

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **019702**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2014.05.30**

(21) Номер заявки  
**201171363**

(22) Дата подачи заявки  
**2010.05.05**

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

---

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАЗОЛА И АЗАИНДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ  
МОДУЛЯТОРОВ ГАММА-СЕКРЕТАЗЫ**

---

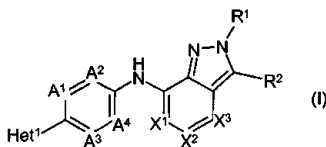
(31) **09159615.5**(56) **US-A1-2008280948**(32) **2009.05.07**(33) **EP**(43) **2012.04.30**(86) **PCT/EP2010/056074**(87) **WO 2010/145883 2010.12.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US); ЦЕЛЛЬЗОМ ЛИМИТИД  
(GB)**

(72) Изобретатель:  
**Бишофф Франсуа Поль, Гейсен  
Хенрикус Якобус Мария, Питерс  
Серж Мария Алоисиус, Минн Гарретт  
Берлонд (BE)**

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

(57) Изобретение относится к замещенным производным индазола и азаиндазола формулы (I), где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и Het<sup>1</sup> имеют значения, определенные в пунктах формулы изобретения. Соединения настоящего изобретения полезны в качестве модуляторов гамма-секретазы. Изобретение дополнительно относится к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственных средств.

**B1****019702****019702****B1**

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым замещенным производным индазола и азаиндазола, полезных в качестве модуляторов  $\gamma$ -секретазы. Изобретение дополнительно относится к способам получения таких новых соединений, к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственных средств.

### Предшествующий уровень изобретения

Болезнь Альцгеймера (AD) является прогрессирующим нейродегенеративным расстройством, отмечаемым потерей памяти, познания и стабильности поведения. AD причиняет страдания 6-10% населения в возрасте 65 и выше и вплоть до 50% в возрасте 85 и выше и является основной причиной деменции или старческого слабоумия и третьей ведущей причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний и рака. В настоящее время нет эффективного лечения AD. Общая себестоимость, связанная с AD, в США превышает ежегодно 100 млрд долларов США.

AD не имеет простой этиологии, однако она ассоциируется с определенными факторами риска, включающими (1) возраст, (2) наследственность и (3) травму головы; другие факторы включают токсины окружающей среды и низкие уровни воспитания или образования. Конкретные нейрпатологические поражения лимбической системы и коры головного мозга включают внутриклеточные нейрофибриллярные сплетения, состоящие из гиперфосфорилированного тау-белка и внеклеточного отложения фибриллярных скоплений амилоидных бета-пептидов (амилоидных бляшек). Главным компонентом амилоидных бляшек являются амилоидные бета (А-бета, Абета или А $\beta$ ) пептиды различной длины. Считается, что А вариант или разновидность его, которой является А $\beta$ 1-42-пептид (Абета-42), представляет собой главный агент, являющийся причиной амилоидного образования. Еще одной разновидностью является А $\beta$ 1-40-пептид (Абета-40). Бета-амилоид представляет собой протеолитический продукт белка-предшественника, бета-амилоидный белок-предшественник (бета-APP или APP).

Семейные, ранние начальные аутосомные доминантные формы AD связываются с миссенс-мутациями в  $\beta$ -амилоидном белке-предшественнике ( $\beta$ -APP или APP) и в пресенилиновых белках 1 и 2. У некоторых пациентов поздние формы начала AD коррелируют со специфическим аллелем аполипопротеинового E (ApoE) гена и, еще недавно, нахождением мутации в альфа-2-макроглобулине, которая может быть связана по крайней мере с 30% населения с AD. Несмотря на гетерогенность, все формы AD показывают сходные патологические проявления. Генетический анализ доказал наилучшие ключи к логическому терапевтическому подходу к AD. Все мутации, обнаруженные на настоящий момент, воздействуют на качественное или количественное продуцирование амилоидогенных пептидов, известных как Абета-пептиды (AP), особенно А $\beta$ 42, и дают убедительное подтверждение "амилоидного каскадного гипотезиса" AD (Tanzi and Bertram, 2005, Cell. 120, 545). Вероятная связь между генерированием А $\beta$  пептида и AD патологией подчеркивает необходимость лучшего понимания механизмов А $\beta$  продуцирования и убедительно подтверждает терапевтический подход при модулировании уровней А $\beta$ .

Высвобождение А $\beta$  пептидов модулируется по крайней мере двумя протеолитическими активностями, рассматриваемыми как расщепление  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазы на N-конце (met-Asp связь) и C-конце (остатки 37-42) А $\beta$  пептида соответственно. В секреторном пути имеется свидетельство того, что  $\beta$ -секретазы расщепляется первой, ведя к секреции s-APP $\beta$  (s $\beta$ ) и сохранению 11 кДа связанного с мембраной карбоксиконцевого фрагмента (CTF). Считают, что последний дает подъем А $\beta$  пептидам после расщепления  $\gamma$ -секретазой. Количество более длинной изоформы, А $\beta$ 42, селективно увеличивается у пациентов, несущих некоторые мутации конкретного белка (пресенилина), и данные мутации коррелируют с ранним наступлением наследственной болезни Альцгеймера. Поэтому многие исследователи считают, что А $\beta$ 42 является виновником патогенеза болезни Альцгеймера.

В настоящее время стало ясно, что активность  $\gamma$ -секретазы не может приписываться одному белку, а фактически ассоциируется с собранием различных белков.

Активность  $\gamma$ -секретазы свойственна комплексу многих белков, содержащему по крайней мере четыре компонента: гетеродимер пресенилина (PS), никастрин, aph-1 и pen-2. PS гетеродимер состоит из амино- и карбоксиконцевых PS фрагментов, генерируемых эндопротеолизом предшествующего белка. На границе данного гетеродимера находятся два аспартата каталитического сайта. В последнее время полагают, что никастрин служит в качестве рецептора субстрата  $\gamma$ -секретазы. Функции других членов  $\gamma$ -секретазы не известны, но они все необходимы для активности (Steiner, 2004, Curr. Alzheimer Research. 1(3); 175-181).

Таким образом, хотя молекулярный механизм второй стадии расщепления остается до настоящего времени неуловимым, комплекс  $\gamma$ -секретазы стал одной из важнейших целей в поиске соединений для лечения болезни Альцгеймера.

Предлагались разнообразные стратегии направленного воздействия на  $\gamma$ -секретазную мишень при болезни Альцгеймера, в диапазоне от направленного воздействия непосредственно на каталитический сайт, разработки субстрат-специфических ингибиторов и модуляторов активности  $\gamma$ -секретазы (Marjaux

et al., 2004, Drug Discovery Today; Therapeutic Strategies, vol. 1, 1-6). Соответственно, было описано множество соединений, которые имеют целью секретазы (Lamer, 2004, Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease; patents 2000-2004. Expert Opin. Ther. Patents. 14, 1403-1420).

Действительно, данное решение было подтверждено биохимическими исследованиями, в которых было показано влияние некоторых нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) на  $\gamma$ -секретазу (US 2002/0128319; Eriksen (2003), J. Clin. Invest. 112, 440). Потенциальными ограничениями для использования NSAID для профилактики или лечения АД являются их ингибирование активности ферментов циклооксигеназы (COX), что может привести к нежелательным побочным эффектам и их низкому проникновению в ЦНС (Peretto et al., 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720). Недавно потерпел неудачу NSAID R-флурбипрофен, энантиомер с недостатком COX-ингибирующей активности и связанной желудочной токсичности в крупнофазном III испытании, поскольку данное лекарство не улучшало способность думать или способность пациентов проявлять ежедневно значительно большую активность по сравнению с теми пациентами, которых держали на плацебо.

WO 2009/032277 относится к гетероциклическим соединениям, полезным в качестве модуляторов  $\gamma$ -секретазы.

US 2008/0280948 A1 относится к аминифенильным производным, которые являются модуляторами бета-амилоида.

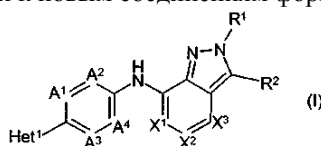
WO 2009/005729 относится к гетероциклическим соединениям и к их применению в качестве модуляторов  $\gamma$ -секретазы.

Существует значительная потребность в новых соединениях, которые модулируют активность  $\gamma$ -секретазы, открывая, тем самым, новые пути лечения болезни Альцгеймера. Задачей настоящего изобретения является преодоление или устранение по меньшей мере одного из недостатков предшествующего уровня техники или предоставление полезной альтернативы. Соответственно, задачей настоящего изобретения является создание таких новых соединений.

#### Краткое содержание изобретения

Было найдено, что соединения настоящего изобретения полезны в качестве модуляторов  $\gamma$ -секретазы. Соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции могут быть полезными при лечении или профилактике болезни Альцгеймера.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



и их стереоизомерным формам,

где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкилокси, цикло- $C_{3-7}$ алкила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила и фенила; цикло- $C_{3-7}$ алкил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; 1,3-бензодиоксилил или фенил, где каждый фенил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, и  $C_{1-4}$ алкилокси, необязательно замещенного одним или более галогенами;

$R^2$  представляет собой водород; циано или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкилокси, галогена и  $NR^3R^4$ ;

$X^1$  представляет собой CH или N;

$X^2$  представляет собой  $CR^5$  или N;

$R^5$  представляет собой водород; галоген; циано;  $C_{1-4}$ алкилокси или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $NR^3R^4$ ;

$X^3$  представляет собой  $CR^6$  или N;

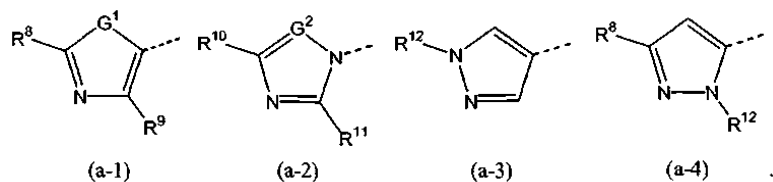
$R^6$  представляет собой водород; галоген; циано;  $C_{1-4}$ алкилокси или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкилокси и  $NR^3R^4$ , где каждый  $R^3$  представляет собой независимо водород;  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ ацил; каждый  $R^4$  представляет собой независимо водород;  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ ацил;

при условии, что не более чем два из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой N;

$A^1$  представляет собой  $CR^7$  или N, где  $R^7$  представляет собой водород; галоген или  $C_{1-4}$ алкилокси;

$A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый независимо, представляют собой CH или N при условии, что не более чем два из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N;

Het<sup>1</sup> представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2), (a-3) или (a-4):



$R^8$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^9$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{10}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{11}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;  
 $G^1$  представляет собой O или S;  
 $G^2$  представляет собой CH или N,

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и сольватам.

Настоящее изобретение также касается способов получения соединений формулы (I) и фармацевтических композиций, включающих их.

Неожиданно было найдено, что настоящие соединения модулируют активность  $\gamma$ -секретазы *in vitro* и *in vivo* и, следовательно, могут быть полезными при лечении или профилактике болезни Альцгеймера (AD), травматического повреждения головного мозга (ТБИ), умеренного когнитивного нарушения (МЦИ), старости, деменции, деменции с тельцами Леви, церебральной амилоидной ангиопатии, мультиинфарктной деменции, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и деменции, ассоциированной с бета-амилоидом, предпочтительно AD и других расстройств с бета-амилоидной патологией (например, глаукомы).

Ввиду упомянутой выше фармакологии соединений формулы (I) следует, что они могут быть подходящими для использования в качестве лекарственных средств.

Более конкретно, данные соединения могут быть подходящими для лечения или профилактики болезни Альцгеймера, церебральной амилоидной ангиопатии, мультиинфарктной деменции, деменции боксеров или синдрома Дауна.

Изобретение относится также к соединениям согласно общей формуле (I), их стереоизомерным формам и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям кислот или оснований и сольватам для применения при модулировании активности  $\gamma$ -секретазы.

Настоящее изобретение будет теперь описано дополнительно. В следующих абзацах будут определены более подробно различные аспекты изобретения. Каждый аспект, определенный таким образом, может быть скомбинирован с любым другим аспектом или аспектами, если не указано иное. В частности, любой признак, указанный как являющийся предпочтительным или благоприятным, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными как предпочтительные или благоприятные.

### Подробное описание

При описании соединений изобретения используемые термины следует рассматривать в соответствии со следующими определениями, если не указано иное.

Термин "замещенный", используемый в настоящем изобретении, если не указано иное или ясно из контекста, указывает на то, что один или более водородов, в частности от 1 до 4 водородов, предпочтительно от 1 до 3 водородов, более предпочтительно 1 водород, у атома или радикала, указываемого в термине, использующем слово "замещенный", заменены радикалом из указанной группы при условии, что нормальная валентность не превышена и что замещение приводит в результате к химически стабильному соединению, т.е. соединению, которое является достаточно крепким, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до полезной степени чистоты и преобразование в терапевтический агент.

Термин "галоген" как группа или часть группы является общим для фтора, хлора, брома, йода, если не указано иное.

Термин " $C_{1-6}$ алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы  $C_nH_{2n+1}$ , в которой n является числом от 1 до 6.  $C_{1-6}$ алкильные группы включают от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, еще более предпочтительно 1-2 атома углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещены, как указано в описании. Когда после атома углерода используется указание мелкими цифрами, данное указание относится к числу атомов углерода, которое может содержать названная группа. Так, например,  $C_{1-6}$ алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода и указывает, таким образом, такие группы, как, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изобутил и трет-бутил), пентил и его изомеры, гексил и его изомеры и аналогичные.

Термин " $C_{1-4}$ алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы  $C_nH_{2n+1}$ , в которой n является числом от 1 до 4.  $C_{1-4}$ алкильные группы включают от 1 до 4 атомов углерода

да, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещены, как указано в описании. Когда после атома углерода используется указание мелкими цифрами, данное указание относится к числу атомов углерода, которое может содержать названная группа. Так, например, C<sub>1-4</sub>алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода и включает, таким образом, такие группы, как, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изобутил и трет-бутил) и аналогичные.

Термин "C<sub>1-4</sub>ацил", один или в сочетании, относится к радикалу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, в котором карбонил связан с водородом или с углеводородом с прямой или разветвленной цепью, имеющим от 1 до 3 атомов углерода. Неограничивающие примеры подходящего C<sub>1-4</sub>ацила включают формил, ацетил, пропионил, бутирил и изобутирил.

Термин "C<sub>1-4</sub>алкилокси" как группа или часть группы относится к радикалу, имеющему формулу -OR<sup>c</sup>, в которой R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил. Неограничивающие примеры подходящего C<sub>1-4</sub>алкилокси включают метилокси (или метокси), этилокси (или этокси), пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси и трет-бутилокси.

Термин "цикло-C<sub>3-7</sub>алкил", один или в сочетании, относится к циклическому насыщенному углеводородному радикалу, имеющему от 3 до 7 атомов углерода. Неограничивающие примеры подходящего цикло-C<sub>3-7</sub>алкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Химические наименования соединений настоящего изобретения производились согласно правилам номенклатуры, согласованным со службой Chemical Abstracts Service.

В случае таутомерных форм должно быть ясно, что в объем настоящего изобретения включена также не изображенная таутомерная форма.

Когда любая переменная имеет место в любой составляющей более одного раза, каждое определение является независимым.

Очевидно понятно, что некоторые из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли и стереоизомерные формы могут содержать один или более центров хиральности и существуют в виде стереоизомерных форм.

Термин "стереоизомерные формы", используемый в описании, определяет все возможные изомерные формы, какими могут обладать соединения формулы (I). Если не упомянуто или не указано иное, химическое обозначение соединений показывает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм. Более конкретно, стереогенные центры могут иметь R- или S-конфигурацию; заместители у двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалов могут иметь или цис-, или транс-конфигурацию. Соединения, заключающие двойные связи, могут иметь в указанной двойной связи E- или Z-стереохимию. Объемом данного изобретения охватываются стереоизомерные формы соединений формулы (I).

Когда указана конкретная стереоизомерная форма, это означает, что указанная форма является, по существу, свободной, т.е. ассоциирована менее чем с 50%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее чем 10% и даже еще предпочтительнее менее чем 5%, еще более предпочтительно менее 2% и наиболее предпочтительно менее чем с 1% другого изомера(ов).

Для терапевтического применения солями соединений формулы (I) являются соли, в которых противоион является фармацевтически приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, в получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Имеется в виду, что фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот и оснований, упомянутые в описании выше или ниже, включают терапевтически активные нетоксичные формы аддитивных солей кислот и оснований, которые способны образовывать соединения формулы (I). Фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот могут быть без труда получены путем обработки соединения в форме основания такой соответствующей кислотой. Соответствующие кислоты включают, например, хлористо-водородную или бромисто-водородную кислоту, серную, азотную, фосфорную и аналогичные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусную, пропановую, гидроксидуксусную, молочную, пировиноградную, щавелевую (т.е. этандиовую), малоновую, янтарную (т.е. бутандиовую кислоту), малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую, цикламовую, салициловую, п-аминосалициловую, п-амовую и аналогичные кислоты. Наоборот, указанные соединения в форме соли могут превращаться путем обработки соответствующим основанием в свободную форму основания.

Соединения формулы (I), содержащие кислотный протон, могут также превращаться в нетоксичные формы аддитивных солей металлов или аминов путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие формы оснований включают, например, аммониевые соли, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и аналогичные, соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изо-

пропиламин, четыре бутиламиновых изомера, диметиламин, диэтиламин, диэтаноламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; соли бензатина, N-метил-D-глюкамина, гидрабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и аналогичные. Наоборот, солевую форму можно превратить обработкой кислотой в свободную кислотную форму.

Термин "сольват" включает гидраты и формы с присоединением растворителя, которые способны образовывать соединения формулы (I), так же как и их соли. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и аналогичные.

Соединения формулы (I), получаемые в процессах, описанных ниже, могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга, следуя известным в области техники процедурам разделения. Способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы могут быть также получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция проходит стереоспецифично. Предпочтительно, если желаемым является конкретный стереоизомер, указанное соединение синтезировали бы с помощью стереоспецифических методов получения. В данных методах успешно применяют энантиомерно чистые исходные материалы.

В объем данного описания неотъемлемо включены все изотопные комбинации их химических элементов. В рамках данного изобретения химический элемент, в частности, когда он упоминается в связи с соединением, соответствующим формуле (I), включает все изотопы и изотопные смеси данного элемента. Например, когда упоминается водород, понятно, что он относится к  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  и их смесям.

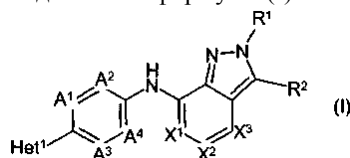
Соединение согласно изобретению, следовательно, неотъемлемо включает соединение с одним или более изотопами одного или более элементов и его смеси, включающие радиоактивное соединение, называемое также радиомеченым соединением, в котором один или более нерадиоактивных атомов заменены одним из его радиоактивных изотопов. Термин "радиомеченое соединение" обозначает любое соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, которое содержит по крайней мере один радиоактивный атом. Например, соединение может быть меченым позитроном или гамма-излучающими радиоактивными изотопами. В отношении приемов радиолигандного связывания для замены выбирают  $^3\text{H}$ -атом или  $^{125}\text{I}$ -атом. Для визуализации наиболее обычно используемыми позитрон-излучающими (PET) радиоактивными изотопами являются  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , все из которых являются ускоритель-производимыми и имеют периоды полураспада 20, 100, 2 и 10 мин соответственно. Поскольку периоды полураспада данных радиоактивных изотопов являются такими короткими, их целесообразно использовать только в учреждениях, которые имеют ускоритель на участке их производства, ограничивая, таким образом, их использование. Наиболее широко используемыми из них являются  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  и  $^{123}\text{I}$ . Обращение с данными радиоактивными изотопами, их производство, выделение и включение в молекулу известны специалистам в данной области.

В частности, радиоактивный атом выбирают из группы водорода, углерода, азота, серы, кислорода и галогена. Радиоактивный изотоп, в частности, выбирают из группы  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{82}\text{Br}$ .

Используемые в описании и прилагаемых пунктах формулы изобретения формы в единственном числе включают также ссылки на них во множественном числе, если контекст не указывает ясно иное. Например, выражение "одно соединение", означает одно соединение или более чем одно соединение.

Термины, описанные выше, и другие термины, используемые в описании, вполне понятны специалистам в данной области.

Представлены предпочтительные признаки соединений данного изобретения. Настоящее изобретение относится, в частности, к новым соединениям формулы (I)



и их стереоизомерным формам,

где  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, цикло- $\text{C}_3$ -алкила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила и фенила; цикло- $\text{C}_3$ -алкил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; 1,3-бензодиоксолил или фенил, где каждый фенил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано,  $\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, и  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, необязательно замещенного одним или более галогенами;

$\text{R}^2$  представляет собой водород, циано или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, галогена

и  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ;

$\text{X}^1$  представляет собой  $\text{CH}$  или  $\text{N}$ ;

$\text{X}^2$  представляет собой  $\text{CR}^5$  или  $\text{N}$ ;

$\text{R}^5$  представляет собой водород; галоген; циано;  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ;

$\text{X}^3$  представляет собой  $\text{CR}^6$  или  $\text{N}$ ;

$\text{R}^6$  представляет собой водород; галоген; циано;  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{NR}^3\text{R}^4$ , где каждый  $\text{R}^3$  представляет собой независимо водород;  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ ацил; каждый  $\text{R}^4$  представляет собой независимо водород;  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ ацил;

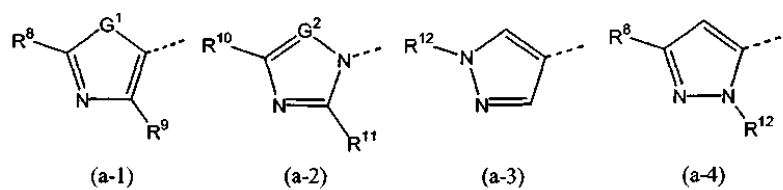
при условии, что не более чем два из  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  и  $\text{X}^3$  представляют собой  $\text{N}$ ;

$\text{A}^1$  представляет собой  $\text{CR}^7$  или  $\text{N}$ , где  $\text{R}^7$  представляет собой водород; галоген или  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси;

$\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$ , каждый независимо представляют собой  $\text{CH}$  или  $\text{N}$ ;

при условии, что не более чем два из  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  представляют собой  $\text{N}$ ;

$\text{Het}^1$  представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2), (a-3) или (a-4)



$\text{R}^8$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^9$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^{10}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^{11}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

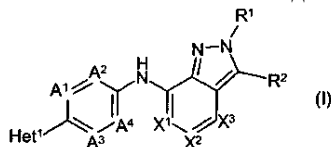
$\text{R}^{12}$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{G}^1$  представляет собой  $\text{O}$  или  $\text{S}$ ;

$\text{G}^2$  представляет собой  $\text{CH}$  или  $\text{N}$ ;

и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли и сольваты.

