



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 51/0455 (2020.02); A61K 51/0459 (2020.02); C07B 59/002 (2020.02); C07D 487/04 (2020.02); C07D 513/04 (2020.02); C07D 513/14 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018110055, 26.08.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.08.2016

Дата регистрации:
19.05.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.08.2015 US 62/211,118

(43) Дата публикации заявки: 30.09.2019 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 19.05.2020 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.03.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2016/049112 (26.08.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/040336 (09.03.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДОМИНГЕС Селия (US),
ВИТЯК Джон (US),
БАРД Джонатан (US),
БРАУН Кристофер Джон (US),
ПРАЙМ Майкл Эдвард (US),
ДЖОНСОН Питер Дэвид (US),
КРУЛЛ Томас Мартин (US),
КЛАРК-ФРЮ Дэниел (US),
ХИГГИНС Дуэйн (US),
МИЛЛС Мэттью Роберт (US),
МАРСТОН Ричард Уолдрон (US),
КО Сэмюэл (US),
ГРИН Саманта Луиз Джонс (US),
ХЕЙЗ Сара (US)

(73) Патентообладатель(и):

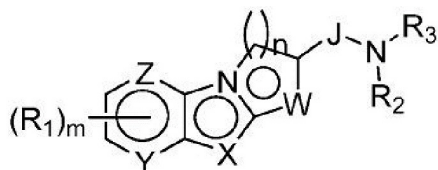
СиЭйчДиАй ФАУНДЕЙШН, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20130302248 A1, 14.11.2013. US
20120070374 A1, 22.03.2012. WO 2007086800 A1,
02.08.2007. US 20100098634 A, 22.04.2010. US
8153796 B2, 10.04.2012. US5639756 A, 17.06.1997.
EA 6199 B1, 27.10.2005.

(54) ЗОНДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ГЕНТИНГИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к
радиофармацевтическому средству,
включающему соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль.

В формуле I: m равно 0, 1 или 2; n равно 1 или 2;
J представляет C(=O) или -CH₂-; X представляет
собой S или N; Y представляет CH или N; Z
представляет CH; W представляет N или S;
каждый R₁ независимо выбран из галогена, C₁₋₆
алкокси, гидроксильной группы, C₆₋₁₂ арила, 5-
10-членного гетероарила, содержащего один или
более гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₃₋₁₀
циклоалкокси или C₁₋₆ алкила, где каждый C₁₋₆
алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкокси, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₂

арил или 5-10-членный гетероарил является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одним - тремя C_{1-6} алкокси; R_2 представляет водород или C_{1-6} алкил; и R_3 представляет C_{1-6} алкил, C_{6-12} арил, аралкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, 3-10-членный гетероциклоалкенил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, 5-10-членный гетероарил или гетероаралкил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси или галогеном, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более

гетероатомов, выбранных из N, O и S, - $(CH_2)_tNR_4R_5$, оксо, циано или $-C(O)-NR_4R_5$, или R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, галогена или $-C(O)-NR_4R_5$; t равно 0, 1 или 2; R_4 независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила; R_5 независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль мечено(а) одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами. Также предложены способ получения диагностических изображений и соединения формулы I. Соединение формулы I обладает кинетикой связывания агрегатов НТТ белка или агрегатов β -амилоидного белка и подходит для их функционирования в качестве эффективных радиофармацевтических средств. 4 н. и 37 з.п. ф-лы, 6 ил., 23 табл., 24 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 51/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 51/0455 (2020.02); A61K 51/0459 (2020.02); C07B 59/002 (2020.02); C07D 487/04 (2020.02); C07D 513/04 (2020.02); C07D 513/14 (2020.02)

(21)(22) Application: 2018110055, 26.08.2016

(24) Effective date for property rights:
26.08.2016

Registration date:
19.05.2020

Priority:

(30) Convention priority:
28.08.2015 US 62/211,118

(43) Application published: 30.09.2019 Bull. № 28

(45) Date of publication: 19.05.2020 Bull. № 14

(85) Commencement of national phase: 28.03.2018

(86) PCT application:
US 2016/049112 (26.08.2016)

(87) PCT publication:
WO 2017/040336 (09.03.2017)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

