 20 или 21, отличающийся тем, что присутствие или отсутствие агрегата белка соответствует наличию или отсутствию нейродегенеративного заболевания.
25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцереbellарной атаксии.
26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (HD).
27. Способ по любому из пп. 20-26, отличающийся тем, что эффективное количество соединения или визуализирующего агента составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи.
28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что эффективное количество соединения или визуализирующего агента составляет примерно 10 мКи.
29. Способ по любому из пп. 20-28, отличающийся тем, что получение изображения включает визуализацию методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), визуализацию методом ПЭТ с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), визуализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или их комбинацию.
30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что получение изображения включает ПЭТ визуализацию.
31. Способ по п. 22 или 23, отличающийся тем, что белок НТТ присутствует в виде олигомеров или агрегатов, или их комбинации.
32. Способ по п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что белок НТТ является мутантным.
33. Способ по любому из пп. 20-28, отличающийся тем, что часть тела или область тела представляет собой голову, спинной мозг, конечность, грудную клетку или брюшную полость.
34. Способ по любому из пп. 20-28, отличающийся тем, что часть тела или область тела представляет собой головной мозг.



Фиг. 1

Пример 1-1

Пример 5-1



Фиг. 2