Воплощение настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (I)



и их стереоизомерным формам,

где  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, цикло- $\text{C}_{3-7}$ алкила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила и фенила; цикло- $\text{C}_{3-7}$ алкил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; 1,3-бензодиоксилил или фенил, где каждый фенил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано,  $\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена; и  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена;

$\text{R}^2$  представляет собой водород; циано;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, галогена и  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ;

$\text{X}^1$  представляет собой  $\text{CH}$  или  $\text{N}$ ;

$\text{X}^2$  представляет собой  $\text{CR}^5$  или  $\text{N}$ ;

$\text{R}^5$  представляет собой водород; галоген; циано;  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ;

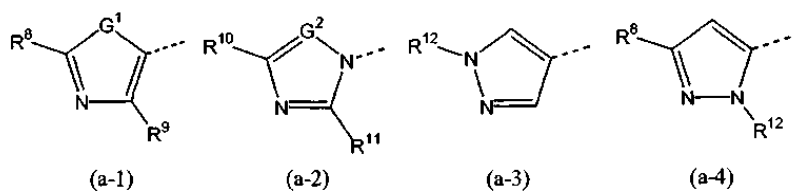
$\text{X}^3$  представляет собой  $\text{CR}^6$  или  $\text{N}$ ;

$\text{R}^6$  представляет собой водород; галоген; циано;  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси и  $\text{NR}^3\text{R}^4$ , где каждый  $\text{R}^3$  представляет собой независимо водород;  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ ацил; каждый  $\text{R}^4$  представляет собой независимо водород;  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ ацил;

при условии, что не более чем два из  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  и  $\text{X}^3$  представляют собой  $\text{N}$ ;

$\text{A}^1$  представляет собой  $\text{CR}^7$  или  $\text{N}$ , где  $\text{R}^7$  представляет собой водород; галоген или  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси;

$A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый независимо, представляют собой СН или N, при условии, что не более чем два из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N;  $Het^1$  представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2), (a-3) или (a-4):



$R^8$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^9$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{10}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{11}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;  
 $G^1$  представляет собой O или S;  
 $G^2$  представляет собой СН или N,

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и сольватам.

Еще одно воплощение настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (I) или любой подгруппе соединений, упомянутой в любых других воплощениях, к которым применяются одно или более, предпочтительно все, из следующих ограничений:

(a)  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкилокси, цикло- $C_{3-7}$ алкила и фенила; цикло- $C_{3-7}$ алкил; тетрагидропиранил; 1,3-бензодиоксолил или фенил, где каждый фенил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкилокси;

(b)  $R^2$  представляет собой водород; циано или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более  $NH_2$  заместителями;

(c)  $X^2$  представляет собой  $CR^5$  или N, в частности  $X^2$  представляет собой  $CR^5$ ;

(d)  $R^5$  представляет собой водород; галоген; циано или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более  $NH_2$  заместителями;

(e)  $X^3$  представляет собой СН или N;

(f)  $A^2$  представляет собой СН или N и  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой СН, в частности  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют СН;

(g)  $Het^1$  представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2), (a-3) или (a-4), в частности  $Het^1$  представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2) или (a-3);

(h)  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

(i)  $R^{11}$  представляет собой водород;

(j)  $R^8$  представляет собой водород;

(k)  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

Еще одно воплощение настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (I) или любой подгруппе соединений, упомянутой в любых других воплощениях, к которым применяются одно или более, предпочтительно все, из следующих ограничений:

(a)  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых выбран независимо из группы, состоящей из фтора, метокси, циклопропила и фенила; циклобутил; тетрагидропиранил; 1,3-бензодиоксолил или фенил, где каждый фенил независимо замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метокси, этокси,  $C_{1-4}$ алкила и фтора;

(b)  $R^2$  представляет собой водород; циано; метил, необязательно замещенный одним  $NH_2$  заместителем;

(c)  $X^2$  представляет собой  $CR^5$  или N, в частности  $X^2$  представляет собой  $CR^5$ ;

(d)  $R^5$  представляет собой водород; фтор; циано; метил, необязательно замещенный одним  $NH_2$  заместителем;

(e)  $X^3$  представляет собой СН или N;

(f)  $R^7$  представляет собой водород, фтор или метокси;

(g)  $A^2$  представляет собой СН или N и  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой СН, в частности  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой СН;

(h)  $Het^1$  представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2), (a-3) или (a-4), в частности (a-1), (a-2) или (a-3);

(i)  $R^{10}$  представляет собой метил;



- (j)  $R^{11}$  представляет собой водород;
- (k)  $R^8$  представляет собой водород;
- (l)  $R^{12}$  представляет собой метил.

Еще одно воплощение настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (I) или любой подгруппе соединений, упомянутой в любых других воплощениях, к которым применяются одно или более, предпочтительно все, из следующих ограничений:

- (a)  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним  $C_{1-4}$ алкилокси заместителем; или  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный одним или более галогенами;
- (b)  $R^2$  представляет собой водород;
- (c)  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $CH$ ;
- (d)  $A^1$  представляет собой  $CR^7$ , где  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилокси;
- (e)  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой  $CH$ ;
- (f)  $Het^1$  имеет формулу (a-1) или (a-2);
- (g)  $G^1$  представляет собой  $O$ ;
- (h)  $G^2$  представляет собой  $CH$ ;
- (i)  $R^8$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;
- (j)  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;
- (k)  $R^9$  представляет собой водород.

Еще одно воплощение настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (I) или любой подгруппе соединений, упомянутой в любых других воплощениях, к которым применяются одно или более, предпочтительно все, из следующих ограничений:

- (a)  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним  $C_{1-4}$ алкилокси заместителем;
- (b)  $R^2$  представляет собой водород;
- (c)  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $CH$ ;
- (d)  $A^1$  представляет собой  $CR^7$ , где  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилокси;
- (e)  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой  $CH$ ;
- (f)  $Het^1$  имеет формулу (a-2);
- (g)  $G^2$  представляет собой  $CH$ ;
- (h)  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;
- (i)  $R^9$  представляет собой водород.

Еще одно воплощение настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (I) или любой подгруппе соединений, упомянутой в любых других воплощениях, к которым применяются одно или более, предпочтительно все, из следующих ограничений:

- (a)  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный одним или более галогенами, в частности  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный тремя галогенами;
- (b)  $R^2$  представляет собой водород;
- (c)  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $CH$ ;
- (d)  $A^1$  представляет собой  $CR^7$ , где  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилокси;
- (e)  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой  $CH$ ;
- (f)  $Het^1$  имеет формулу (a-1);
- (g)  $G^1$  представляет собой  $O$ ;
- (h)  $R^8$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;
- (i)  $R^9$  представляет собой водород.

В дополнительном воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, и  $C_{1-4}$ алкилокси, необязательно замещенного одним или более галогенами.

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкилокси.

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора.

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $R^1$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил.

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $X^1$  представляет собой  $CH$ .

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $X^1$  представляет собой  $N$ .

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $X^2$  представляет собой СН.

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $X^2$  представляет собой N.

В дальнейшем воплощении изобретение относится к соединениям, соответствующим любому из других воплощений, где  $X^3$  представляет собой N.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где  $X^3$  представляет собой  $CR^6$ .

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где  $R^6$  представляет собой водород.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где  $A^1$  представляет собой  $CR^7$ .

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где  $A^1$  представляет собой N.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где каждый  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  независимо представляет собой СН.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где  $Net^1$  имеет формулу (а-3).

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где  $Net^1$  имеет формулу (а-4).

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где  $G^1$  представляет собой S.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям согласно любому из других воплощений, где  $G^2$  представляет собой N.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (I) или любой их подгруппы, как упомянуто в любом из других воплощений, где 1,3-бензодиоксолил является ограниченным 1,3-бензодиоксол-5-илом.

В воплощении соединение формулы (I) является выбранным из группы, содержащей следующие соединения:

N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-2H-индазол-7-амин,  
 2-[(4-фторфенил)метил]-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-2H-индазол-7-амин,  
 2-бутил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-бутил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2H-индазол-7-амин.2HCl,  
 2-бутил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-бутил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-3-метил-2H-индазол-7-амин.2HCl,  
 2-(4-фторфенил)-N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-(3-метоксифенил)-3-метил-N-[6-(4-метил-5-оксазолил)-3-пиридинил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(4-фторфенил)-3-метил-N-[6-(4-метил-5-оксазолил)-3-пиридинил]-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-фтор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-3-метил-2-(4,4,4-трифторбутил)-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-(4-фторфенил)-3-метил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(4-фторфенил)-3-метил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин.1,5HCl,  
 2-(3-метоксифенил)-3-метил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(2,4-дифторфенил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-(2,4-дифторфенил)-3-метил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-[4-этокси-2-метил-5-(1-метилэтил)фенил]-3-метил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(2,4-дифторфенил)-N-[3-фтор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-[4-этокси-2-метил-5-(1-метилэтил)фенил]-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-[4-этокси-2-метил-5-(1-метилэтил)фенил]-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-(2,4-дифторфенил)-N-[3-метокси-4-(2-метил-5-тиазолил)фенил]-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(4-метил-5-оксазолил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(4-метил-5-оксазолил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-индазол-7-амин.1,9HCl,

N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-индазол-7-амин.1,9HCl,  
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-метил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-пиразол[3,4-с]пиридин-7-амин,  
 2-(циклопропилметил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(циклопропилметил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2H-индазол-7-амин.2HCl,  
 N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-7-амин,  
 N-[4-[2-(1-метилэтил)-5-оксазолил]фенил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(2-метил-5-тиазолил)фенил]-2-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-бутил-7-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]амин]-2H-индазол-5-карбонитрил,  
 2-бутил-7-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]амин]-2H-индазол-5-карбонитрил.2HCl,  
 2-циклобутил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-циклобутил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин.1,2HCl,  
 2-(4-фторфенил)-7-[[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]амин]-2H-индазол-3-карбонитрил,  
 2-(2-метоксиэтил)-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(2-метоксиэтил)-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-имидазол-7-амин.1,5HCl.1,25H<sub>2</sub>O,  
 2-(2-метоксиэтил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(2-метоксиэтил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин.1,5HCl.0,18H<sub>2</sub>O,  
 2-(циклопропилметил)-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(циклопропилметил)-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин.2HCl,  
 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(циклопропилметил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(циклопропилметил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин.2HCl,  
 2-(3-метоксифенил)-3-метил-N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-пиразол[3,4-с]пиридин-7-амин,  
 N-[3-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-индазол-7-амин,  
 2-(циклопропилметил)-N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(циклопропилметил)-N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2H-индазол-7-амин.HCl,  
 2-(4-фторфенил)-7-[[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]амин]-2H-индазол-3-метанамин,  
 2-бутил-7-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]амин]-2H-индазол-5-метанамин,  
 2-бутил-7-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]амин]-2H-индазол-5-метанамин.4HCl,  
 2-(циклопропилметил)-N-[6-(2-метил-5-оксазолил)-3-пиридирил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(циклопропилметил)-N-[6-(2-метил-5-оксазолил)-3-пиридирил]-2H-индазол-7-амин.2HCl,  
 N-[4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-7-амин,  
 N-[6-(2-метил-5-оксазолил)-3-пиридирил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-5-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-пиразол[3,4-с]пиридин-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-5-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-пиразол[3,4-с]пиридин-7-амин,  
 2-(5-метокси-2-метилфенил)-3-метил-N-[6-(2-метил-5-оксазолил)-3-пиридирил]-2H-индазол-7-амин,  
 5-фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-N-[6-(2-метил-5-оксазолил)-3-пиридирил]-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-5-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-пиразол[4,3-б]пиридин-7-амин,  
 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-7-амин,  
 2-(3-метоксифенил)-3-метил-N-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2H-индазол-7-амин,  
 2-(3-метоксифенил)-3-метил-N-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2H-индазол-7-амин.2HCl.0,5H<sub>2</sub>O,  
 N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-2-пиридирил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-7-амин,  
 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-пиразол[4,3-с]пиридин-7-амин,  
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-5-(1-метилэтил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-пиразол[4,3-б]пиридин-7-амин,  
 N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-2-пиридирил]-5-(1-метилэтил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-пиразол[4,3-б]пиридин-7-амин,  
 включающей любую их стереохимически изомерную форму и их фармацевтически приемлемые адди-

тивные соли и сольваты.

В воплощении соединение формулы (I) является выбранным из группы, содержащей N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазолил)фенил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-7-амин и N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-индазол-7-амин, включающей любую их стереохимически изомерную форму и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли и сольваты.

Все возможные комбинации вышеуказанных интересующих воплощений рассматриваются как включенные в объем данного изобретения.

Настоящее изобретение также охватывает способы получения соединений формулы (I) и ее подгрупп. В описанных реакциях может быть необходимым защищать реакционно-функциональные группы, например гидрокси, amino или карбоксигруппы, где они являются желательными в конечном продукте, во избежание их нежелательного участия в реакциях. Общепринятые защитные группы могут быть использованы в соответствии со стандартной практикой, например см. T.W. Green and P.G.M. Wuts в "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1999.

Соединения формулы (I) и ее подгрупп могут быть получены путем последовательности стадий, как описано далее. В основном их получают из исходных материалов, которые или являются коммерчески доступными, или их получают путем стандартных способов, известных специалистам в данной области. Соединения настоящего изобретения могут быть также получены с использованием стандартных процессов синтеза, обычно применяемых специалистами в области органической химии.

Основное получение некоторых типичных примеров показано ниже. Все переменные имеют такие значения, как упоминалось выше, если не указано иное. L определена как уходящая группа, такая как, например, Cl, Br, I, тозилат, мезилат или трифлат, особенно Cl, Br или I, если не указано иное.

Экспериментальная процедура 1.

В основном соединения формулы (I) могут быть получены, как представлено ниже на схеме 1, где все переменные имеют значения, определенные выше.

Схема 1

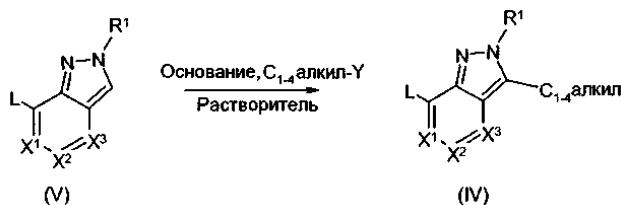


Соединения формулы (I) могут быть получены путем реакции сочетания между промежуточными соединениями формулы (II) и (III), как показано на схеме 1, где все переменные имеют значения, определенные ранее. Данная реакция может осуществляться в присутствии подходящего основания, такого как, например, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или трет-бутоксид натрия. Реакцию можно осуществлять в реакционно-инертном растворителе, таком как, например, толуол, N,N-диметилформамид (DMF), трет-бутанол или диоксан. Реакцию обычно осуществляют в присутствии каталитической системы, содержащей подходящий катализатор, такой как ацетат палладия(II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>) или трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), и лиганд, такой как (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-[дифенилфосфин] (Xantphos), [1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[дифенилфосфин] (BINAP) или дициклогексил[2',4',6'-трис-(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфин (X-Phos). Предпочтительно данную реакцию осуществляют в инертной атмосфере, такой как атмосфера N<sub>2</sub> или Ar. Скорость реакции и выход могут быть увеличены за счет нагревания с помощью микроволнового облучения.

Экспериментальная процедура 2.

Промежуточное соединение формулы (III), в котором группа R<sup>2</sup> ограничена C<sub>1-4</sub>алкилом, таким образом называемое промежуточным соединением формулы (IV), может быть получено с помощью реакции алкилирования промежуточного соединения формулы (V) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Реакцию алкилирования осуществляют в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропиламид лития или бис-(триметилсилил)амид лития, и алкилирующего реагента, такого как, например, C<sub>1-4</sub>алкил-Y, где Y является реакционной группой, такой как, например, Cl, Br или I. Все другие переменные являются такими, как определено выше. Реакция может быть осуществлена в апротонном растворителе, таком как, например, DMF (диметилформамид) или тетрагидрофуран (ТГФ).

## Схема 2



Экспериментальная процедура 3.

Промежуточное соединение формулы (III), где  $R^2$  ограничен  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ , таким образом называемое промежуточным соединением формулы (VI), может быть получено путем восстановления промежуточного соединения формулы (VII) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данную реакцию осуществляют в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, никель Ренея. Реакция может быть осуществлена в протонном растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), в присутствии аммиака.

## Схема 3

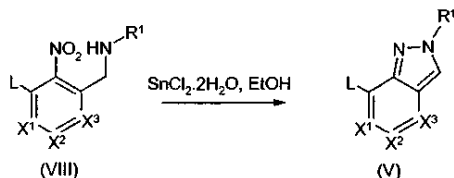


Группа  $\text{NH}_2$  в промежуточном соединении формулы (VI) может быть алкилирована или ацилирована для получения дальнейших промежуточных соединений формулы (III).

Экспериментальная процедура 4.

Промежуточное соединение формулы (V) может быть получено путем восстановления промежуточного соединения формулы (VIII) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данная реакция может быть осуществлена в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Реакция может быть осуществлена в протонном растворителе, таком как, например, этанол (EtOH), при повышенной температуре, обычно между 40 и 50°C.

## Схема 4

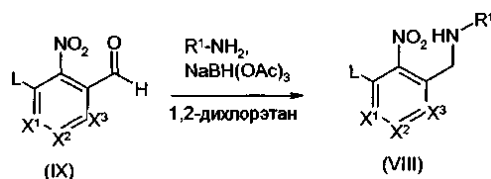


В особом случае промежуточного соединения формулы (V), где  $X^1$  определен как N и  $X^2$  и  $X^3$  определены как CH, таким образом называемого промежуточным соединением формулы (V-a), может быть осуществлена реакция гидролиза или этанолиза для замены группы "L" группой  $-\text{OH}$  или этокси. Полученное таким образом промежуточное соединение может быть преобразовано обратно в промежуточное соединение формулы (V-a) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области.

Экспериментальная процедура 5.

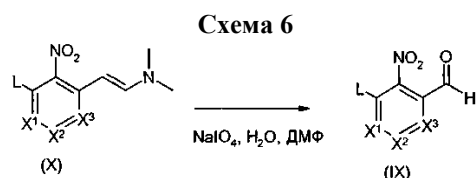
Промежуточное соединение формулы (VIII) может быть получено согласно схеме 5 путем восстановительного аминирования промежуточного соединения формулы (IX). Данную реакцию осуществляют в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ), и первичного амина, такого как, например,  $\text{R}^1\text{-NH}_2$ . Реакция может быть осуществлена в апротонном растворителе, таком как, например, 1,2-дихлорэтан.

## Схема 5



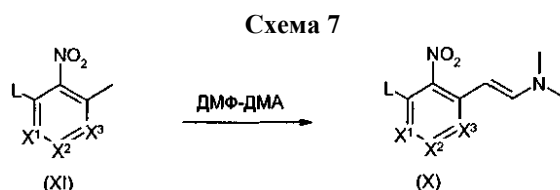
Экспериментальная процедура 6.

Промежуточное соединение формулы (IX) может быть получено путем окисления промежуточного соединения формулы (X), как отображено на схеме 6. Данную реакцию осуществляют в присутствии подходящего окисляющего агента, такого как, например, перйодат натрия ( $\text{NaIO}_4$ ). Реакция может быть осуществлена в смеси растворителей, таких как, например, вода/DMF или вода/ТГФ.



Экспериментальная процедура 7.

Промежуточное соединение формулы (X) может быть получено путем конденсации диметилформамида диметилацетата (ДМФ-ДМА) с промежуточным соединением формулы (XI), как отображено на схеме 7. Промежуточное соединение формулы (XI) может быть коммерчески доступным или может быть получено согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Перемешивание и/или повышенные температуры (например, между 70-100°C) могут повысить скорость протекания реакции.



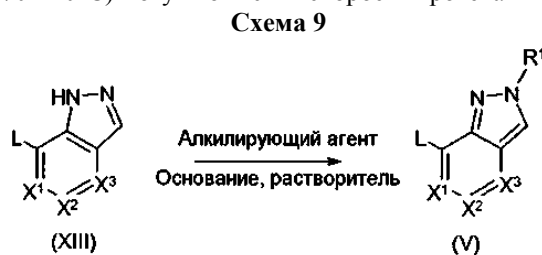
Экспериментальная процедура 8.

Альтернативно, промежуточное соединение формулы (IX) может быть также получено согласно схеме 8 путем окисления промежуточного соединения формулы (XII), которое может быть коммерчески доступным или может быть получено согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данную реакцию осуществляют в присутствии подходящего окисляющего агента, такого как, например, диоксид магния ( $\text{MnO}_2$ ) или хлорхромата пиридиния (РСС). Реакция может быть осуществлена в растворителе, таком как, например, дихлорметан (DCM) или хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ), обычно при высушивании в присутствии молекулярных сит.



Экспериментальная процедура 9.

Альтернативно, промежуточное соединение формулы (V) может быть получено путем алкилирования промежуточного соединения формулы (XIII) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данное алкилирование обычно может быть осуществлено в отсутствие или в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия или третичный амин, такой как, например, N,N-дициклогексил-N-метиламин, и алкилирующего реагента, такого как, например,  $\text{R}^1\text{-Y}$  (где Y определен как Cl, Br или I),  $\text{R}^1\text{-O-SO}_2\text{-R}$  (где R может быть выбран из множества групп, хорошо известных специалистам в данной области; обычными, но не ограничивающими примерами для R являются  $\text{C}_{1-6}$ алкил, перфтор- $\text{C}_{1-6}$ алкил или необязательно замещенный фенил; более конкретными примерами для R являются метил или п-метилфенил) или  $\text{R}^1\text{-O-SO}_2\text{-O-R}^1$ . Эти алкилирующие агенты могут быть коммерчески доступными или могут быть получены согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Реакция может быть осуществлена в реакционно-инертном растворителе, таком как, например, толуол или ДМФ (диметилформамид). Перемешивание, повышенные температуры (например, между 70-110°C) могут повысить скорость протекания реакции.

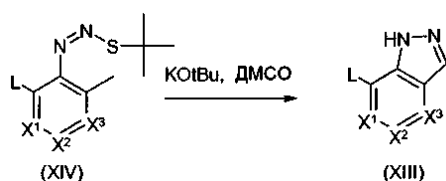


Экспериментальная процедура 10.

Альтернативно, промежуточное соединение формулы (XIII) может быть также получено путем депротонирования промежуточного соединения формулы (XIV) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данную реакцию обычно осуществляют в присутствии подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид калия (KOtBu), в растворителе, таком как,

например, диметилсульфоксид (ДМСО).

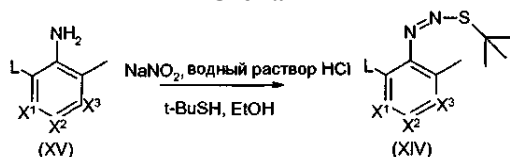
Схема 10



Экспериментальная процедура 11.

Промежуточное соединение формулы (XIV) может быть также получено путем диазотизации промежуточного соединения формулы (XV) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данную реакцию обычно осуществляют в водном растворе кислоты, таком как, например, раствор хлористо-водородной кислоты, в присутствии нитрита натрия (NaNO<sub>2</sub>). Реакцию обычно проводят при низких температурах (<5°C). Частицы диазония затем гасят при низких температурах (<5°C) трет-бутилмеркаптаном (t-BuSH) в протонном растворителе, таком как, например, EtOH.

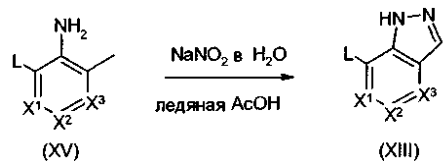
Схема 11



Экспериментальная процедура 12.

Альтернативно, промежуточное соединение формулы (XIII) может быть получено в одну стадию путем диазотизации промежуточного соединения формулы (XV) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данную реакцию обычно осуществляют в кислотном растворе, таком как, например, ледяная уксусная кислота, в присутствии водного раствора нитрита натрия (NaNO<sub>2</sub>).

Схема 12

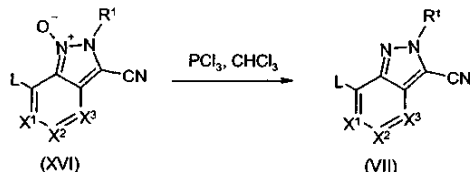


Синтез промежуточного соединения формулы (XIII), где X<sup>2</sup> представляет N, называемого таким образом промежуточным соединением формулы (XIII-а), требует предварительно защиты аминофункции промежуточного соединения формулы (XV), где X<sup>2</sup> представляет N, как описано в WO 2005/016892.

Экспериментальная процедура 13.

Промежуточное соединение формулы (VII) может быть получено путем восстановления промежуточного соединения формулы (XVI) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данную реакцию обычно осуществляют в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, трихлорид фосфора (PCl<sub>3</sub>) или трифенилфосфин. Реакция обычно может быть осуществлена в реакционно-инертном растворителе, таком как, например, CHCl<sub>3</sub>, при повышенной температуре (между 50 и 75°C).

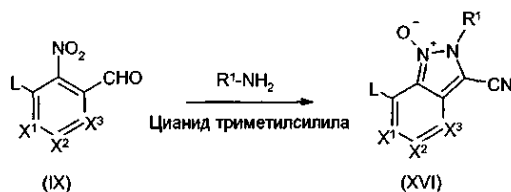
Схема 13



Экспериментальная процедура 14.

Промежуточное соединение формулы (XVI) может быть получено путем образования основания Шиффа (Schiff) между промежуточным соединением формулы (IX) и первичным амином R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Обработка цианидом натрия или триметилсилилцианидом преобразовывает основание Шиффа в его α-аминитрильное производное, которое, в свою очередь, подвергается основной циклизации. Стадию циклизации осуществляют в присутствии подходящего основания, такого как, например, водный раствор карбоната натрия.

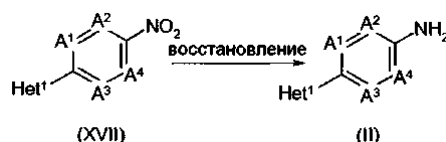
Схема 14



Экспериментальная процедура 15.

Промежуточное соединение формулы (II) может быть получено путем восстановления промежуточного соединения формулы (XVII), как показано на схеме 15, где все переменные имеют значения, определенные выше.

Схема 15

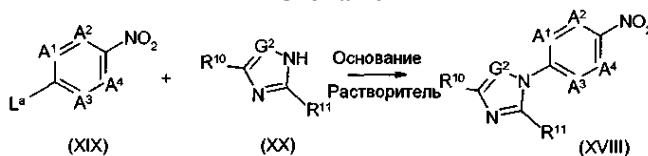


Восстановление соединения (XVII) в соединение (II) может быть осуществлено общепринятыми способами, такими как, например, восстановительное гидрогенирование или восстановление металлом или солью металла и кислотой [например, металлом, таким как железо, или солью металла, такой как SnCl<sub>2</sub>, и кислотой, такой как неорганическая кислота (хлористо-водородная кислота, серная кислота или аналогичные) или органическая кислота (уксусная или аналогичные)], или другими, хорошо известными способами для преобразования нитрогруппы в соответствующий амин.

Экспериментальная процедура 16.

Промежуточное соединение формулы (XVII), где Het<sup>1</sup> ограничен (a-2), как показано на схеме 16, таким образом называемое промежуточным соединением формулы (XVIII), может быть получено путем нуклеофильного ароматического замещения промежуточного соединения формулы (XIX) необязательно замещенным имидазолом или триазолом формулы (XX) согласно схеме 16, где L<sup>a</sup> определяется как F, Cl или Br и где все другие переменные имеют значения, как упомянуто выше. Реакция может быть осуществлена в защитной атмосфере, такой как, например, атмосфера N<sub>2</sub>. Перемешивание, повышенные температуры (например, между 70-170°C) и/или давление могут повысить скорость протекания реакции. Реакция обычно может быть осуществлена в органическом растворителе, таком как, например, ДМСО, ДМФ или N-метилпирролидинон (NMP) в присутствии основания, такого как, например, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Et<sub>3</sub>N.

Схема 16

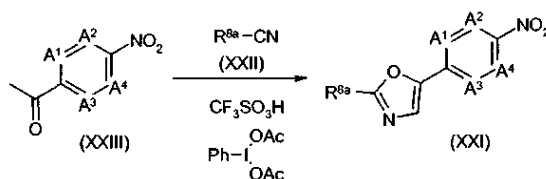


Промежуточные соединения формулы (XIX) и формулы (XX) являются коммерчески доступными или могут быть легко получены специалистами в данной области.

Экспериментальная процедура 17.

Промежуточное соединение формулы (XVII), где Het<sup>1</sup> ограничен оксазолом, замещенным R<sup>8a</sup> (C<sub>1-4</sub>алкилом) во 2-положении, как показано в схеме 17, таким образом называемое промежуточным соединением формулы (XXI), может быть получено путем конденсации промежуточного соединения формулы (XXII) с промежуточным соединением формулы (XXIII), которое может быть активировано диацетатом йодбензола в присутствии трифторметансульфоновой кислоты. Перемешивание и/или повышенные температуры (например, между 70-100°C) могут повысить скорость протекания реакции. На схеме 17 R<sup>8a</sup> определяется как C<sub>1-4</sub>алкил, и все другие переменные являются такими, как определено выше.

Схема 17

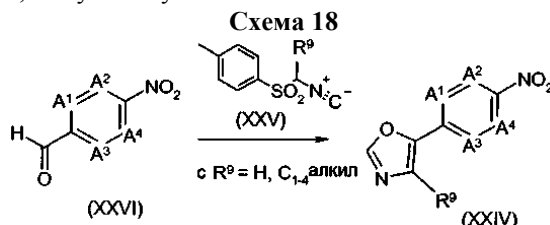


Экспериментальная процедура 18.

Промежуточное соединение формулы (XXVII), где Het<sup>1</sup> ограничен оксазолом, замещенным R<sup>9</sup> в 4-положении, таким образом называемое промежуточным соединением формулы (XXIV), может быть получено путем реакции конденсации промежуточного соединения формулы (XXV) с промежуточным



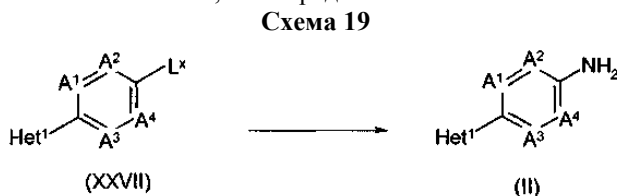
соединением формулы (XXVI), как показано на схеме 18. Промежуточное соединение формулы (XXVI) может быть коммерчески доступным или получено путем общепринятых способов реакции, известных в данной области. Данная реакция конденсации может обычно проводиться в присутствии подходящего основания, такого как, например,  $K_2CO_3$  или этоксид натрия ( $NaOEt$ ). Реакция может быть проведена в протонном растворителе, таком как, например,  $MeOH$  или  $EtOH$ . Перемешивание и/или повышенные температуры (например, между  $70-110^\circ C$ ) могут повысить скорость протекания реакции. На схеме 18 все переменные являются такими, как упомянуто выше.



Альтернативно, реакция, описанная на схеме 18, может быть проведена с бензальдегидным производным промежуточного соединения формулы (XXVI), где  $NO_2$  является замещенным Cl, Br или I.

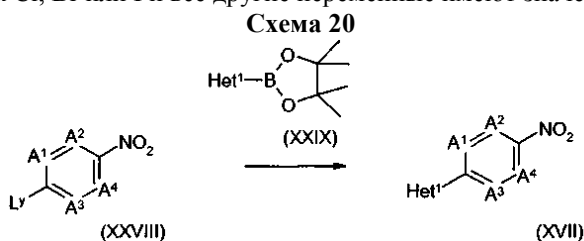
Экспериментальная процедура 19.

Промежуточное соединение формулы (II) может быть также получено согласно хорошо известным способам реакции путем превращения L-заместителя в промежуточном соединении формулы (XXVII) в аминогруппу или в скрытую или защищенную функциональную аминогруппу, которая может быть последовательно превращена в аминогруппу, согласно схеме 19. На схеме 19  $L^x$  определяется как Cl, Br или I и все другие переменные являются такими, как определено выше.



Экспериментальная процедура 20.

Соединения формулы (XVII) могут быть получены путем реакции сочетания между промежуточным соединением формулы (XXVIII) и промежуточным соединением формулы (XXIX) согласно схеме 20, где  $L^y$  определяется как Cl, Br или I и все другие переменные имеют значения, определенные ранее.



На схеме 20 промежуточное соединение формулы (XXIX) может быть коммерчески доступным или может быть получено согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Реакция сочетания может быть осуществлена в присутствии подходящего основания, такого как, например,  $Cs_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  или  $CsF$ . Реакцию можно осуществлять в реакционно-инертном растворителе, таком как, например, толуол, ДМФ или диоксан. Реакцию обычно осуществляют в присутствии катализатора, такого как тетракис-(трифенилфосфин)палладий ( $Pd(PPh_3)_4$ ) или 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) ( $Pd(dppf)Cl_2$ ). Перемешивание, повышенные температуры (например, между  $70-140^\circ C$ ) и/или давление могут повысить скорость протекания реакции. Предпочтительно данную реакцию осуществляют в инертной атмосфере, такой как атмосфера азота или аргона.

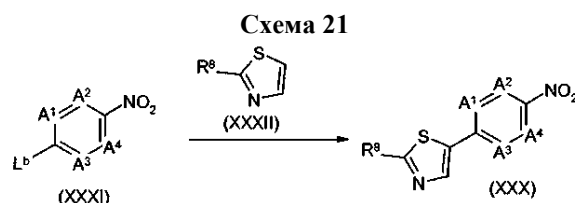
Альтернативно, производное пиканолового эфира бороновой кислоты формулы (XXIX) может быть заменено соответствующим производным бороновой кислоты.

Экспериментальная процедура 21.

Промежуточное соединение формулы (XVII), где  $Het^1$  ограничен, как показано на схеме 21, таким образом называемое промежуточным соединением формулы (XXX), может быть получено путем реакции сочетания между промежуточным соединением формулы (XXXI) и промежуточным соединением формулы (XXXII) согласно схеме 21, где  $L^b$  определяется как I или Br и все другие переменные имеют значения, определенные ранее.

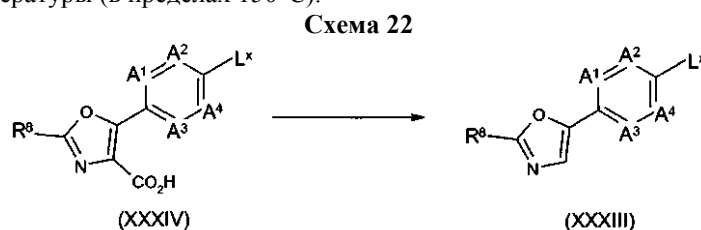
На схеме 21 промежуточные соединения формул (XXXI) и (XXXII) могут быть коммерчески доступными или могут быть получены согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Реакция сочетания может быть осуществлена в присутствии подходящего основания, такого как, например,  $Cs_2CO_3$ ,  $Ag_2CO_3$ . Реакцию можно осуществлять в реакционно-инертном раствори-

теле, таком как, например,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  или ДМФ. Реакцию обычно осуществляют в присутствии каталитической системы, содержащей подходящий катализатор, такой как ацетат палладия(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) или 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ), и лиганд, такой как трифенилфосфин. Перемешивание, повышенные температуры (например, между 60 и 140°C) могут повысить скорость протекания реакции.



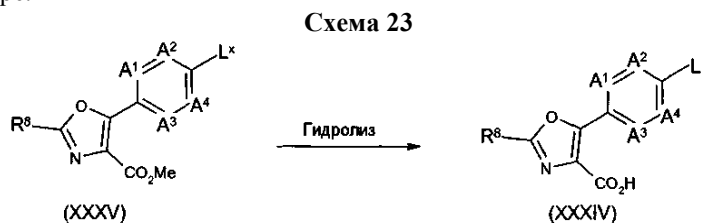
Экспериментальная процедура 22.

Промежуточное соединение формулы (XXVII), где  $\text{Het}^1$  ограничен, как показано на схеме 22, таким образом называемое промежуточным соединением формулы (XXXIII), может быть получено путем реакции декарбосилирования соединения формулы (XXXIV), как отображено на схеме 22, где  $\text{L}^x$  определяется как Br, I или Cl и все другие переменные имеют значения, определенные ранее. Реакция может быть осуществлена в растворителе, таком как хинолин или ДМФ, в присутствии оксида меди(II) ( $\text{CuO}$ ) или в смеси ДМФ/EtOH или в изопропанол, в обоих случаях в отсутствие  $\text{CuO}$ . Реакция может быть проведена при микроволновом облучении, содействующем условиям реакции. Для реакции обычно требуются высокие температуры (в пределах 150°C).



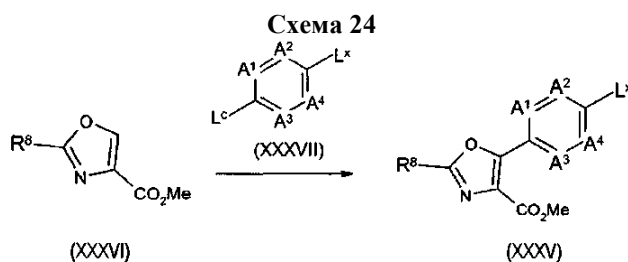
Экспериментальная процедура 23.

Промежуточное соединение формулы (XXXIV) может быть получено путем гидролиза эфирной группы карбоновой кислоты соединения формулы (XXXV), как отображено на схеме 23, где  $\text{L}^x$  определяется как Br, I или Cl и все другие переменные имеют значения, определенные ранее. Данную реакцию могут проводить как в кислотных, так и в основных условиях. Будет предпочтительнее проводить ее в основных условиях в присутствии основания, такого как NaOH или LiOH, в смеси диоксана и воды при комнатной температуре.



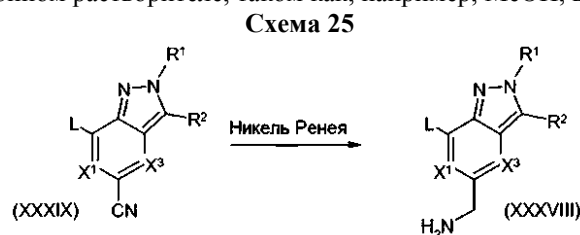
Экспериментальная процедура 24.

Промежуточное соединение формулы (XXXV) может быть получено путем реакции сочетания между промежуточным соединением формулы (XXXVI) и промежуточным соединением формулы (XXXVII), как отображено на схеме 24, где  $\text{L}^x$  определяется как Br, I или Cl,  $\text{L}^c$  определяется как Br или I и все другие переменные имеют значения, определенные ранее. Промежуточные соединения формул (XXXVI) и (XXXVII) могут быть коммерчески доступными или могут быть получены согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Реакцию сочетания проводят в присутствии подходящего основания, такого как, например,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ . Реакцию можно осуществлять в реакционно-инертном растворителе, таком как, например,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , толуол или ДМФ. Реакцию обычно осуществляют в присутствии каталитической системы, содержащей подходящий катализатор, такой как ацетат палладия(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) или [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ), и лиганд, такой как, например, трифенилфосфин или три-*o*-толилфосфин. Перемешивание, повышенные температуры (например, между 60 и 140°C) могут повысить скорость протекания реакции.



Экспериментальная процедура 25.

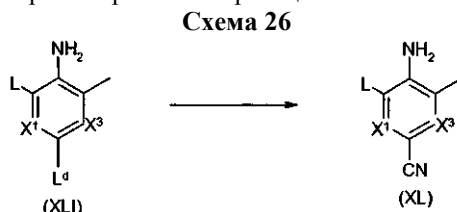
Промежуточное соединение формулы (III), где  $X^2$  ограничен  $CR^5$ , причем  $R^5$  является  $-CH_2NH_2$ , таким образом называемое промежуточным соединением формулы (XXXVIII), может быть получено путем восстановления промежуточного соединения формулы (XXXIX) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данное восстановление могут осуществлять в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, никель Ренея. Реакция может быть осуществлена в протонном растворителе, таком как, например, MeOH, в присутствии аммиака.



Первичная аминогруппа может быть затем алкилирована или ацилирована для получения других промежуточных соединений формулы (III), где  $X^2$  ограничен  $CR^5$ , причем  $R^5$  является  $-CH_2NR^3R^4$ .

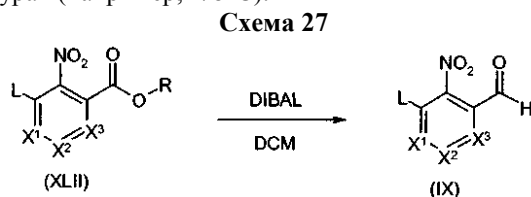
Экспериментальная процедура 26.

Промежуточное соединение формулы (XV), где  $X^2$  ограничен  $CR^5$ , причем  $R^5$  является  $-CN$ , таким образом называемое промежуточным соединением формулы (XL), может быть получено путем цианирования опосредуемого металлом промежуточного соединения формулы (XLI), где  $X^2$  ограничен  $CR^5$ , причем  $R^5$  является  $L^d$  ( $L^d$  представляет I или Br), таким образом называемого промежуточным соединением формулы (XLI), как проиллюстрировано на схеме 26. Промежуточное соединение формулы (XLI) может быть коммерчески доступным или может быть получено согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Реакция цианирования обычно может быть осуществлена в присутствии подходящего реагента, такого как, например, цианид цинка ( $Zn(CN)_2$ ). Реакцию обычно осуществляют в присутствии катализатора, такого как тетраakis-(трифенилфосфин)палладий ( $Pd(PPh_3)_4$ ), в растворителе, таком как, например, ДМФ. Перемешивание и/или повышенные температуры (например, между 50-100°C) могут повысить скорость протекания реакции.



Экспериментальная процедура 27.

Альтернативно, промежуточное соединение формулы (IX) также может быть получено согласно схеме 27 путем восстановления промежуточного соединения формулы (XLII), где R определяется как  $C_{1-4}$ алкил, которое может быть коммерчески доступным или может быть получено согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данная реакция может осуществляться в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, диизобутилалюминий-гидрид (DIBAL). Реакция может быть осуществлена в растворителе, таком как, например, дихлорметан (DCM), при низких температурах (например,  $-78^\circ C$ ).

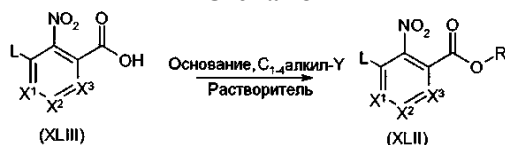


Экспериментальная процедура 28.

Промежуточное соединение формулы (XLII), где R определяется как  $C_{1-4}$ алкил, может быть получено путем реакции алкилирования промежуточного соединения формулы (XLIII) согласно общеприня-

тым способам реакции, в основном известным в данной области. Как отображено на схеме 28, реакцию алкилирования проводят в присутствии подходящего основания, такого как, например,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , и алкилирующего реагента, такого как, например,  $\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{Y}$ , где  $\text{Y}$  определяется как Cl, Br или I. Все другие переменные являются такими, как определено выше. Реакция может быть осуществлена в апротонном растворителе, таком как, например, ДМФ.

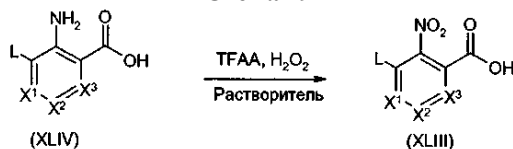
Схема 28



Экспериментальная процедура 29.

Промежуточное соединение формулы (XLIII) может быть получено путем реакции окисления промежуточного соединения формулы (XLIV), которое может быть коммерчески доступным или может быть получено согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Окисление проводят в присутствии подходящей окисляющей системы, такой как, например, перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), в ангидриде трифторуксусной кислоты (TFAA), в растворителе, таком как, например, DCM или  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Схема 29



Экспериментальная процедура 30.

Промежуточное соединение формулы (XLIII), в которой

$\text{X}^1$  ограничен  $\text{CH}_3$ ;

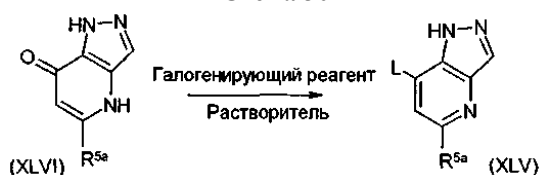
$\text{X}^2$  ограничен  $\text{CR}^{5a}$ , где  $\text{R}^{5a}$  является  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси или  $\text{C}_{1-4}$ алкилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкилокси, фтора, хлора и  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ;

$\text{X}^3$  ограничен N;

L определяется как Br, I или Cl,

таким образом называемое промежуточным соединением формулы (XLV), как показано на схеме 30, может быть получено путем галогенирования промежуточного соединения формулы (XLVI) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данная реакция обычно может проводиться в присутствии галогенирующего реагента, такого как, например, оксихлорид фосфора, в растворителе, таком как, например,  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Перемешивание и/или повышенные температуры (например, между 50-100°C) могут повысить скорость протекания реакции.

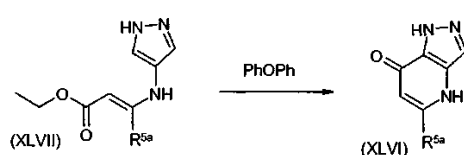
Схема 30



Экспериментальная процедура 31.

Промежуточное соединение формулы (XLVI), где  $\text{R}^{5a}$  определяется как на схеме 30, может быть получено путем циклизации промежуточного соединения формулы (XLVII) согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данную реакцию обычно проводят при высокой температуре (выше 220°C) в Даутерме А (теплоносителе для обогрева реакционного аппарата) (смесь бифенил-дифениловый эфир).

Схема 31

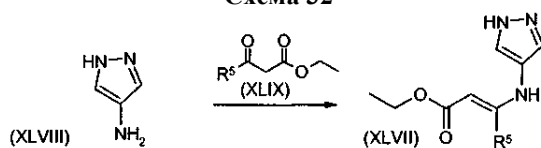


Экспериментальная процедура 32.

Промежуточное соединение формулы (XLVII) может быть получено путем конденсации промежуточного соединения формулы (XLVIII) с  $\beta$ -кетозфиром формулы (XLIX), где  $\text{R}^{5a}$  определяется как на схеме 30, согласно общепринятым способам реакции, в основном известным в данной области. Данную реакцию обычно проводят в присутствии каталитического количества *p*-толуолсульфоновой кислоты в

растворителе, таком как, например, бензол или толуол.

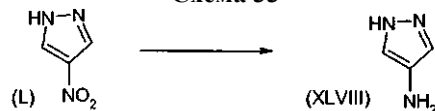
Схема 32



Экспериментальная процедура 33.

Промежуточное соединение формулы (XLVIII) может быть получено общепринятыми способами, такими как, например, восстановительное гидрирование промежуточного соединения формулы (L).

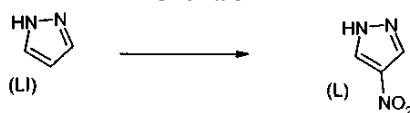
Схема 33



Экспериментальная процедура 34.

Промежуточное соединение формулы (L) может быть получено общепринятыми способами, такими как, например, нитрование промежуточного соединения формулы (LI) в смеси серной и азотной кислот.

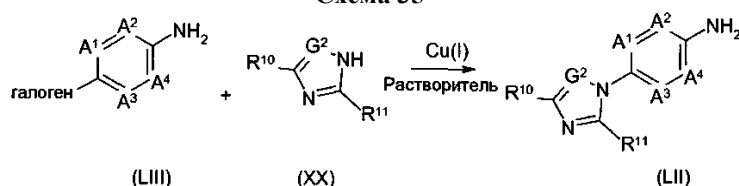
Схема 34



Экспериментальная процедура 35.

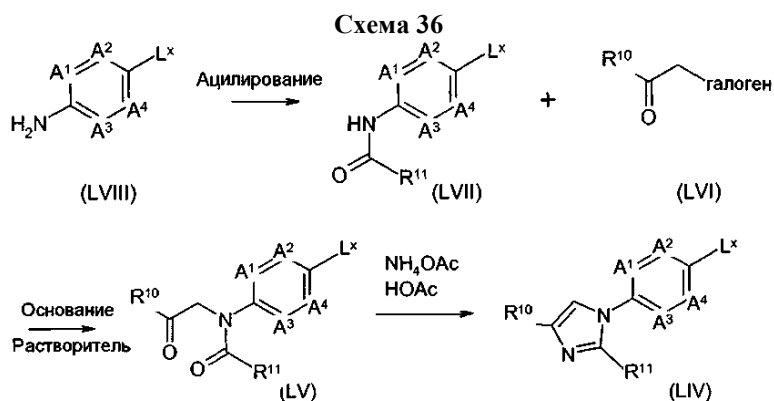
Промежуточное соединение формулы (II), где  $\text{Het}^1$  ограничен (a-2), как показано на схеме 35, таким образом называемое промежуточным соединением формулы (LII), может быть также получено путем катализируемой медью реакции промежуточного соединения формулы (LIII) с (незамещенным) замещенным имидазолом или триазолом формулы (XX) согласно схеме 35, в которой галоген определяется как Br или I, и где все другие переменные имеют значения, как упомянуто выше. Реакция может быть осуществлена в защитной атмосфере, такой как, например, атмосфера  $\text{N}_2$ . Перемешивание, повышенные температуры (например, между 70-200°C) и/или давление могут повысить скорость протекания реакции. Реакция обычно может быть осуществлена в органическом растворителе, таком как, например, ДМСО или ДМФ. Необязательно, реакция может проводиться в присутствии основания, такого как, например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Et}_3\text{N}$ , и/или лиганда, такого как N,N'-диметилендиамин или 1,10-фенантролин. В качестве медного катализатора в каталитических или стехиометрических количествах могут использоваться соли меди, такие как, например,  $\text{Cu}_2\text{O}$ , CuI или CuBr. Аминогруппа в промежуточном соединении формулы (LIII) может быть защищена до реакции, и ее защита снята после реакции путем использования подходящей аминозащитной группы в соответствии со стандартной практикой, например, см. T.W. Greene and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1999.

Схема 35



Экспериментальная процедура 36.

Промежуточное соединение формулы (XXVII), где  $\text{Het}^1$  ограничен (a-2) и  $\text{G}^2$  представляет в особенности СН, как показано на схеме 36, таким образом называемое промежуточным соединением формулы (LIV), может быть получено путем ацилирования промежуточного соединения формулы (LVIII) с получением промежуточного соединения формулы (LVII). Данная реакция ацилирования может проводиться в присутствии реакционно-инертного растворителя, такого как ТГФ, и необязательно или в подходящем основании, таком как  $\text{Et}_3\text{N}$ , или в кислотных условиях, таких как смесь уксусного ангидрида и муравьиной кислоты, согласно схеме 36. Далее, промежуточное соединение формулы (LV) может быть получено путем алкилирования промежуточного соединения формулы (LVII) промежуточным соединением формулы (LVI). Данная реакция может быть проведена в присутствии реакционно-инертного растворителя, такого как, например, ДМФ, и подходящего основания, такого как, например,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , и необязательно в присутствии каталитического количества иодидной соли, такой как, например, KI или NaI. Впоследствии реакция конденсации промежуточного соединения (LV) с источником аммиака, таким как, например, ацетат аммония ( $\text{NH}_4\text{OAc}$ ), дает соединение формулы (LIV). На схеме 36 галоген определяется как Cl или Br, а все другие переменные имеют значения, определенные, как упомянуто выше.



Что касается конструирования имидазольного кольца в промежуточное соединение формулы (LIV), порядок введения R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> может изменяться на обратный. Данный тип реакции описывается в US2006/0004013 для 1-(4-бром-2-метоксифенил)-4-метил-1H-имидазола.

При необходимости или желании, в любом порядке могут проводиться одна или более из следующих стадий.

Соединения формулы (I), любая их подгруппа, их аддитивные соли, сольваты и стереохимические изомерные формы могут превращаться в дополнительные промежуточные соединения или в соединения согласно изобретению с использованием известных в данной области процедур.

Специалистам в данной области техники очевидно, что в описанных выше процессах функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в блокировании защитными группами. В случае, если функциональные группы промежуточных соединений были блокированы защитными группами, после стадии реакции защита может быть снята.

Фармакология.

Было обнаружено, что соединения настоящего изобретения модулируют активность  $\gamma$ -секретазы. Соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции, следовательно, могут быть полезными в лечении или профилактике AD, TBI, MCI, старости, деменции с тельцами Леви, церебральной амилоидной ангиопатии, мультиинфарктной деменции, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и деменции, ассоциируемой с бета-амилоидом, предпочтительно AD.

Используемый в описании термин "модулирование активности  $\gamma$ -секретазы" относится к влиянию на процессинг APP комплексом  $\gamma$ -секретазы. Предпочтительно он относится к влиянию, при котором общая скорость процессинга APP остается, по существу, такой же, как без применения указанных соединений, но при котором относительные количества процессуемых продуктов изменяются, более предпочтительно таким образом, что количество получаемого A $\beta$ 42-пептида снижается. Например, могут получаться различные Абета виды (например, Абета-38 или другие виды Абета пептида с более короткой аминокислотной последовательностью вместо Абета-42) или относительные количества продуктов являются различными (например, отношение Абета-40 к Абета-42 меняется, предпочтительно увеличивается).

Ранее было показано, что комплекс  $\gamma$ -секретазы также вовлечен в процессинг Notch-белка. Notch является сигнальным белком, который играет решающую роль в эволюционных процессах (например, обзор в работе Schweisguth F. (2004), *Curr. Biol.* 14, R129). Что касается использования модуляторов  $\gamma$ -секретазы в терапии, для того чтобы избежать предполагаемых нежелательных побочных эффектов, кажется особенно благоприятным не мешать активности Notch-процессинга  $\gamma$ -секретазы. В то время как ингибиторы  $\gamma$ -секретазы показывают побочные действия вследствие сопутствующего ингибирования Notch-процессинга, модуляторы  $\gamma$ -секретазы могут иметь преимущество селективного снижения продуцирования высокоагрегируемых и нейротоксичных форм A $\beta$ , а именно A $\beta$ 42, без снижения продуцирования более мелких, менее агрегируемых форм A $\beta$ , а именно A $\beta$ 38 и без сопутствующего ингибирования Notch-процессинга. Таким образом, предпочтительными являются соединения, которые не оказывают влияния на активность Notch-процессинга комплекса  $\gamma$ -секретазы.

Имеется в виду, что используемый в описании термин "лечение" относится ко всем процессам, в которых может иметь место замедление, прерывание, купирование или приостановление прогрессирующей болезни, и необязательно имеются указания на общее устранение всех симптомов.

Изобретение относится к соединению согласно общей формуле (I), его стереоизомерным формам и их фармацевтически приемлемым кислотно- и основно-аддитивным солям и сольватам для применения в качестве лекарственных средств.

Изобретение относится к соединению согласно общей формуле (I), его стереоизомерным формам и их фармацевтически приемлемым кислотно- и основно-аддитивным солям и сольватам для применения при модулировании активности  $\gamma$ -секретазы.

Изобретение также относится к соединению согласно общей формуле (I), его стереоизомерным формам и их фармацевтически приемлемым кислотно- и основно-аддитивным солям и сольватам для применения при лечении или профилактике заболеваний или состояний, выбранных из AD, TBI, MCI, старости, деменции, деменции с тельцами Леви, церебральной амилоидной ангиопатии, мультиинфарктной деменции или синдрома Дауна.

В одном из воплощений заболеванием или состоянием является предпочтительно болезнь Альцгеймера.

Изобретение также относится к соединению согласно общей формуле (I), его стереоизомерным формам и их фармацевтически приемлемым кислотно- и основно-аддитивным солям и сольватам для применения при лечении указанных заболеваний.

Изобретение также относится к соединению согласно общей формуле (I), его стереоизомерным формам и их фармацевтически приемлемым кислотно- и основно-аддитивным солям и сольватам для лечения указанных заболеваний.

Изобретение также относится к соединению согласно общей формуле (I), его стереоизомерным формам и их фармацевтически приемлемым кислотно- и основно-аддитивным солям и сольватам для применения при лечении или профилактике, в частности лечения, заболеваний или состояний, опосредуемых  $\gamma$ -секретазой.

Изобретение также относится к использованию соединения согласно общей формуле (I), его стереоизомерных форм и их фармацевтически приемлемых кислотно- и основно-аддитивных солей и сольватов для производства лекарственных средств.

Изобретение также относится к использованию соединения согласно общей формуле (I), его стереоизомерных форм и их фармацевтически приемлемых кислотно- и основно-аддитивных солей и сольватов для производства лекарственных средств для модулирования активности  $\gamma$ -секретазы.

Изобретение также относится к использованию соединения согласно общей формуле (I), его стереоизомерных форм и их фармацевтически приемлемых кислотно- и основно-аддитивных солей и сольватов для производства лекарственных средств для лечения или профилактики любого из заболеваний или состояний, упомянутых в описании ранее.

Изобретение также относится к использованию соединения согласно общей формуле (I), его стереоизомерных форм и их фармацевтически приемлемых кислотно- и основно-аддитивных солей и сольватов для производства лекарственных средств для лечения любого из заболеваний или состояний, упомянутых в описании ранее.

В данном изобретении особенное предпочтение отдается соединениям формулы (I) или любой подгруппе соединений с величиной  $IC_{50}$  для ингибирования продуцирования A $\beta$ 42-пептида менее чем 1000 нМ, предпочтительно менее чем 100 нМ, более предпочтительно менее чем 50 нМ, еще более предпочтительно менее чем 20 нМ, как определяется с помощью подходящего анализа, такого как используется в примерах, представленных ниже.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или профилактики любого из заболеваний или состояний, упомянутых в описании ранее.

Ввиду полезности соединения формулы (I) предоставляется способ лечения теплокровных животных, включая людей, страдающих от заболеваний, или способ профилактики теплокровных животных, включая людей, страдающих от любого из заболеваний, упомянутых в описании выше.

Указанные способы включают введение, а именно системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение эффективного количества соединения формулы (I), его стереоизомерной формы и его фармацевтически приемлемой аддитивной соли или сольвата теплокровным животным, включая людей.

Настоящее изобретение также касается применения соединения формулы (I) для модулирования активности  $\gamma$ -секретазы, приводящей к снижению в отношении количества продуцируемых A $\beta$ 42-пептидов.

Преимущество или польза соединений или части соединений настоящего изобретения заключается в результате их усиленного проникновения в ЦНС.

Специалисты в области лечения таких заболеваний могут определить эффективное терапевтическое суточное количество по результатам испытания, представленного в описании ниже. Эффективное терапевтическое суточное количество обычно составляет примерно 0,005-50 мг/кг, в частности 0,01-50 мг/кг веса тела, более конкретно 0,01-25 мг/кг веса тела, предпочтительно примерно 0,01-15 мг/кг, более предпочтительно примерно 0,01-10 мг/кг, еще более предпочтительно примерно 0,01-1 мг/кг, наиболее предпочтительно примерно 0,05-1 мг/кг веса тела. Количество соединения согласно настоящему изобретению, называемого в описании также активным ингредиентом, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, конечно, может иногда меняться, например, в зависимости от конкретного соединения, способа введения, возраста и состояния реципиента и от конкретного расстройства или заболевания, подвергаемого лечению.

Способ лечения может также предусматривать введение активного ингредиента в режиме приема от одного до четырех раз в день. В этих способах лечения соединения согласно изобретению предпочтительно составлять перед введением. Как описывается ниже, подходящие фармацевтические формы получают с помощью известных процедур с использованием хорошо известных и свободно доступных ингредиентов.

Соединения настоящего изобретения, которые могут быть подходящими для лечения или профилактики болезни Альцгеймера или ее симптомов, могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Комбинационная терапия предусматривает введение одной фармацевтической дозированной формы, которая содержит соединение формулы (I) или один или более дополнительных терапевтических агентов, а также введение соединения формулы (I) и каждого из дополнительных терапевтических агентов в виде своей собственной фармацевтической дозированной формы. Например, соединение формулы (I) и терапевтический агент могут быть введены пациенту вместе в виде единичной оральной дозированной композиции, такой как таблетки или капсулы, или каждый агент может быть введен в отдельных оральных дозированных формах.

Хотя активный ингредиент может вводиться один, предпочтительно его применять в виде фармацевтической композиции.

Соответственно, настоящее изобретение далее предоставляет фармацевтическую композицию, включающую фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента - терапевтически эффективное количество соединения формулы (I).

Носитель или разбавитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он является совместимым с другими ингредиентами композиции и не наносит вреда реципиентам.

Для легкости введения соединения, о которых идет речь, могут быть составлены в виде различных фармацевтических форм для целей введения. Соединения согласно изобретению, в частности соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот или оснований, стереохимически изомерные формы или любая их подгруппа или сочетание, могут быть составлены в виде разнообразных фармацевтических форм для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть названы все композиции, обычно применяемые для системного введения лекарственных средств.

Для приготовления фармацевтических композиций данного изобретения эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме аддитивной соли, в качестве активного ингредиента комбинируют в виде тесной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать широкое множество форм в зависимости от формы, желаемой для введения препарата. Данные фармацевтические композиции желательны в виде единичных дозированных форм, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожным путем, путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. Например, при получении композиций в виде оральной дозированной формы могут применяться любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае оральных жидких препаратов могут применяться суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие, дезинтегрирующие агенты и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за легкости их введения таблетки и капсулы представляют наиболее благоприятные оральные стандартные дозированные формы, в случае которых, конечно, применяются твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно содержит стерильную воду, по крайней мере в основном, хотя могут быть включены другие ингредиенты, чтобы, например, облегчить растворимость. Могут приготавливаться, например, инъекционные растворы, в которых носитель включает солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора и раствора глюкозы. Инъекционные растворы, содержащие соединения формулы (I), для пролонгированного действия могут быть составлены в масле. Подходящими маслами для данной цели являются, например, арахисовое, кунжутное, хлопковое, кукурузное, соевое масло, синтетические глицериновые эфиры жирных кислот с длинной цепью и смеси этих и других масел. Могут также приготавливаться инъекционные суспензии, в случае которых могут применяться подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. Предусматриваются также твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения незадолго до использования в жидкую препаративную форму. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает агент, усиливающий проникновение, и/или смазывающий агент, необязательно в сочетании в незначительных пропорциях с подходящими добавками любой природы, которые не оказывают существенного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и могут быть полезными для приготовления желаемых композиций. Данные композиции могут быть введены различными путями, например в виде трансдермальных пластырей, в виде спот-он, в виде мази. Аддитивные соли кислот или оснований соединений формулы (I) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующими формами оснований или кислот являются более подходящими при приготовлении водных композиций.

Особенно благоприятно составлять упомянутые выше фармацевтические композиции в стандартные дозированные формы для простоты или легкости введения и равномерности дозировки. Используемая в описании стандартная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подхо-



дядшим в качестве единичных доз, причем каждая единица содержит заданное количество активного ингредиента, вычисленного на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных дозированных форм являются таблетки (включая таблетки с риской или таблетки с покрытиями), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, суппозитории, инъеклируемые растворы или суспензии и т.п. и их изолированные множественные формы.

Поскольку соединения согласно изобретению являются активно вводимыми перорально соединениями, фармацевтические композиции, включающие названные соединения для введения перорально, являются особенно благоприятными.

Для того чтобы усилить растворимость и/или стабильность соединений формулы (I), может быть полезным применять  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -циклодекстрины или производные, в частности гидроксилалкилзамещенные циклодекстрины, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин или сульфобутил- $\beta$ -циклодекстрин. В фармацевтических композициях также сорастворители, такие как спирты, могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений согласно изобретению.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно включает 0,05-99 вес.%, более предпочтительно 0,1-70 вес.% и еще более предпочтительно 0,1-50 вес.% соединения формулы (I) и 0,1-99,95 вес.%, более предпочтительно 50-99,9 вес.% фармацевтически приемлемого носителя, причем все процентные содержания основаны на общем весе композиции.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

### Примеры

Далее в описании приняты следующие аббревиатуры и сокращения:

DCM - дихлорметан;

MeOH - метанол;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

нас. - насыщенный;

водн. - водный;

к.т. - комнатная температура;

AcOH - уксусная кислота;

RP - обращенная фаза;

мин - минута(ы);

ч - час(ы);

I.D. - внутренний диаметр;

EtOAc - этилацетат;

NaOAc - ацетат натрия;

KOtBu - трет-бутоксид калия;

Et<sub>3</sub>N - триэтиламин;

EtOH - этанол;

экв. - эквивалент;

р.с. - реакционная смесь(и);

DIPE - диизопропиловый эфир;

ТГФ - тетрагидрофуран;

DME - диметоксиэтан;

DMCO - диметилсульфоксид;

VINAP - [1,1'-бинафталин]-2,2'-диил-бис-[дифенилфосфин] (рацемический);

NH<sub>4</sub>OAc - ацетат аммония;

DMF - N,N-диметилформамид;

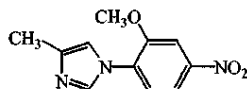
X-Phos - дициклогексил[2',4',6'-трис-(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфин и

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> - трис-[ $\mu$ -[(1,2- $\eta$ :4,5- $\eta$ )-(1E,4E)-1,5-дифенил-1,4-пентадиен-3-он]]дипалладий.

A. Получение промежуточных соединений.

Пример A1.

а) Получение промежуточного соединения 1

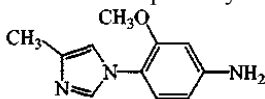


Смесь 1-хлор-2-метокси-4-нитробензола (50 г, 0,26 моль), 4-метил-1H-имидазола (43,77 г, 0,53 моль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,84 г, 0,26 моль) в DMCO (500 мл) подвергалась реакции в автоклаве в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 6 ч при 150°C. Данную реакцию повторяли дважды, каждый раз с 50 г 1-хлор-2-метокси-4-нитробензола (всего 150 г). 3 реакционные смеси объединяли и выливали в ледяную воду (6 л). Твердое вещество отфильтровывали и промывали H<sub>2</sub>O. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и данный раствор промывали H<sub>2</sub>O. Отделенный органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью силикагеля на стеклянном фильтре (элюент: дихлорме-

тан/MeOH от 100/0 до 97/3). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали. Остаток суспендировали в DIPE, отфильтровывали и сушили в печи.

Выход: 48,54 г промежуточного соединения 1 (26%).

б) Получение промежуточного соединения 2а и промежуточного соединения 2



промежуточное соединение 2а: свободное основание

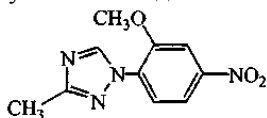
промежуточное соединение 2: соль HCl (.HCl)

Промежуточное соединение 1 (13,2 г, 56,6 ммоль) растворяли в MeOH (250 мл). К раствору добавляли Pd/C (0,5 г) и полученную суспензию перемешивали в течение ночи при 50°C в H<sub>2</sub> (при атмосферном давлении). После поглощения H<sub>2</sub> (1 экв.) катализатор отфильтровывали. Органический слой выпаривали, получая промежуточное соединение 2а (свободное основание). Промежуточное соединение 2а растворяли в растворе HCl/EtOH и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток кристаллизовали из EtOH с небольшим количеством петролейного эфира, получая желаемый продукт.

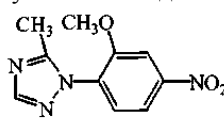
Выход: 4,7 г промежуточного соединения 2 (41%; .HCl).

Пример А2.

а) Получение промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения 4



промежуточное соединение 3



промежуточное соединение 4

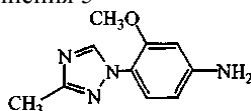
Смесь 1-фтор-2-метокси-4-нитробензола (821 мг, 4,8 ммоль), 5-метил-1H-1,2,4-триазола (800 мг, 9,63 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,8 ммоль) и ДМСО (8 мл) перемешивали при 120°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в ледяную воду. Твердое вещество отфильтровывали, промывали H<sub>2</sub>O и сушили (в вакууме; 50°C).

Выход: 0,554 г промежуточного соединения 3 (49%).

Водный слой насыщали NaCl, экстрагировали дихлорметаном и органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан). Требуемую фракцию собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,147 г промежуточного соединения 4 (13%).

б) Получение промежуточного соединения 5

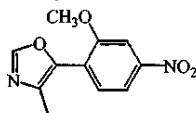


MeOH (50 мл) добавляли к Pd/C 10% (150 мг) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли 0,4% раствор тиофена в DIPE (1 мл) и промежуточное соединение 3 (550 мг, 2,348 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H<sub>2</sub> до тех пор, пока не поглощалось 3 экв. H<sub>2</sub>. Катализатор отфильтровывали через диатомовую землю. Фильтрат выпаривали и остаток суспендировали в DIPE, отфильтровывали и сушили в вакууме.

Выход: 0,350 г промежуточного соединения 5 (73%).

Пример А3.

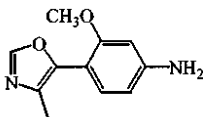
а) Получение промежуточного соединения 6



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,6 г, 69,5 ммоль) и 1-метил-1-тозилметилизоцианид (8 г, 38,2 ммоль) добавляли к раствору 2-формил-5-нитроанизола (6,29 г, 34,7 ммоль) в MeOH (150 мл) и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане и органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: н-гептан/EtOAc от 100/0 до 50/50). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 6,24 г промежуточного соединения 6 (77%).

b) Получение промежуточного соединения 7

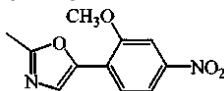


MeOH (150 мл) добавляли к Pd/C 10% (1 г) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли 0,4% раствор тиофена в DIPE (1 мл) и промежуточное соединение 6 (6,24 г, 26,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H<sub>2</sub> до тех пор, пока не поглощалось 3 экв. H<sub>2</sub>. Катализатор отфильтровывали через диатомовую землю и фильтрат выпаривали.

Выход: 5,4 г промежуточного соединения 7 (99%).

Пример А4.

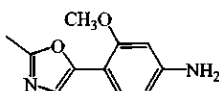
a) Получение промежуточного соединения 8



Диацетат йодбензола (2,47 г, 7,68 ммоль) и трифторметансульфоновую кислоту (1,35 мл, 15,3 ммоль) перемешивали в CH<sub>3</sub>CN (40 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. К раствору сразу добавляли 2'-метокси-4'-нитроацетофенон (1,0 г, 5,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали. Остаток распределяли между насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали, получая коричневое твердое вещество. Продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH от 100/0 до 99/1). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали (при пониженном давлении).

Выход: 0,42 г промежуточного соединения 8 (35%).

b) Получение промежуточного соединения 9

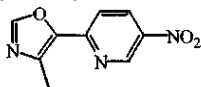


MeOH (50 мл) добавляли к Pd/C 10% (0,250 г) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли 0,4% раствор тиофена в DIPE (2 мл) и промежуточное соединение 8 (0,946 г, 4,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H<sub>2</sub> до тех пор, пока не поглощалось 3 экв. H<sub>2</sub>. Катализатор отфильтровывали через диатомовую землю и фильтрат выпаривали. Продукт растирали в DIPE, фильтровали и сушили в вакууме.

Выход: 0,66 г промежуточного соединения 9 (80%).

Пример А5.

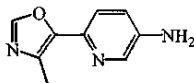
a) Получение промежуточного соединения 10



Сначала K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36 г, 262 ммоль) и затем 1-метил-1-тозилметилизоцианид (35 г, 167 ммоль) добавляли к раствору 5-нитропиридин-2-карбоксальдегида (20 г, 131 ммоль) в MeOH (500 мл) и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане и органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 4/1). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 15 г промежуточного соединения 10 (56%).

b) Получение промежуточного соединения 11

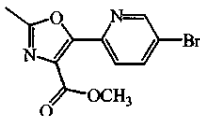


Раствор промежуточного соединения 10 (10 г, 48,7 моль) в ТГФ (300 мл) добавляли к раствору NH<sub>4</sub>Cl (2,6 г, 48,7 ммоль) в H<sub>2</sub>O (100 мл). Затем добавляли железо (16,3 г, 292 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Осадок удаляли путем фильтрования и фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и органический слой промывали H<sub>2</sub>O, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в 2н. растворе HCl и водную фазу промывали дихлорметаном, подщелачивали путем добавления 2н. раствора NaOH и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме, получая 6 г промежуточного соединения

11 (71%).

Пример А6.

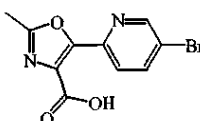
а) Получение промежуточного соединения 12



Раствор 2-йод-5-бромпиридина (13,7 г, 48,2 ммоль), метилового эфира 2-метил-4-оксазолкарбоновой кислоты (3,4 г, 24,1 ммоль), ацетата палладия(II) (0,54 г, 2,41 ммоль), три-*o*-толилфосфина (1,47 г, 4,81 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (15,7 г, 48,2 ммоль) в толуоле (75 мл) продували  $\text{N}_2$ , закупоривали и перемешивали в течение ночи при 110°C. Катализатор отфильтровывали через диатомовую землю и фильтрат выпаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$ ) от 100/0 до 98/2). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 5,64 г промежуточного соединения 12 (64%).

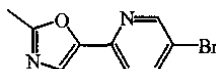
б) Получение промежуточного соединения 13



Промежуточное соединение 12 (5,64 г, 15,4 ммоль) и LiOH (0,91 г, 38 ммоль) растворяли в смеси диоксана (40 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и затем обрабатывали 1 М раствором HCl до pH 2. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Фильтрат экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  и органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая твердое вещество. Две фракции твердого вещества объединяли.

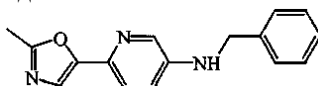
Выход: 4,75 г промежуточного соединения 13 (97%).

в) Получение промежуточного соединения 14



Раствор промежуточного соединения 13 (3,3 г, 11,65 ммоль) в смеси ДМФ (75 мл) и EtOH (30 мл) нагревали при 150°C в течение 4 ч в условиях микроволнового облучения. После охлаждения растворители выпаривали, получая промежуточное соединение 14 (3,1 г, 89%). Данную фракцию использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

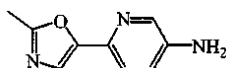
д) Получение промежуточного соединения 15



[(R)-1-[(S)-2-(Дидициклогексилфосфино)ферроценил]этил]ди-трет-бутилфосфин (Josi-Phos, 0,492 г, 0,89 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  перемешивали в DME и затем добавляли к раствору промежуточного соединения 14 (4,25 г, 17,8 ммоль) и трет-бутоксид натрия (2,39 г, 6,69 ммоль) в DME (18 мл). В заключение, добавляли *N*-бензиламин (2,28 г, 21,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 9 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$ ) от 100/0 до 98/2). Фракции продукта собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении.

Выход: 3,23 г промежуточного соединения 15 (67%).

е) Получение промежуточного соединения 16

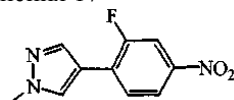


MeOH (50 мл) добавляли к Pd/C 10% (0,05 г) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли промежуточное соединение 15 (0,15 г, 0,565 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  при 50°C, пока не поглощался 1 экв.  $\text{H}_2$ . Катализатор отфильтровывали через диатомовую землю. Фильтрат выпаривали.

Выход: 0,105 г промежуточного соединения 16 (95%).

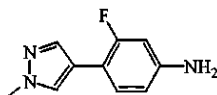
Пример А7.

а) Получение промежуточного соединения 17



1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (2,83 г, 13,63 ммоль), CsF (3,11 г, 20,45 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,99 г, 13,64 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-3-фторнитробензола (3,0 г, 4,81 ммоль) в ДМФ (60 мл). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub>, закупоривали и перемешивали в течение 8 ч при 100°C. После охлаждения растворитель выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая промежуточное соединение 17. Данную фракцию использовали в сыром виде на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

b) Получение промежуточного соединения 18

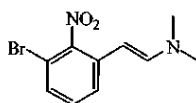


Промежуточное соединение 17 (3,0 г, 13,56 ммоль) и железо (3,78 г, 67,8 ммоль) взбалтывали в AcOH (24 мл) в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали. Остаток добавляли в дихлорметан и органический слой промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в DIPE и полученный осадок отфильтровывали.

Выход: 0,72 г промежуточного соединения 18 (28%).

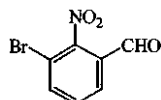
Пример А8.

a) Получение промежуточного соединения 19



Смесь 3-бром-2-толуола (10,0 г, 42,29 ммоль), диметилформамиддиметилацеталя (15,55 г, 139 ммоль) и пирролидина (3,29 г, 46,29 ммоль) перемешивали при 115°C в течение 22 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и использовали как таковой на следующей стадии реакции.

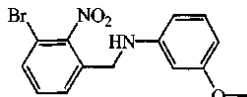
b) Получение промежуточного соединения 20



Раствор сырого продукта из предыдущей реакционной стадии, содержащий промежуточное соединение 19, при 0°C по каплям добавляли к перемешиваемому раствору перйодата натрия (29,7 г, 139 ммоль) в ДМФ (75 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл). Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через диатомовую землю, которую тщательно промывали EtOAc. Фильтрат промывали H<sub>2</sub>O и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: н-гептан/дихлорметан от 50/50 до 0/100). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 2,72 г промежуточного соединения 20 (20% выход от двух стадий реакции).

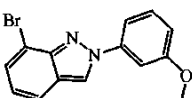
c) Получение промежуточного соединения 21



Триацетоксиборгидрид натрия (1,38 г, 6,5 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 20 (1,0 г, 4,34 ммоль), 3-метоксианилина (0,53 г, 4,34 ммоль) и уксусной кислоты (1,3 г, 21,7 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, промывали водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: н-гептан/дихлорметан изократно 50/50). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,65 г промежуточного соединения 21 (41%).

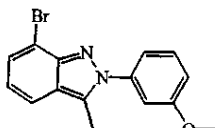
d) Получение промежуточного соединения 22



Смесь промежуточного соединения 21 (5,68 г, 16,8 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (7,6 г, 33,7 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток суспендировали в H<sub>2</sub>O и продукт тщательно экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель удаляли (при пониженном давлении). Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: н-гептан/дихлорметан от 40/60 до 0/100). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 3,63 г промежуточного соединения 22 (71%).

## е) Получение промежуточного соединения 23

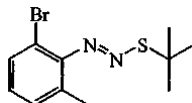


2 М раствор диизопропиламида лития в ТГФ по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения 22 (3,0 г, 9,9 ммоль) в ТГФ при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционной смеси давали нагреться до  $0-5^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 15 мин. Смесь снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли  $\text{CH}_3\text{I}$  (2,1 г, 14,8 ммоль). Температуре реакционной смеси давали медленно подняться до комнатной температуры и смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: н-гептан/дихлорметан от 50/50 до 0/100). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 3,63 г промежуточного соединения 23 (71%).

Пример А9.

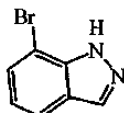
## а) Получение промежуточного соединения 24



2-Бром-6-метиланилин (1,18 г, 6,34 ммоль) перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в бн. водном растворе  $\text{HCl}$  в течение 30 мин и затем реакционную смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (0,481 г, 6,98 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение дополнительного часа. Реакционную смесь делали забуференной (pH между 4 и 5) путем добавления насыщенного водного раствора  $\text{NaOAc}$  и затем смесь всю сразу добавляли в охлажденный льдом раствор трет-бутилмеркаптана (0,63 г, 6,98 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (25 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении.

Выход: 1,7 г промежуточного соединения 24 (70%).

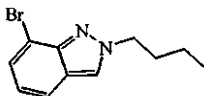
## б) Получение промежуточного соединения 25



Раствор промежуточного соединения 24 (1,7 г, 4,44 ммоль) в  $\text{DMCO}$  (20 мл) по каплям добавляли к раствору  $\text{KOtBu}$  (6,64 г, 59 ммоль) в  $\text{DMCO}$  (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем выливали на лед (300 г), содержащий 1н. водный раствор  $\text{HCl}$  (300 мл). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,55 г промежуточного соединения 25 (63%).

## с) Получение промежуточного соединения 26

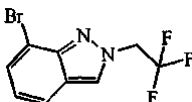


Смесь промежуточного соединения 25 (0,54 г, 2,74 ммоль) и дибутилсульфата (0,493 г, 2,77 ммоль) в толуоле (7 мл) перемешивали при  $110^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и растворитель выпаривали. Сырое масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: н-гептан/дихлорметан от 90/10 до 70/30). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,335 г промежуточного соединения 26 (43%).

Пример А12.

## Получение промежуточного соединения 27



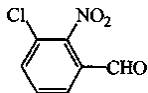
Раствор промежуточного соединения 25 (2 г, 10,1 ммоль, 2,2,2-трифторэтилперфторбутилсульфоната (4,9 г, 12,84 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (9,92 г, 30,45 ммоль) перемешивали при комнатной тем-

пературе в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H<sub>2</sub>O. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали. Полученное желтое масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: н-гептан/дихлорметан от 80/20 до 0/100). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 1,08 г промежуточного соединения 27 (38%).

Пример A13.

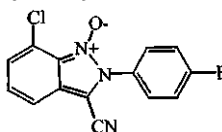
а) Получение промежуточного соединения 28



Хлорхромат пиридиния (67 г, 310 ммоль) добавляли к суспензии 3-хлор-2-нитробензилового спирта (25 г, 129 ммоль), молекулярных сит (40 г) и диатомовой земли (40 г) в дихлорметане (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем фильтровали через диоксид кремния (элюент: дихлорметан). Фракции продукта собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 22,5 г промежуточного соединения 28 (94%).

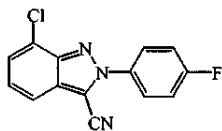
б) Получение промежуточного соединения 29



4-Фторанилин (1,83 г, 16,1 ммоль) на протяжении 10 мин по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения 28 (3 г, 16,1 ммоль) в AcOH (50 мл). По каплям добавляли триметилсилилцианид (4,3 мл, 32,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между H<sub>2</sub>O и дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (100 мл) при слабом нагревании и добавляли 0,5 М раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 мл, 0,75 ммоль). Почти немедленно начиналась кристаллизация ярко-желтого оксида индазола. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Остаток отфильтровывали и перекристаллизовывали из EtOH/AcOH.

Выход: 1,9 г промежуточного соединения 29 (40%).

в) Получение промежуточного соединения 30

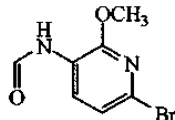


Трихлорид фосфора (4,72 г, 34,3 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения 29 (1,6 г, 5,56 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (25 мл) и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в ледяную воду. Водный слой подщелачивали (NaOH) и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из CH<sub>3</sub>CN, фильтровали и сушили в вакууме.

Выход: 0,92 г промежуточного соединения 30 (61%).

Пример A14.

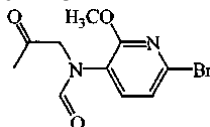
а) Получение промежуточного соединения 31



Смесь муравьиной кислоты (12,8 мл, 340 ммоль) и ангидрида уксусной кислоты (8,54 мл, 91 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем к смеси по каплям добавляли раствор 3-амино-6-бром-2-метоксипиридина (5 г, 24,6 ммоль) в ТГФ (30 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C, а затем охлаждали и выливали в ледяную воду, приводя к осаждению твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили.

Выход: 5,2 г промежуточного соединения 31 (76%).

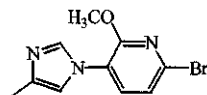
б) Получение промежуточного соединения 32



1-Хлорпропан-2-он (4,34 г, 46,9 ммоль) по каплям добавляли к смеси промежуточного соединения 31 (5,2 г, 18,8 ммоль), KI (0,343 г, 2,06 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,4 г, 65,9 ммоль) в ДМФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в DIPE и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали DIPE и сушили.

Выход: 4,43 г промежуточного соединения 32 (82%).

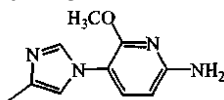
с) Получение промежуточного соединения 32



Промежуточное соединение 32 (4,4 г, 15,3 ммоль) добавляли к смеси NH<sub>4</sub>OAc (5,41 г, 70,2 ммоль) в AcOH (10 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в смесь ледяной воды и EtOAc. Смесь подщелачивали 50% вес./об. водным раствором NaOH до pH 9. Органический слой отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный твердый продукт использовали как таковой на следующей стадии.

Выход: 3,78 г сырого промежуточного соединения 33.

d) Получение промежуточного соединения 34

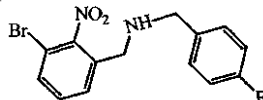


Смесь натриевой соли 2-метил-2-пропанола (0,717 г, 7,46 ммоль), BINAP (464 мг, 0,746 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (342 мг, 0,373 ммоль) промежуточного соединения 33 (1/0 г, 3,73 ммоль) и бензофенонимина (0,845 г, 4,66 ммоль) в толуоле (20 мл; предварительно деоксигенированного) перемешивали и нагревали при 100°C в течение 2 ч в условиях микроволнового облучения. Смесь охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли ТГФ (50 мл) и 1н. водный раствор HCl (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали 10% водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH от 100/0 до 95/5). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,6 г промежуточного соединения 34 (52% выход от 2 стадий реакции).

Пример A15.

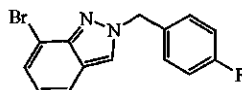
a) Получение промежуточного соединения 35



Триацетоксиборгидрид натрия (1,17 г, 5,5 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 20 (0,8 г, 3,69 ммоль), 4-фторбензиламина (0,46 г, 3,69 ммоль) и AcOH (1,1 г, 18,48 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, промывали насыщенным водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: n-гептан/дихлорметан от 30/70 до 0/100). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,70 г промежуточного соединения 35 (41%).

b) Получение промежуточного соединения 36



Смесь промежуточного соединения 35 (0,6 г, 1,77 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (0,80 г, 3,59 ммоль) в EtOH (15 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток суспендировали в H<sub>2</sub>O и продукт тщательно экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель удаляли (при пониженном давлении). Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, I.D. 5 см); подвижная фаза: градиент (0,25% раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде)/MeOH/CH<sub>3</sub>CN]. Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

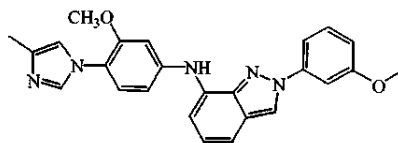
Выход: 0,094 г промежуточного соединения 36 (17%).



## В. Получение соединений.

## Пример В1.

## Получение соединения 1

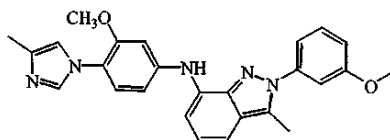


Промежуточное соединение 22 (0,28 г, 0,92 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,084 г, 0,092 ммоль), X-Phos (0,097 г, 0,203 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,90 г, 2,77 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2a (0,187 г, 0,92 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 20 ч. После охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [RP Shandon Hyperprep ® C18 BDS (8 мкм, 250 г, I.D. 5 см); подвижная фаза: (0,25% раствор NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN)]. Фракции продукта собирали и концентрировали при пониженном давлении.

Выход: 0,156 г соединения 1 (40%).

## Пример В2.

## Получение соединения 2

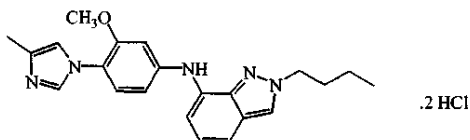


Промежуточное соединение 23 (0,152 г, 0,48 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,044 г, 0,048 ммоль), X-Phos (0,050 г, 0,105 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,47 г, 1,43 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2a (0,097 г, 0,48 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 20 ч. После охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH от 100/0 до 95/5) и фракции продукта собирали и обрабатывали. Остаток кристаллизовали из DIPE, фильтровали и сушили в вакууме при 60°C.

Выход: 0,131 г соединения 2 (62%).

## Пример В3.

## Получение соединения 3



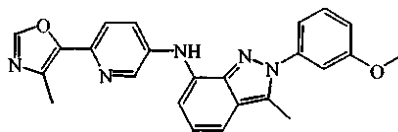
.2 HCl

Промежуточное соединение 26 (0,10 г, 0,39 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,036 г, 0,039 ммоль), X-Phos (0,041 г, 0,087 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,38 г, 1,18 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2a (0,080 г, 0,39 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (7 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 20 ч. После охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH от 100/0 до 96/4) и фракции продукта собирали и обрабатывали, получая неочищенное соединение 3a (свободное основание соединения 3). Продукт растворяли в DIPE и превращали в его соль-HCl путем добавления 1 мл бн. раствора HCl в 2-пропанол, отфильтровывали и сушили в вакууме при 60°C.

Выход: 0,070 г соединения 3 (39%; .2HCl).

## Пример В4.

## Получение соединения 4



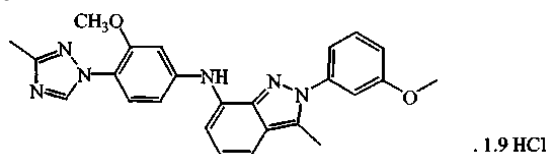
Промежуточное соединение 23 (0,317 г, 1 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,091 г, 0,1 ммоль), X-Phos (0,095 г, 0,2 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,98 г, 3 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (0,175 г, 1 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 14 ч. После охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O и реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали H<sub>2</sub>O, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при по-

ниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH(NH<sub>3</sub>) от 100/0 до 98/2). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,198 г соединения 4 (48%).

Пример В5.

Получение соединения 5

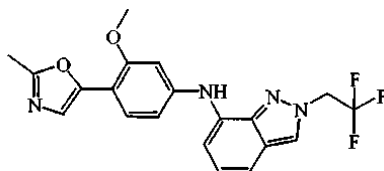


Промежуточное соединение 23 (0,348 г, 1,1 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,091 г, 0,1 ммоль), X-Phos (0,105 г, 0,22 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,98 г, 3 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (0,204 г, 1 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (12 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 20 ч. После охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH от 100/0 до 95/5). Фракции продукта собирали и обрабатывали, получая неочищенное соединение 5а (свободное основание соединения 5). Продукт растворяли в DIPE и превращали в его соль-HCl путем добавления 2 мл бн. раствора HCl в 2-пропанол, отфильтровывали и сушили в вакууме при 60°C.

Выход: 0,344 г соединения 5 (67%; .1,9HCl).

Пример В6.

Получение соединения 6

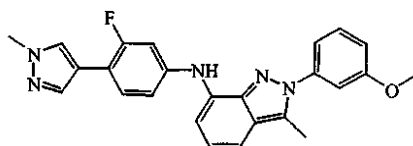


Промежуточное соединение 27 (0,204 г, 0,73 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,064 г, 0,07 ммоль), X-Phos (0,073 г, 0,15 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,68 г, 2,1 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 9 (0,142 г, 0,7 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O и реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали H<sub>2</sub>O, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH(NH<sub>3</sub>) от 100/0 до 99/1) и фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,081 г соединения 6 (29%).

Пример В7.

Получение соединения 7

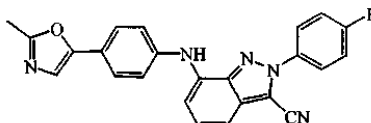


Промежуточное соединение 23 (0,222 г, 0,7 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,064 г, 0,07 ммоль), X-Phos (0,073 г, 0,154 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,684 г, 2,1 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 18 (0,175 г, 1 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (12 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 20 ч при 100°C. После охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O и реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали H<sub>2</sub>O, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH(NH<sub>3</sub>) от 100/0 до 98/2) и фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,054 г соединения 7 (18%).

Пример В8.

Получение соединения 32

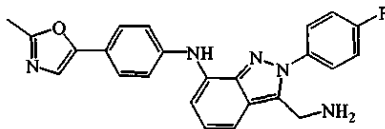


Промежуточное соединение 30 (0,198 г, 0,73 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,066 г, 0,073 ммоль), X-Phos (0,076 г, 0,16 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,714 г, 2,2 ммоль) добавляли к раствору 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)анилина (0,127 г, 0,73 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (12 мл) и реакционную смесь нагревали в течение 20 ч при 110°C. После охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O и продукт экстрагировали дихлорметаном. Орга-

ническую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH от 100/0 до 98/2) и фракции продукта собирали и обрабатывали. Продукт кристаллизовали из  $\text{CH}_3\text{CN}$ , отфильтровывали и сушили (в вакууме; при  $60^\circ\text{C}$ ).

Выход: 0,098 г соединения 32 (33%).

Получение соединения 8

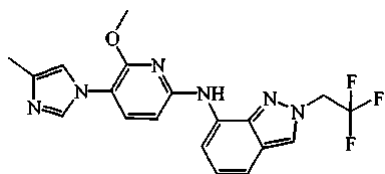


MeOH/ $\text{NH}_3$  (40 мл) добавляли к никелю Ренея (0,05 г) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем добавляли соединение 32 (0,042 г, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $14^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{H}_2$  до тех пор, пока на поглощалось 2 экв.  $\text{H}_2$ . Катализатор отфильтровывали через диатомовую землю и фильтрат выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH( $\text{NH}_3$ ) 95/5). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,010 г соединения 8 (23%).

Пример В9.

Получение соединения 9

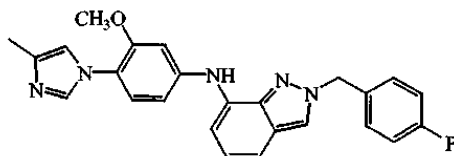


Промежуточное соединение 27 (0,278 г, 0,99 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,083 г, 0,09 ммоль), X-Phos (0,095 г, 0,2 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,885 г, 2,72 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 34 (0,185 г, 0,91 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (10 мл). Реакционную смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После охлаждения добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH( $\text{NH}_3$ ) от 100/0 до 98/2). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали.

Выход: 0,092 г соединения 9 (25%).

Пример В10.

Получение соединения 10



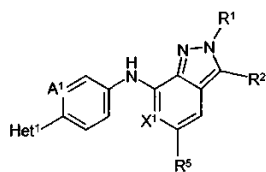
Промежуточное соединение 36 (0,094 г, 0,308 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,028 г, 0,031 ммоль), X-Phos (0,032 г, 0,068 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,301 г, 0,92 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2a (0,062 г, 0,308 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (5 мл). Реакционную смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 20 ч. После охлаждения добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/MeOH от 100/0 до 98/2). Фракции продукта собирали и концентрировали при пониженном давлении.

Выход: 0,070 г соединения 10 (53%).

Соединения 1-57 в табл. 1a и 1b перечисляют соединения, которые были получены по аналогии с одним из вышеприведенных примеров. В случае, когда не указано образование соли, соединение было получено в виде свободного основания. "Pr." относится к номеру примера, согласно протоколу которого было синтезировано соединение. "№ соед." означает номер соединения.

Для того чтобы получить формы соли  $\text{HCl}$ , использовались несколько процедур, известных специалистам в данной области. В стандартной процедуре, например, неочищенный остаток (свободное основание) растворяли в DIPE или  $\text{Et}_2\text{O}$  и затем по каплям добавляли бн. раствор  $\text{HCl}$  в 2-пропанол или 1н. раствор  $\text{HCl}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали в течение 10 мин и продукт отфильтровывали. Соль  $\text{HCl}$  сушили в вакууме.

Таблица Ia



№ соед	Pr.	Het <sup>1</sup>	A <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Форма соли
7	B7		CF	CH		CH <sub>3</sub>	H	
9	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	
3a	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	
3	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	.2 HCl
10	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	.2 HCl
11	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		H	CN	.2 HCl
12	B8.b		COCH <sub>3</sub>	CH		H		.4 HCl
13	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	.2 HCl
1	B1		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	
2	B2		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	

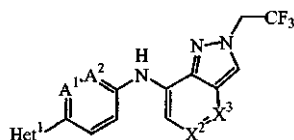
14	B2		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	
15	B2 B10		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	
16	B2		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	
17	B2		COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	
18	B6		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	
19	B2		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	
5a	B5		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	
5	B5		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	.1.9 HCl
20	B2		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	
21	B6		COCH <sub>3</sub>	N		H	CH <sub>3</sub>	
22	B2		CF	CH		CH <sub>3</sub>	H	
23	B2		CF	CH		CH <sub>3</sub>	H	

24	B2		CH	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	
25	B3		CH	CH		H	H	.2 HCl
26	B3		CH	CH		H	H	.1.2 HCl
27	B3		CH	CH		H	H	.1.5 HCl .1.25H <sub>2</sub> O
28	B2		CH	CH		H	H	
29	B2		CH	CH		CH <sub>3</sub>	H	
30	B2		CH	CH		CH <sub>3</sub>	H	
8	B8.b		CH	CH			H	
31	B3		CH	CH		CH <sub>3</sub>	H	.1.5 HCl
32	B8.a		CH	CH		CN	H	
33	B2		CH	CH		CH <sub>3</sub>	H	
34	B2		CH	CH		H	H	

35	B2		CH	N		CH <sub>3</sub>	H	
36	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	.15 HCl .018 H <sub>2</sub> O
6	B6		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	
37	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	.2 HCl
38	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		H	H	.HCl
39	B3		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	.1.9 HCl
40	B2		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	
41	B6		COCH <sub>3</sub>	N		H	CH <sub>3</sub>	
42	B2		COCH <sub>3</sub>	N		CH <sub>3</sub>	H	
43	B3		N	CH		H	H	.2 HCl
44	B6		N	CH		H	H	
4	B4		N	CH		CH <sub>3</sub>	H	
45	B2		N	CH		CH <sub>3</sub>	H	

46	B2		N	CH		CH <sub>3</sub>	H	
47	B2		N	CH		CH <sub>3</sub>	F	
48	B2		CH	CH		H	H	
49	B2		COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	
50	B2		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	H	
52	B9		CF	CH		H	H	
53	B1		CH	CH		CH <sub>3</sub>	H	.2HCl .0.5H <sub>2</sub> O

Таблица 1b



№ соед.	Pr.	Het <sup>1</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	Форма соли
51	B4		COCH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	N	
54	B9		COCH <sub>3</sub>	N	CH	CH	
55	B3		CF	CH	N	CH	
56	B4		COCH <sub>3</sub>	CH	C-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	
57	B4		COCH <sub>3</sub>	N	C-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	

Аналитическая часть.

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Общая процедура А.

Измерение LC (ЖХ) проводили с использованием Acquity UPLC (сверхэффективной жидкостной хроматографии) (Waters) системы, включающей двоярный насос, органайзер проб, нагреватель колонки (установленный на 55°C), детектор на диодной матрице (DAD) и колонку, как указано в соответствующих методах ниже. Поток из колонки разделяли в МС-спектрометр. МС-детектор снабжали источником распылительной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 в пределах 0,18 с с использованием времени пребывания 0,02 с. Напряжение капиллярной иглы составляло 3,5 кВ, а температуру источника поддерживали при 140°C. В качестве распылительного газа использовали N<sub>2</sub>. Сбор данных выполняли с использованием информационной системы Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Общая процедура В.

Измерение ВЭЖХ выполняли с использованием системы Alliance HT 2790 (Waters), включающей четырехкомпонентный насос с дегазатором, автопроботборником, колонной печью (установленной на 45°C, если не указано иное), DAD и колонкой, как указано в соответствующих методах ниже. Поток из колонки разделяли в МС-спектрометр. МС-детектор снабжали источником электрораспылительной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 в пределах 1 с с использованием времени пребывания 0,1 с. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ, а температуру источника поддер-



живали при 140°C. В качестве распылительного газа использовали N<sub>2</sub>. Сбор данных выполняли с использованием информационной системы Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Метод 1 LCMS.

В дополнение к общей процедуре А: UPLC (сверхэффективная жидкостная хроматография) с обращенной фазой осуществляли на шунтируемой этилсилексан/кремнеземной гибридной (ВЕН) C18 колонке (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Для работы градиентных условий от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В в пределах 1,3 мин использовали 2 подвижные фазы (25 мМ NH<sub>4</sub>OAc в H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 95/5; подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN) и выдерживали в течение 0,3 мин. Использовали инъекционный объем 0,5 мкл. Напряжение конуса составляло 10 В для способа положительной ионизации и 20 В для способа отрицательной ионизации.

#### Метод 2 LCMS.

В дополнение к общей процедуре А: UPLC с обращенной фазой осуществляли на (ВЕН) C18 колонке (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Для работы градиентных условий от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В в пределах 1,3 мин использовали 2 подвижные фазы (подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O/MeOH 95/5; подвижная фаза В: MeOH) и выдерживали в течение 0,2 мин. Использовали инъекционный объем 0,5 мкл. Напряжение конуса составляло 10 В для способа положительной ионизации и 20 В для способа отрицательной ионизации.

#### Метод 3 LCMS.

В дополнение к общей процедуре В: ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляли на C18 колонке Atlantis (3,5 мкм, 4,6×100 мм) со скоростью потока 1,6 мл/мин. Для работы градиентных условий от 100% В до 5% В до 5% В + 95% А в пределах 9 мин применяли 2 подвижные фазы (подвижная фаза А: 70% MeOH + 30% H<sub>2</sub>O; подвижная фаза В: 0,1% муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O/MeOH 95/5) и выдерживали данные условия в течение 3 мин. Использовали инъекционный объем 10 мкл. Напряжение конуса составляло 10 В для способа положительной ионизации и 20 В для способа отрицательной ионизации.

#### Метод 4 LCMS.

В дополнение к общей процедуре А: UPLC с обращенной фазой осуществляли на (ВЕН) C18 колонке (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Для работы градиентных условий от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В в пределах 1,3 мин использовали 2 подвижные фазы (25 мМ NH<sub>4</sub>OAc/CH<sub>3</sub>CN 95/5; подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN) и выдерживали в течение 0,3 мин. Использовали инъекционный объем 0,5 мкл. Напряжение конуса составляло 30 В для способа положительной ионизации и 30 В для способа отрицательной ионизации.

#### Метод 5 LCMS.

В дополнение к общей процедуре В: Нагреватель колонки устанавливали на 60°C. ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляли на Xterra MS C18 колонке (3,5 мкм, 4,6×100 мм; Waters Acquity) со скоростью потока 1,6 мл/мин. Для работы градиентных условий от 100% А до 50% В и 50% С в пределах 6,5 мин до 100% В в пределах 0,5 мин и повторного уравнивания 100% А в течение 1,5 мин применяли 3 подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 25 мМ NH<sub>4</sub>OAc + 5% CH<sub>3</sub>CN; подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN; подвижная фаза С: MeOH) и поддерживали данные условия в течение 1 мин. Использовали инъекционный объем 10 мкл. Напряжение конуса составляло 10 В для способа положительной ионизации и 20 В для способа отрицательной ионизации.

#### Точки плавления.

Для ряда соединений определяли точки плавления (т.пл.) с помощью DSC823e (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли с использованием температурного градиента 30°C/мин. Максимальная температура составляла 400°C. Значения являются пиковыми значениями.

Результаты аналитических измерений показаны в табл. 2.

Таблица 2

Время удержания ( $R_t$ ) в мин,  $[M+H]^+$  пик (протонированная молекула), метод LCMS и т.пл. (точка плавления в °C) (n.d. обозначает не определялось)

№ соед.	$R_t$	$[M+H]^+$	Метод LCMS	т.пл. (°C)
1	1.16	426	1	n.d.
2	1.17	440	1	184.4
3	1.10	376	1	n.d.
4	1.19	412	1	n.d.
5	1.17	441	1	n.d.
6	1.09	403	4	n.d.
7	1.47	428	2	239.1
8	0.97	414	4	137.0
9	0.89	334	1	n.d.
10	1.15	390	1	n.d.
11	1.00	401	2	134.7
12	0.70	405	2	n.d.
13	1.01	374	2	n.d.
14	1.34	510	2	n.d.
15	1.07	428	1	n.d.
16	6.70	446	5	n.d.
17	7.60	335	3	n.d.
18	0.95	403	4	n.d.
19	1.11	427	1	n.d.
20	10.06	511	3	n.d.
21	0.99	418	4	203.4
22	1.09	433	1	135.6
23	1.21	435	1	146.9
24	8.52	305	3	168.7
25	1.38	345	2	n.d.
26	1.41	345	2	n.d.
27	1.30	349	2	n.d.
28	1.01	375	4	224.8
29	1.25	411	1	152.2
30	1.63	481	2	n.d.
31	1.23	399	1	n.d.
32	1.26	410	4	237.9
33	1.32	417	1	139.9
34	1.47	411	2	175.0
35	1.03	412	2	185.0
36	1.29	379	2	n.d.
37	1.36	375	2	n.d.
38	1.41	375	2	n.d.
39	1.23	441	1	n.d.
40	1.25	429	1	164.4
41	1.13	418	4	213.8
42	1.10	442	2	194.4
43	1.29	346	2	n.d.
44	1.25	374	2	153.4
45	1.13	426	4	n.d.
46	1.17	400	1	n.d.
47	1.12	418	4	n.d.
48	1.42	401	2	103.9
49	1.31	351	2	n.d.
50	1.39	463	4	n.d.
51	0.89	418	4	211.5
52	n.d.	n.d.	-	144.9
53	1.21	410	4	n.d.
54	1.02	403	4	206.0
55	0.77	391	4	n.d.
56	0.90	446	4	n.d.
57	0.96	446	4	172.5

<sup>1</sup>H ЯМР.

Для ряда соединений регистрировались спектры <sup>1</sup>H ЯМР на спектрометре Bruker DPX-360 или Bruker DPX-400 со стандартными импульсными последовательностями, работающем соответственно при 360 и 400 МГц, используя хлороформ-d (дейтерированный хлороформ, CDCl<sub>3</sub>) или ДМСО-d<sub>6</sub> (дейтерированный ДМСО, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) в качестве растворителей. Химические сдвиги ( $\delta$ ) приводятся в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS), который использовали в качестве внутреннего стандарта.

Соед. № 1: (360 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,31 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 6,89 (с, 1Н), 6,92-7,01 (м, 4Н), 7,02-7,09 (м, 1Н), 7,09-7,15 (м, 1Н), 7,19 (д,  $J=8,3$  Гц, 1Н), 7,24 (д,  $J=8,3$  Гц, 1Н), 7,39-7,48 (м, 2Н), 7,49-7,56 (м, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 8,38 (с, 1Н).

Соед. № 2: (360 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,14 (с, 3Н), 2,64 (с, 3Н), 3,75 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 6,92-7,00 (м, 2Н), 7,01 (с, 1Н), 7,09-7,16 (м, 3Н), 7,19 (д,  $J=8,5$  Гц, 1Н), 7,23-7,31 (м, 3Н), 7,52 (т,  $J=8,4$  Гц, 1Н), 7,63 (д,  $J=1,1$  Гц, 1Н), 8,33 (с, 1Н).

Соед. № 3: (360 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (т,  $J=7,3$  Гц, 3Н), 1,27 (секстет,  $J=7,3$  Гц, 2Н), 1,92 (квинтет,  $J=7,3$  Гц, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 4,44 (т,  $J=6,9$  Гц, 2Н), 6,91-7,01 (м, 2Н), 7,10 (д,  $J=7,3$  Гц, 1Н), 7,16 (д,  $J=2,2$  Гц, 1Н), 7,28 (д,  $J=8,4$  Гц, 1Н), 7,37 (д,  $J=8,4$  Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,54 (ушир.с, 1Н), 9,28 (д,  $J=1,5$  Гц, 1Н), 14,84 (ушир.с, 1Н).

Соед. № 4: (360 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,61 (с, 3Н), 2,65 (с, 3Н), 3,88 (с, 3Н), 6,89 (с, 1Н), 6,99-7,06 (м, 2Н), 7,10-7,16 (м, 2Н), 7,20 (д,  $J=8,1$  Гц, 1Н), 7,46 (т,  $J=8,4$  Гц, 1Н), 7,58 (д,  $J=8,8$  Гц, 1Н), 7,72 (дд,  $J=8,8$ , 2,6 Гц, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 8,64 (д,  $J=2,6$  Гц, 1Н).

Соед. № 5: (360 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,39 (с, 3Н), 2,64 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 6,95-7,04 (м, 2Н), 7,09-7,19 (м, 3Н), 7,22-7,35 (м, 3Н), 7,43 (д,  $J=8,78$  Гц, 1Н), 7,52 (т,  $J=8,42$  Гц, 1Н), 9,05 (ушир.с, 1Н).

Соед. № 6: (360 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,53 (с, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 5,00 (кв,  $J=8,42$  Гц, 2Н), 6,83 (с, 1Н), 6,92 (д,  $J=1,83$  Гц, 1Н), 6,99 (дд,  $J=8,42$ , 1,83 Гц, 1Н), 7,06 (т,  $J=7,68$  Гц, 1Н), 7,14 (д,  $J=6,95$  Гц, 1Н), 7,18 (д,  $J=8,42$  Гц, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 7,67 (д,  $J=8,42$  Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н).

Соед. № 7: (360 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,63 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 6,98 (т,  $J=7,68$  Гц, 1Н), 7,07 (д,  $J=7,32$  Гц, 1Н), 7,09-7,17 (м, 3Н), 7,22-7,32 (м, 3Н), 7,48-7,58 (м, 2Н), 7,79 (с, 1Н), 7,93-8,03 (м, 1Н), 8,41 (с, 1Н).

Соед. № 8: (360 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,02 (ушир.с, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 4,06 (с, 2Н), 6,94-7,02 (м, 1Н), 7,08 (д,  $J=7,32$  Гц, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,35 (м,  $J=8,78$  Гц, 2Н), 7,43 (д,  $J=6,22$  Гц, 1Н), 7,44-7,50 (м, 2Н), 7,53 (м,  $J=8,42$  Гц, 2Н), 7,84-7,92 (м, 2Н), 8,41 (с, 1Н).

Соед. № 9: (360 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,30 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 4,23 (с, 3Н), 6,76 (с, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 6,90-6,96 (м, 2Н), 7,01 (т,  $J=7,7$  Гц, 1Н), 7,11 (д,  $J=7,3$  Гц, 1Н), 7,14-7,22 (м, 2Н), 7,63 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н).

Соед. № 10: (360 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,92 (т,  $J=7,3$  Гц, 3Н), 1,32 (секстет,  $J=7,3$  Гц, 2Н), 1,85 (квинтет,  $J=7,3$  Гц, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 2,63 (с, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 4,37 (т,  $J=7,3$  Гц, 2Н), 6,87-6,99 (м, 2Н), 7,09 (д,  $J=7,2$  Гц, 1Н), 7,14 (д,  $J=2,2$  Гц, 1Н), 7,26 (д,  $J=8,3$  Гц, 1Н), 7,37 (д,  $J=8,6$  Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 8,48 (ушир.с, 1Н), 9,28 (д,  $J=1,5$  Гц, 1Н), 15,01 (ушир.с, 1Н).

Соед. № 11: (360 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (т, J=7,32 Гц, 3Н), 1,28 (секстет, J=7,32 Гц, 2Н), 1,94 (квинтет, J=7,32 Гц, 2Н), 2,35 (д, J=0,73 Гц, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 4,50 (т, J=7,32 Гц, 2Н), 7,08-7,15 (м, 2Н), 7,27 (д, J=2,20 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=8,78 Гц, 1Н), 7,68 (т, J=1,10 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=1,10 Гц, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,89 (ушир.с, 1Н), 9,32 (д, J=1,46 Гц, 1Н), 14,99 (ушир.с, 1Н).

Соед. № 12: (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (т, J=7,27 Гц, 3Н), 1,26 (секстет, J=7,27 Гц, 2Н), 1,92 (квинтет, J=7,27 Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 4,01 (кв, J=5,65 Гц, 2Н), 4,44 (т, J=6,86 Гц, 2Н), 7,16 (дд, J=8,68, 2,22 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=1,21 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=2,02 Гц, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 7,40 (д, J=8,48 Гц, 1Н), 7,63 (т, J=1,21 Гц, 1Н), 8,42 (ушир.с, 2Н), 8,45 (с, 1Н), 8,59 (ушир.с, 1Н), 9,29 (д, J=1,61 Гц, 1Н), 15,04 (ушир.с, 1Н).

Соед. № 13: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,54-0,63 (м, 2Н), 0,77-0,85 (м, 2Н), 1,47-1,61 (м, 1Н), 2,54 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 4,44 (д, J=7,32 Гц, 2Н), 6,94-7,09 (м, 3Н), 7,14-7,23 (м, 2Н), 7,30-7,39 (м, 2Н), 7,90 (ушир.с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,40 (ушир.с, 1Н).

Соед. № 14: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,21 (д, J=6,9 Гц, 6Н), 1,48 (т, J=6,9 Гц, 3Н), 2,00 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 2,42 (с, 3Н), 3,23-3,43 (м, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 4,11 (кв, J=6,9 Гц, 2Н), 6,80 (с, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 6,90-6,96 (м, 3Н), 6,99-7,06 (м, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 7,13-7,21 (м, 3Н), 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1Н).

Соед. № 15: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 2,30 (с, 3Н), 3,81 (с, 3Н), 5,57 (с, 2Н), 6,83 (с, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 6,90-6,97 (м, 2Н), 7,00-7,13 (м, 4Н), 7,14-7,19 (м, 2Н), 7,23-7,28 (м, 2Н), 7,63 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н).

Соед. № 16: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 2,31 (с, 3Н), 2,34 (т, J=1,8 Гц, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 6,89 (д, J=5,1 Гц, 2Н), 6,92-6,99 (м, 2Н), 7,01-7,10 (м, 2Н), 7,14 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 7,81 (тд, J=8,8, 5,8 Гц, 1Н), 8,37 (д, J=2,1 Гц, 1Н).

Соед. № 17: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 2,49 (с, 3Н), 3,87 (с,

3H), 4,23 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 6,94-6,99 (м, 2H), 7,03 (т, J=7,68 Гц, 1H), 7,12 (д, J=6,95 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,05 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,48 (с, 1H).

Соед. № 19: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,50 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 6,93-7,09 (м, 5H), 7,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,50-7,53 (м, 1H), 7,62 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,50 (с, 1H).

Соед. № 20: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,21 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,48 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,00 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 3,33 (септет, J=6,8, 6,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,11 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,92-6,96 (м, 2H), 6,97-7,06 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,15-7,22 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H).

Соед. № 22: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,10-2,32 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 2,63 (с, 2H), 4,42 (т, J=6,7 Гц, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,96-7,05 (м, 1H), 7,05-7,23 (м, 4H), 7,67 (т, J=8,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,6 Гц, 1H).

Соед. № 23: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,34 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 6,96 (с, 1H), 7,01-7,26 (м, 5H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,6 Гц, 1H).

Соед. № 24: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,52 (с, 3H), 4,23 (с, 3H), 6,78 (ушир.с, 1H), 7,00 (т, J=7,87 Гц, 1H), 7,07-7,13 (м, 2H), 7,17 (д, J=8,42 Гц, 1H), 7,32 (м, J=8,42 Гц, 2H), 7,56 (м, J=8,78 Гц, 2H), 7,86 (с, 1H).

Соед. № 25: (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,42-0,51 (м, 2H), 0,54-0,63 (м, 2H), 1,33-1,52 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 4,30 (д, J=7,32 Гц, 2H), 6,91-6,99 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,05 Гц, 1H), 7,34 (м, J=8,78 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,54 (м, J=8,78 Гц, 2H), 8,41 (с, 1H).

Соед. № 26: (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,80-1,98 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,48-2,56 (м, 2H), 2,61-2,76 (м, 2H), 5,16 (квинтет, J=8,42 Гц, 1H), 6,95 (т, J=8,42, 7,32 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,05 Гц, 1H), 7,29-7,39 (м, 3H), 7,54 (м, 2H), 8,44 (с, 1H).

Соед. № 27: (360 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,47 (с, 3Н), 3,25 (с, 3Н), 3,84 (т, J=5,12 Гц, 2Н), 4,59 (т, J=5,12 Гц, 2Н), 6,95 (т, J=8,05, 7,32 Гц, 1Н), 7,02 (д, J=7,32 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=8,05 Гц, 1Н), 7,29-7,39 (м, 3Н), 7,53 (м, 2Н), 8,33 (с, 1Н).

Соед. № 28: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,14-2,38 (м, 4Н), 2,52 (с, 3Н), 3,62 (тд, J=11,25, 3,11 Гц, 2Н), 4,10-4,27 (м, 2Н), 4,57-4,72 (м, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 7,00 (т, J=7,68 Гц, 1Н), 7,07-7,13 (м, 2Н), 7,18 (д, J=8,05 Гц, 1Н), 7,34 (м, 2Н), 7,56 (м, 2Н), 7,94 (с, 1Н).

Соед. № 29: (360 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,45 (с, 3Н), 2,64 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 6,93-7,00 (м, 1Н), 7,07 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,10-7,15 (м, 1Н), 7,23-7,29 (м, 3Н), 7,31 (с, 1Н), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,46-7,58 (м, 3Н), 8,39 (с, 1Н).

Соед. № 30: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,21 (д, J=6,9 Гц, 6Н), 1,47 (т, J=6,9 Гц, 3Н), 2,00 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 2,52 (с, 3Н), 3,33 (септет, J=6,9 Гц, 1Н), 4,11 (кв, J=6,9 Гц, 2Н), 6,79 (с, 1Н), 6,94 (ушир.с, 1Н), 6,99-7,05 (м, 1Н), 7,09 (с, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 7,16 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,32 (м, J=8,4 Гц, 2Н), 7,54 (м, J=8,4 Гц, 2Н).

Соед. № 31: (360 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,46 (с, 3Н), 2,61 (с, 3Н), 6,94-7,00 (м, 1Н), 7,08 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,30-7,39 (м, 3Н), 7,46 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,70-7,81 (м, 2Н).

Соед. № 32: (360 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,47 (с, 3Н), 7,21 (дд, J=6,59, 1,46 Гц, 1Н), 7,28-7,38 (м, 3Н), 7,42 (д, J=8,78 Гц, 2Н), 7,52-7,64 (м, 4Н), 7,96-8,08 (м, 2Н), 8,97 (с, 1Н).

Соед. № 33: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,34 (т, J=1,8 Гц, 3Н), 2,53 (с, 3Н), 6,91 (с, 1Н), 7,00-7,09 (м, 2Н), 7,11 (с, 1Н), 7,13 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,35 (м, J=8,8 Гц, 2Н), 7,58 (м, J=8,4 Гц, 2Н), 7,82 (тд, J=8,8, 5,8 Гц, 1Н), 8,36 (д, J=2,6 Гц, 1Н).

Соед. № 34: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,53 (с, 3Н), 6,08 (с, 2Н), 6,93 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 7,00-7,07 (м, 1Н), 7,09-7,13 (м, 2Н), 7,20 (д, J=8,05 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J=8,42, 2,20 Гц, 1Н), 7,35 (м, 2Н), 7,42 (д, J=2,20 Гц, 1Н), 7,57 (м,

2H), 8,25 (с, 1H).

Соед. № 35: (360 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,47 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,09 (д,  $J=6,22$  Гц, 1H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,54 (т,  $J=8,23$  Гц, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,66 (д,  $J=6,22$  Гц, 1H), 8,22 (м, 2H), 9,43 (с, 1H).

Соед. № 36: (360 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,10 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,85 (т,  $J=5,31$  Гц, 2H), 4,60 (т,  $J=5,31$  Гц, 2H), 6,90-6,99 (м, 2H), 7,06 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J=6,95$  Гц, 1H), 7,20 (д,  $J=8,42$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J=8,05$  Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,34 (с, 1H).

Соед. № 37: (360 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,40-0,53 (м, 2H), 0,53-0,65 (м, 2H), 1,31-1,53 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,30 (д,  $J=7,32$  Гц, 2H), 6,92-7,00 (м, 2H), 7,06 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J=7,32$  Гц, 1H), 7,20 (д,  $J=8,42$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J=8,05$  Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,40 (с, 1H).

Соед. № 38: (360 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,42-0,50 (м, 2H), 0,54-0,63 (м, 2H), 1,29-1,51 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,30 (д,  $J=7,32$  Гц, 2H), 6,92-7,01 (м, 2H), 7,06-7,11 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,23 (д,  $J=8,05$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,42$  Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).

Соед. № 39: (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,10 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,94-7,03 (м, 2H), 7,07 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 7,10-7,18 (м, 2H), 7,21 (д,  $J=8,07$  Гц, 1H), 7,24-7,31 (м, 3H), 7,52 (т,  $J=8,28$  Гц, 1H), 8,25 (с, 1H).

Соед. № 40: (360 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,45 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 6,98-7,05 (м, 2H), 7,09 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,27 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,41-7,53 (м, 3H), 7,71-7,82 (м, 2H), 8,39 (с, 1H).

Соед. № 42: (360 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 2,52 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 6,93 (д,  $J=6,22$  Гц, 1H), 7,04-7,16 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,38 (дд,  $J=8,42, 1,83$  Гц, 1H), 7,49 (т,  $J=8,23$  Гц, 1H), 7,63-7,69 (м, 2H), 7,79 (д,  $J=6,22$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H).

Соед. № 43: (360 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,38-0,50 (м, 2H),

0,54-0,65 (м, 2Н), 1,30-1,50 (м, 1Н), 2,53 (с, 3Н), 4,28 (ушир.с, 2Н), 7,02 (т, J=7,68 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=6,95 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=8,05 Гц, 1Н), 7,72-7,87 (м, 2Н), 7,87-7,98 (м, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 9,22 (ушир.с, 1Н).

Соед. № 44: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,57 (с, 3Н), 5,01 (кв, J=8,42 Гц, 2Н), 6,79 (с, 1Н), 7,01-7,11 (м, 2Н), 7,23 (дд, J=7,68, 1,83 Гц, 1Н), 7,43 (с, 1Н), 7,57 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 7,71 (дд, J=8,42, 2,56 Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,61 (д, J=2,56 Гц, 1Н).

Соед. № 46: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,61 (с, 3Н), 2,62 (с, 3Н), 6,85 (с, 1Н), 6,97-7,07 (м, 1Н), 7,12 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,22-7,32 (м, 2Н), 7,52-7,61 (м, 3Н), 7,71 (дд, J=8,8, 2,9 Гц, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 8,64 (д, J=2,6 Гц, 1Н).

Соед. № 48: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,41 (д, J=6,95 Гц, 6Н), 3,15 (септет, J=6,95 Гц, 1Н), 5,00 (кв, J=8,29 Гц, 2Н), 6,82 (с, 1Н), 7,05 (т, J=7,68 Гц, 1Н), 7,10 (д, J=6,95 Гц, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 7,17 (д, J=8,05 Гц, 1Н), 7,34 (м, J=8,42 Гц, 2Н), 7,59 (м, J=8,42 Гц, 2Н), 8,01 (с, 1Н).

Соед. № 49: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,71 (с, 3Н), 3,90 (с, 3Н), 4,22 (с, 3Н), 6,81 (с, 1Н), 6,88-6,96 (м, 2Н), 7,02 (т, J=7,68 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=7,68 Гц, 1Н), 7,17 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н).

Соед. № 50: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,34 (т, J=2,0 Гц, 3Н), 2,72 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 6,90-6,95 (м, 2Н), 6,97 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1Н), 7,01-7,08 (м, 2Н), 7,16 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,24 (дд, J=8,4, 0,7 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,82 (тд, J=8,5, 6,0 Гц, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 8,36 (д, J=2,6 Гц, 1Н).

Соед. № 51: (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,43 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 5,46 (кв, J=9,03 Гц, 2Н), 6,85 (с, 1Н), 7,15 (дд, J=8,42, 1,83 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=1,83 Гц, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 7,61 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 9,11 (с, 1Н).

Соед. № 52: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,31 (д, J=0,73 Гц, 3Н), 5,00 (кв, J=8,42 Гц, 2Н), 6,84 (с, 1Н), 6,93 (кв, J=1,46 Гц, 1Н), 7,03-7,09 (м, 2Н), 7,13 (дд, J=7,32, 0,73 Гц, 1Н),



7,20 (дд, J=12,62, 2,38 Гц, 1Н), 7,23-7,30 (м, 2Н), 7,66 (т, J=1,46 Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н).

Соед. № 53: (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,64 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 6,34 (д, J=1,83 Гц, 1Н), 6,98 (т, J=7,86 Гц, 1Н), 7,06-7,16 (м, 2Н), 7,23-7,29 (м, 3Н), 7,35-7,43 (м, 4Н), 7,45 (д, J=1,83 Гц, 1Н), 7,52 (т, J=8,23 Гц, 1Н).

Соед. № 54: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,30 (д, J=0,73 Гц, 3Н), 4,07 (с, 3Н), 5,01 (кв, J=8,42 Гц, 2Н), 6,60 (д, J=8,05 Гц, 1Н), 6,89 (т, J=1,10 Гц, 1Н), 7,12 (дд, J=8,60, 7,50 Гц, 1Н), 7,22-7,29 (м, 1Н), 7,44 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,64 (д, J=1,10 Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,05 (д, J=7,32 Гц, 1Н).

Соед. № 55: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>d) δ ppm 2,31 (с, 3Н), 5,06 (кв, J=8,05 Гц, 2Н), 6,58 (с, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 7,10 (дд, J=8,60, 2,38 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=12,26, 2,38 Гц, 1Н), 7,30 (т, J=8,60 Гц, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,83 (с, 1Н).

Соед. № 56: (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,32 (д, J=6,95 Гц, 6Н), 2,51 (с, 3Н), 2,96-3,13 (м, J=13,79, 6,89, 6,89, 6,89, 6,89 Гц, 1Н), 3,93 (с, 3Н), 4,98 (кв, J=8,29 Гц, 2Н), 6,87 (с, 1Н), 7,02-7,14 (м, 3Н), 7,75 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н).

Соед. № 57: (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27 (д, J=6,95 Гц, 6Н), 2,16 (с, 3Н), 3,05 (септет, J=6,95 Гц, 1Н), 4,06 (с, 3Н), 5,47 (кв, J=9,15 Гц, 2Н), 7,13 (с, 1Н), 7,16 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 7,74 (д, J=8,42 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=1,10 Гц, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 9,82 (с, 1Н).

#### Фармакология

А) Скрининг соединений по изобретения на γ-секретаза-модулирующую активность.

А1) Метод 1.

Скрининг осуществляли с использованием SKNBE2 клеток, несущих APP 695 - дикого типа, выращенных в смеси Модифицированная по Дульбекко среда Игла/питательная смесь F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (НАМ), поставляемой Gibco (кат.№ 31330-38), содержащей 5% смеси Сыворотка/Fe с добавлением 1% заменимых аминокислот. Клетки выращивали до близких к слианию.

Скрининг выполняли с использованием анализа, описанного в публикации Citron et al. (1997), Nature Medicine. 3:67. Вкратце, клетки помещали на 96-луночный планшет в количестве около 10<sup>5</sup> клеток/мл за один день до добавления соединений. Соединения добавляли к клеткам в Ultraculture (Lonza, BE12-725F) с добавлением 1% глутамина (Invitrogen, 25030-024) в течение 18 ч. Среды анализировали с помощью двух сэндвич ELISA на Аβ42 и Арообщее. Токсичность соединений анализировали с помощью WST-1 реагента клеточной пролиферации (Roche, 1644807) в соответствии с инструкцией производителя.

Для определения количества Аβ42 в клеточном супернатанте использовали коммерчески доступные наборы для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (Innotest®β-Amyloid<sub>(1-42)</sub>, Innogenetics N.V., Ghent, Бельгия). Аβ42 ELISA выполняли, по существу, в соответствии с инструкцией производителя. Вкратце, стандарты (разбавления синтетического Аβ1-42) приготавливали в полипропилене Eppendorf с конечными концентрациями 8000 до 3,9 пг/мл (1/2 стадия разбавления). Образцы, стандарты и чистые пробы (100 мкл) добавляли в анти-Аβ42-покрытый планшет с набором (антитело захвата селективно распознает С-терминальный конец антигена). Планшету давали возможность инкубироваться 3 ч при 25°C для того, чтобы обеспечить возможность образования антитело-амилоидного комплекса. После данного инкубирования и последующих стадий промывки добавляли селективный конъюгат анти-Аβ-антитела (биотинилированный 3D6) и инкубировали в течение минимум 1 ч для обеспечения возможности образования комплекса антитело-амилоид-антитело. После инкубирования и соответствующих стадий промывки добавляли стрептавидин-пероксидаза-конъюгат с последующим добавлением через 30 мин смеси 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМБ)/пероксид, приводя в результате к превращению субстрата в окрашенный продукт. Данную реакцию приостанавливали добавлением серной кислоты

(0,9н.) и измеряли интенсивность окраски с помощью средств фотометрии с ELISA-считывающим устройством с 4 50 нм фильтром.

Для определения количества Аβобщего в клеточном супернатанте образцы и стандарты добавляли в 6E10-покрытый планшет. Планшету давали возможность инкубироваться на протяжении ночи при 4°C для того, чтобы обеспечить возможность образования антитело-амилоидного комплекса. После данного инкубирования и последующих стадий промывки добавляли селективный конъюгат анти-Аβ-антитела (биотинилированный 4G8) и инкубировали в течение минимум 1 ч для обеспечения возможности образования комплекса антитело-амилоид-антитело. После инкубирования и соответствующих стадий промывки добавляли стрептавидин-пероксидаза-конъюгат с последующим добавлением через 30 мин Quanta Blu фторогенного пероксидазного субстрата в соответствии с инструкцией производителя (Pierce Corp., Rockford, IL).

Для получения значений, приведенных в табл. 3а, анализировали кривые сигмоидальной ответной дозы с помощью компьютерной установки кривой с нанесением на график процента ингибирования в зависимости от концентрации соединения. Для определения величины IC<sub>50</sub> использовали уравнение с 4 параметрами (модель 205) в XLfit. Верхняя и нижняя части кривой фиксировались соответственно до 100 и 0, а наклон пика фиксировался до 1. Величины IC<sub>50</sub> представляют собой концентрацию соединения, которая требуется для ингибирования биологического эффекта на 50% (здесь это концентрация, при которой уровень Аβ пептида снижается на 50%).

Величины IC<sub>50</sub> показаны в табл. 3а.

Таблица 3а

№ соед.	IC <sub>50</sub> Аβ42 (мкМ)	IC <sub>50</sub> Аβобщее (мкМ)	№ соед.	IC <sub>50</sub> Аβ42 (мкМ)	IC <sub>50</sub> Аβобщее (мкМ)	№ соед.	IC <sub>50</sub> Аβ42 (мкМ)	IC <sub>50</sub> Аβобщее (мкМ)
1	0.046	>3	29	0.028	>1	11	0.077	>3
15	0.075	>3	16	0.190	>3	32	2.131	>3
2	0.007	>1	30	0.127	>3	25	1.74	>150
19	0.126	>3	23	1.036	n.d.	34	0.359	n.d.
3	0.113	>3	14	0.029	n.d.	37	2.658	>3
10	0.099	>3	20	0.067	>3	35	0.382	>3
40	0.186	>3	50	0.865	n.d.	7	0.229	>3
4	0.055	>3	39	0.029	>3	38	0.518	>3
46	0.199	>3	5	0.031	>3	8	0.180	>10
22	>3	>3	42	0.091	>3	44	0.513	>3
9	1.467	>10	13	0.283	>3	18	0.479	>3
31	0.126	>3	6	0.152	>3	45	0.023	>3

#### A2) Метод 2.

Скрининг осуществляли с использованием SKNBE2 клеток, несущих APP 695 - дикого типа, выращенных в смеси Модифицированная по Дульбекко среда Игла/питательная смесь F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (НАМ), поставляемой Invitrogen (кат. № 10371-029), содержащей 5% смеси сыворотка/Fe с добавлением 1% заменимых аминокислот, L-глутамин 2 мМ, Нерес 15 мМ, пенициллин 50 Ед/мл, стрептомицин 50 мкг/мл. Клетки выращивали до близких к слиянию.

Скрининг выполняли с использованием модификации анализа, описанного в публикации Citron et al. (1997), Nature Medicine, 3:67. Вкратце, клетки помещали на 384-луночный планшет в количестве 10<sup>4</sup> клеток/луночку в Ultraculture (Lonza, BE12-725F) с добавлением 1% глутамина (Invitrogen, 25030-024), 1% заменимой аминокислоты (NEAA), пенициллина 50 Ед/мл, стрептомицина 50 мкг/мл, в присутствии испытуемого соединения при различных испытуемых концентрациях. Смесь клетки/соединение инкубировали на протяжении ночи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. На следующий день среды анализировали с помощью двух сэндвич иммуноанализов на Аβ42 и Аβобщее.

Концентрации Аβобщее и Аβ42 количественно определяли в клеточном супернатанте с использованием технологии AlphaLISA (Perkin Elmer). AlphaLISA представляет собой сэндвич анализ с использованием биотинилированных антител, нанесенных на шарики донора, покрытые стрептавидином, и на шарики акцептора, конъюгированные с антителами. В присутствии антигена шарики тесно сближаются. Возбуждение донорных шариков вызывает высвобождение синглетно-кислородных молекул, которые запускают каскад переноса энергии в акцепторные шарики, вызывая в результате легкую эмиссию. Для количественного определения Аβ42 в клеточном супернатанте моноклональные антитела, специфичные к С-концу Аβ42 (JRF/cβ42/26), сочетали с рецепторными шариками и биотинилированные антитела, специфичные к N-концу Аβ (JRF/АβN25), использовали для реакции с донорными шариками. Для количественного определения Аβобщего в клеточном супернатанте моноклональные антитела, специфичные к N-

концу Аβ (JRF/AβN5), сочетали с рецепторными шариками и биотинилированные антитела, специфичные к средней области Аβ (биотинилированный 4G8), использовали для реакции с донорными шариками.

Для получения значений, приведенных в табл. 3b, данные вычисляли в виде процента максимального количества бета-амилоида 42, измеренного в отсутствие испытуемого соединения. Кривые сигмоидальной ответной дозы анализировали с использованием анализа нелинейной регрессии с процентом контроля, нанесенного на график в зависимости от log концентрации соединения. Для определения IC<sub>50</sub> использовали уравнение с 4 параметрами.

Величины IC<sub>50</sub> показаны в табл. 3b (n.d. обозначает не определялось).

Таблица 3b

№ соед.	IC <sub>50</sub> Аβ42 (мкМ)	IC <sub>50</sub> Аβобщее (мкМ)
1	0.081	8.318
2	0.007	6.457
3	<3	>3
4	0.022	4.786
5	0.018	8.128
6	0.162	3.981
7	0.055	>10
8	0.177	>10
9	<3	>3
10	<3	>3
11	<3	>3
12	>3	n.d.
13	0.079	>10
14	0.020	7.079
15	0.014	6.607
16	0.054	8.511
17	>3	>3
18	0.331	>10
19	0.123	3.020
20	0.059	6.026
21	>3	>3
22	>3	>3
23	0.724	>10
24	>3	>3
25	1.259	48.978
26	>3	>3
27	>3	n.d.
28	>3	n.d.
29	0.015	>10
30	0.129	>10
31	0.037	>10
32	>3	>3
33	0.166	>10
34	0.479	>10
35	0.166	>10
36	>3	n.d.
37	>3	>3
38	0.234	4.677
39	0.030	>10
40	0.032	5.495
41	>3	>3
42	0.120	4.365
43	1.413	n.d.
44	0.363	>10
45	0.018	6.761
46	0.066	4.266
47	0.035	6.918
48	>3	>3
49	>3	>3
50	0.676	>10
51	0.234	5.248
52	0.339	>10
53	0.631	>10
54	0.066	>10
55	0.603	>10
56	0.708	>10
57	0.107	1.660

#### В) Демонстрация эффективности in vivo.

Агенты, понижающие Аβ42, согласно данному изобретению, могут использоваться для лечения AD у млекопитающих, таких как люди, или, альтернативно, для демонстрации эффективности на моделях животных, таких как, но не ограничиваясь ими, мыши, крысы или морские свинки. Млекопитающим может быть не поставлен диагноз AD или они могут не иметь генетической предрасположенности к AD, но могут быть трансгенными, так что у них сверхпродуцируется и, в конечном счете, отлагается Аβ, аналогично тому, как это наблюдается у людей, страдающих AD.

Агенты, понижающие Аβ42, могут быть введены в любой стандартной форме с использованием любого стандартного метода. Например, но без ограничения указанным, агенты, понижающие Аβ42, могут быть в форме жидкости, таблеток или капсул, которые принимаются перорально или путем инъекции. Агенты, понижающие Аβ42, могут быть введены в любой дозе, которая является достаточной для значительного снижения уровней Аβ42 в крови, плазме крови, сыворотке, цереброспинальной жидкости (CSF) или головном мозге.

Для определения того, будет ли безотлагательное введение агента, понижающего Аβ42, снижать уровни Аβ42 in vivo, использовали нетрансгенных грызунов, например мышей или крыс. Альтернативно, могут использоваться мыши Tg2576 в возрасте двух-трех месяцев, экспрессирующие APP695, содержащие "Swedish" (шведскую) разновидность, или модель трансгенных мышей, разработанную Dr. Fred Van Leuven (K.U. Leuven, Бельгия) с сотрудниками, с нейрон-специфичной экспрессией клинического мутанта амилоидного белка-предшественника человека [V717I] (Moechars et al., 1999, J. Biol. Chem. 274, 6483). Молодые трансгенные мыши имеют высокие уровни Аβ в головном мозге, но без за-

метного отложения Аβ. В возрасте приблизительно 6-8 месяцев трансгенные мыши начинают показывать самопроизвольное, прогрессирующее накопление β-амилоида (Аβ) в головном мозге, приводящее в конечном итоге к амилоидным бляшкам в подлежащей ткани, гиппокампусе и коре. Животных, подвергнутых лечению агентом, понижающим Аβ42, проверяли и сравнивали с животными, которых не подвергали лечению или лечили носителем, и количественно определяли уровни растворимого Аβ42 и общего Аβ в головном мозге с помощью стандартных приемов, например с использованием ELISA. Периоды лечения меняли от часов до дней и устанавливали на основании результатов понижения Аβ2 в ходе курса лечения, когда можно было установить начало действия.

Показаны обычные протоколы измерения понижения Аβ *in vivo*, но это лишь одна из многих вариаций, которую можно было бы использовать для оптимизации уровней обнаруживаемого Аβ. Например, соединения, понижающие Аβ42, можно составлять в 20% Captisol® (сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина) в воде или 20% гидроксипропил-β-циклодекстрине. Агенты, понижающие Аβ42, вводят в виде одной пероральной дозы или любым приемлемым путем введения животным, которые голодали на протяжении ночи. Спустя 4 ч животных умерщвляли и измеряли уровни Аβ42.

Кровь собирали обезглавливанием и кровопусканием в обработанные EDTA пробирки для сбора. Кровь центрифугировали при 1900×g в течение 10 мин при 4°C и плазму выделяли и подвергали мгновенному замораживанию для последующего анализа. Удаляли головной мозг из черепа и ромбовидный мозг. Удаляли мозжечок и разделяли левое и правое полушария. Левое полушарие хранили при -18°C для количественного анализа уровней испытуемого соединения. Правое полушарие споласкивали забуференным фосфатом соевым раствором (PBS) и сразу же замораживали на сухом льду и хранили при -80°C до гомогенизации для биохимического анализа.

Мозг мышей повторно суспендировали в 10 объемах 0,4% DEA (диэтиламин)/50 мМ NaCl pH 10 (для нетрансгенных животных) или 0,1% 3-[(3-хлорамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфоната (CHAPS) в трис-буферном соевом растворе (TBS) (для трансгенных животных), содержащем ингибиторы протеазы (Roche-11873580001 или 04693159001) на 1 г ткани, например, для 0,158 г головного мозга, добавляют 1,58 мл 0,4% DEA. Все пробы подвергали ультразвуковой обработке в течение 30 с на льду при 20% выходного сигнала (импульсный метод). Гомогенаты центрифугировали при 221300×g в течение 50 мин. Получающиеся в результате высокоскоростные супернатанты затем переносили в свежие пробирки и перед следующей стадией необязательно дополнительно очищали. Часть супернатанта нейтрализовали 10% 0,5 М Трис-НСl и использовали для количественного определения Аβобщего.

Полученные супернатанты очищали с помощью колонок с обращенной фазой Water Oasis HLB (Waters Corp., Milford, MA) для удаления неспецифичного иммунореакционноспособного материала из лизатов головного мозга перед последующим Аβ определением. С использованием вакуумного коллектора все растворы пропускали через колонки со скоростью приблизительно 1 мл/мин так, чтобы вакуумное давление регулировалось соответственно в ходе процедуры. Колонки предварительно кондиционировали 1 мл 100% MeOH перед уравниванием 1 мл H<sub>2</sub>O. Нейтрализованные лизаты головного мозга загружали в колонки. Загруженные образцы затем промывали два раза первой промывкой, выполняемой 1 мл 5% MeOH, и второй промывкой - 1 мл 30% MeOH. Наконец, Аβ элюировали с колонок в 100×30 мм стеклянные пробирки раствором 90% MeOH с 2% NH<sub>4</sub>OH. Элюат затем переносили в 1,5 мл пробирки и концентрировали в скоростном-вакуумном концентраторе в условиях сильного нагревания в течение примерно 1,5-2 ч при 70°C. Концентрированный Аβ затем повторно суспендировали в Ultraculture General Purpose Serum-Free Medium (Cambrex Corp., Walkersville, MD) с добавлением ингибиторов протеазы в соответствии с рекомендациями производителя.

Для количественного определения Аβ42 в растворимой фракции гомогенатов головного мозга использовали коммерчески доступные наборы для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (например, Innostest® β-Amyloid<sub>(1-42)</sub>, Innogenetics N.V., Ghent, Бельгия). Аβ42 ELISA выполняли с использованием планшета, снабженного только набором. Вкратце, стандарты (разбавление синтетического Аβ1-42) приготавливали в 1,5 мл пробирке Эппендорфа в Ultraculture с конечными концентрациями в пределах от 25000 до 1,5 пг/мл. Образцы, стандарты и чистые пробы (60 мкл) добавляли в анти-Аβ42-покрытый планшет (антитело захвата селективно распознает С-терминальный конец антигена). Планшету давали возможность инкубироваться на протяжении ночи при 4°C для того, чтобы обеспечить возможность образования антитело-амилоидного комплекса. После данного инкубирования и последующих стадий промывки добавляли селективный конъюгат анти-Аβ-антитела (биотинилированное детекционное антитело, например биотинированный 4G8 (Covance Research Products, Dedham, MA), и инкубировали в течение минимум 1 ч для обеспечения возможности образования комплекса антитело-амилоид-антитело. После инкубирования и соответствующих стадий промывки добавляли стрептавидин-пероксидаза-конъюгат с последующим добавлением через 50 мин Quanta Blu фторогенного пероксидазного субстрата в соответствии с инструкциями производителя (Pierce Corp., Rockford, IL). Каждые 5 мин в течение 30 мин (возбуждение 32 нм/эмиссия 420 нм) выполняли кинетическое считывание. Для количественного определения Аβобщего в растворимой фракции головного мозга в планшет, покрытый

JRF/γ Aβ/2, добавляли гомогенаты, образцы и стандарты. Планшету давали возможность инкубироваться на протяжении ночи при 4°C для обеспечения возможности образования комплекса антитело-амилоид. Затем выполняли ELISA, как и для обнаружения Aβ42.

На данной модели было успешным по крайней мере 20% снижение Aβ42 по сравнению с животными, не подвергавшимися лечению.

Результаты показаны в табл. 4.

Таблица 4

№ соед.	Aβ42 (% контроля) Среднее значение	Aβобщее (% контроля) Среднее значение	№ соед.	Aβ42 (% контроля) Среднее значение	Aβобщее (% контроля) Среднее значение	№ соед.	Aβ42 (% контроля) Среднее значение	Aβобщее (% контроля) Среднее значение
1	94	108	29	96	98	38	123	106
15	69	94	42	104	100	54	72	109
2	59	90	6	79	95			

С) Влияние на Notch-процессирующую активность комплекса γ-секретазы.

Notch бесклеточный анализ.

Notch трансмембранный домен расщепляют с помощью γ-секретазы, высвобождая Notch внутриклеточный C-концевой домен (NICD). Notch является сигнальным белком, который играет важную роль в эволюционных процессах, и, таким образом, предпочтительными являются соединения, которые не оказывают действия на Notch-процессирующую активность комплекса γ-секретазы.

Для регулирования действия соединений на NICD продуцирование приготавливали рекомбинантный Notch субстрат (N99). Notch субстрат, составленный из мышинового Notch фрагмента (V1711-E1809), N-концевого метионина и с-концевой FLAG последовательности (DYDDDDK), экспрессировали в E.coli и очищали на колонке, содержащей анти-FLAG M2 матрикс средства.

Типичный набор Notch бесклеточного анализа состоял из 0,3-0,5 мкМ Notch субстрата, обогащенного препарата □-секретазы и 1 мкМ испытуемого соединения (соединение 45 настоящего изобретения). Контроли включали ингибитор □-секретазы (GSI), такой как 1,1-диметилэтиловый эфир (2S)-N-[2-(3,5-дифторфенил)ацетил]-L-аланил-2-фенилглицина (DAPT) или (2S)-2-гидрокси-3-метил-N-[(1S)-1-метил-2-оксо-2-[[[(1S)-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-2-оксо-1H-3-бензазепин-1-ил]амино]этил]-бутанамид (Semagacestat), и ДМСО, причем конечная концентрация ДМСО составляет 1%. Рекомбинантный Notch субстрат предварительно обрабатывали 17 мкМ DTT (1,4-дителиотреитолом) и 0,02% SDS (натрийдодецилсульфатом) и нагревали при 65°C в течение 10 мин. Смесь субстрата, γ-секретазы и смеси соединение/ДМСО инкубировали при 37°C в течение 6-22 ч. Шестичасовая инкубация была достаточной для получения максимального количества NICD, и расщепленный продукт оставался стабильным в течение дополнительных 16 ч. Реакционные продукты подвергали обработке для SDS PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додечилсульфата натрия) и вестерн-блоттинга. Блоты исследовали с анти-Flag M2 антителами, с последующими LI-COR инфракрасными вторичными антителами и анализировали с использованием системы инфракрасной визуализации Odyssey (LI-COR® Biosciences).

В Notch бесклеточном анализе никакие испытуемые соединения (соединение 45 настоящего изобретения) не ингибировали расщепление C99 γ-секретазой, тогда как продуцирование NICD блокировалось контролем GSI (DAPT или Semagacestat). Таким образом, было продемонстрировано, что соединение 45 настоящего изобретения не оказывало действия на Notch-процессирующую активность комплекса γ-секретазы (продуцирование NICD).

Примеры композиций.

"Активный ингредиент" (а.и.), используемый в данных примерах, относится к соединению формулы (I), включая его стереохимически изомерную форму, его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в частности к любому из соединений, приведенных в примерах.

Типичными примерами рецептов лекарственных композиций изобретения являются следующие:

1. Таблетки.

Активный ингредиент - 5-50 мг.

Дикальцийфосфат - 20 мг.

Лактоза - 30 мг.

Тальк - 10 мг.

Стеарат магния - 5 мг.

Картофельный крахмал - до 200 мг.

2. Суспензии.

Водную суспензию приготавливают для перорального введения так, что каждый миллилитр содержит:

активный ингредиент - 1-5 мг,

натрийкарбоксиметилцеллюлоза - 50 мг,  
бензоат натрия - 1 мг,  
сорбитол - 500 мг,  
вода - до 1 мл.

3. Инъецируемый, препарат.

Парентеральную композицию приготавливают смешением 1,5% (вес./об.) активного ингредиента в 0,9% растворе NaCl или в 10 об.% пропиленгликоля в воде.

4. Мазь.

Активный ингредиент - 5-1000 мг.

Стеариловый спирт - 3 г.

Ланолин - 5 г.

Белый вазелин - 15 г.

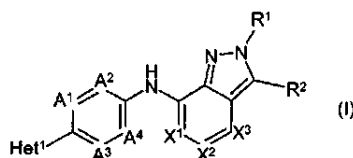
Вода - до 100 г.

В данном примере активный ингредиент можно заменить тем же количеством любого из соединений согласно настоящему изобретению, в частности тем же количеством любого из проиллюстрированных в примерах соединений.

Приемлемые вариации препаратов не должны рассматриваться как отклонение от объема изобретения. Специалистам в данной области очевидно, что они могут варьировать описанное таким образом изобретение различными путями.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомерная форма,

где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкилокси, цикло-C<sub>3-7</sub>алкила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила и фенила; цикло-C<sub>3-7</sub>алкил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; 1,3-бензодиоксолил или фенил, где каждый фенил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, и C<sub>1-4</sub>алкилокси, необязательно замещенного одним или более галогенами;

R<sup>2</sup> представляет собой водород; циано или C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкилокси, галогена и NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

X<sup>1</sup> представляет собой CH или N;

X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>5</sup> или N;

R<sup>5</sup> представляет собой водород; галоген; циано; C<sub>1-4</sub>алкилокси или C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкилокси и NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

X<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>6</sup> или N;

R<sup>6</sup> представляет собой водород; галоген; циано; C<sub>1-4</sub>алкилокси или C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкилокси и NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

каждый R<sup>3</sup> представляет собой независимо водород; C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>ацил;

каждый R<sup>4</sup> представляет собой независимо водород; C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>ацил;

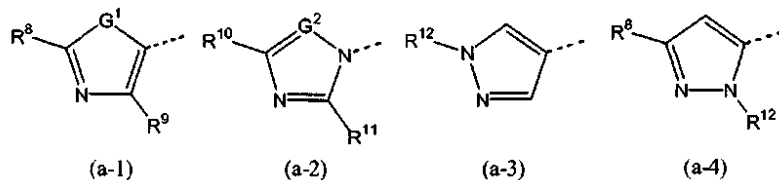
при условии, что не более чем два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой N;

A<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>7</sup> или N, где R<sup>7</sup> представляет собой водород; галоген или C<sub>1-4</sub>алкилокси;

каждый A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> и A<sup>4</sup> независимо представляют собой CH или N;

при условии, что не более чем два из A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> и A<sup>4</sup> представляют собой N;

Het<sup>1</sup> представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2), (a-3) или (a-4):



$R^8$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^9$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{10}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{11}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;  
 $G^1$  представляет собой O или S;  
 $G^2$  представляет собой CH или N,

или его фармацевтически приемлемая аддитивная соль или сольват.

2. Соединение по п.1 или его стереоизомерная форма, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкилокси, цикло- $C_{3-7}$ алкила и фенила; цикло- $C_{3-7}$ алкил; тетрагидропиранил; 1,3-бензодиоксилил или фенил, где каждый фенил независимо замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкилокси;

$R^2$  представляет собой водород; циано или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более  $NH_2$  заместителями;

$X^2$  представляет собой  $CR^5$  или N;

$R^5$  представляет собой водород; галоген; циано или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более  $NH_2$  заместителями;

$X^3$  представляет собой CH или N;

$A^2$  представляет собой CH или N;

$A^3$  и  $A^4$  представляют собой CH;

$Het^1$  представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2), (a-3)

или (a-4);

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{11}$  представляет собой водород;

$R^8$  представляет собой водород;

$R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил,

или его фармацевтически приемлемая аддитивная соль или сольват.

3. Соединение по п.2 или его стереоизомерная форма, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкилокси, цикло- $C_{3-7}$ алкила и фенила; цикло- $C_{3-7}$ алкил; тетрагидропиранил; 1,3-бензодиоксилил или фенил, где каждый фенил независимо замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкилокси;

$R^2$  представляет собой водород; циано или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более  $NH_2$  заместителями;

$X^2$  представляет собой  $CR^5$ ;

$R^5$  представляет собой водород; галоген; циано или  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или более  $NH_2$  заместителями;

$X^3$  представляет собой CH или N;

$A^2$  представляет собой CH или N;

$A^3$  и  $A^4$  представляют собой CH;

$Het^1$  представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий формулу (a-1), (a-2), (a-3)

или (a-4);

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{11}$  представляет собой водород;

$R^8$  представляет собой водород;

$R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил,

или его фармацевтически приемлемая аддитивная соль или сольват.

4. Соединение по п.1 или его стереоизомерная форма, где

$R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним  $C_{1-4}$ алкилокси заместителем; или  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный одним или более галогенами;

$R^2$  представляет собой водород;

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой CH;

$A^1$  представляет собой  $CR^7$ , где  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилокси;

$A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой CH;

$Het^1$  имеет формулу (a-1) или (a-2);

$G^1$  представляет собой O;

$G^2$  представляет собой CH;

$R^8$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая аддитивная соль или сольват.

5. Соединение по п.1 или его стереоизомерная форма, где R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкилокси, или его фармацевтически приемлемая аддитивная соль или сольват.

6. Соединение по п.1 или его стереоизомерная форма, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами, или его фармацевтически приемлемая аддитивная соль или сольват.

7. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из N-[3-метокси-4-(2-метил-5-оксазол-2-ил)фенил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2H-индазол-7-амин и N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-(3-метоксифенил)-3-метил-2H-индазол-7-амин, включая его любую стереохимически изомерную форму, и его фармацевтически приемлемые аддитивные соли и сольваты.

8. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения, определенного в любом из пп.1-7.

9. Применение соединения, определенного в любом из пп.1-7, в качестве лекарственного средства, модулирующего активность  $\gamma$ -секретазы.

10. Применение соединения, определенного в любом из пп.1-7, для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранных из болезни Альцгеймера, травматического повреждения головного мозга, умеренного когнитивного нарушения, старости, деменции, деменции с тельцами Леви, церебральной амилоидной ангиопатии, мультиинфарктной деменции, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и деменции, ассоциированной с бета-амилоидом.

11. Применение по п.10, в котором заболеванием является болезнь Альцгеймера.