DOMINGUEZ Celia (US),
WITYAK John (US),
BARD Jonathan (US),
BROWN Christopher John (US),
PRIME Michael Edward (US),
JOHNSON Peter David (US),
KRULLE Thomas Martin (US),
CLARK-FREW Daniel (US),
HIGGINS Duane (US),
MILLS Matthew Robert (US),
MARSTON Richard Waldron (US),
COE Samuel (US),
GREEN Samantha Louise Jones (US),
HAYES Sarah (US)

(73) Proprietor(s):

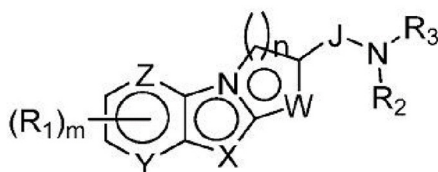
CHDI FOUNDATION, INC. (US)

(54) PROBING PROTEINS OF HENTINGIN PROTEIN

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a radiopharmaceutical comprising a compound of formula I



Formula 1

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In

formula I: m is equal to 0, 1 or 2; n is 1 or 2; J is C (= O) or -CH₂-; X is S or N; Y is CH or N; Z is CH; W is N or S; each R₁ is independently selected from halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxyl group, C₆₋₁₂ aryl, 5-10-member heteroaryl containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, C₃₋₁₀ cycloalkoxy or C₁₋₆ alkyl, where each C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₁₀ cycloalkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₂ aryl or 5-10-member heteroaryl is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁₋₆ alkoxy, C₂₋₆ alkenyl, -NR₄R₅, halogen or 5-10-member heteroaryl containing one or more

heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted with one to three C₁₋₆ alkoxy; R₂ is hydrogen or C₁₋₆ alkyl; and R₃ is C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₂ aryl, aralkyl, 3–10-member heterocycloalkyl containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, 3–10-member heterocycloalkenyl, containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, 5–10-member heteroaryl or heteroaralkyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups, independently selected from a hydroxyl group, C₁₋₆ alkoxy, optionally substituted with C₁₋₆ alkoxy or halogen, C₁₋₆ alkyl, optionally substituted with halogen, halogen, 5–10-member heteroaryl, containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, -(CH₂)_tNR₄R₅, oxo, cyano, or -C(O)-NR₄R₅, or R₂ and R₃ together with the nitrogen atom, to which they are bonded, form 5–10-

member heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one, two or three groups independently selected from hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, halogen or -C(O)-NR₄R₅; t is equal to 0, 1 or 2; R₄ is independently selected from hydrogen or C₁₋₆ alkyl; R₅ is independently selected from hydrogen or C₁₋₆ alkyl. Compound of formula I or its pharmaceutically acceptable salt is labeled (a) by one or more positron-active radionuclides. Also disclosed are a method of producing diagnostic images and compounds of formula I.

EFFECT: compound of formula I possesses kinetics of binding aggregates of HTT protein or aggregates of β-amyloid protein and is suitable for their functioning as effective radiopharmaceuticals.

41 cl, 6 dwg, 23 tbl, 24 ex

R U 2 7 2 1 2 7 2 1 4 1 9 C 2

R U 2 7 2 1 4 1 9 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] По настоящей заявке, в соответствии с 35 U.S.C. 119(e), испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/211118, поданной 28 августа 2015 года, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[002] Настоящее изобретение относится к радиофармацевтическим средствам, которые с высокой чувствительностью и специфичностью связываются с аномалиями НТТ белка для молекулярной визуализации, и способам применения таких радиофармацевтических средств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Разработка подходов молекулярной диагностики, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволила анализировать молекулярные и клеточные механизмы во всем организме в доклинических и клинических условиях. Такие методы анализа широко применяются в диагностике, и спектр их применения для оценки результатов лечения и для разработки лекарственных средств быстро расширяется. В последнее время внедрение технологии молекулярной визуализации высокого разрешения рассматривается многими экспертами как серьезный прорыв, который может привести к революционной смене парадигмы в области здравоохранения и революционному изменению клинической практики.

[004] ПЭТ включает введение пациенту позитронно-активного радионуклидного индикатора с последующим выявлением событий позитронной эмиссии (аннигиляции) в организме. Радионуклидный индикатор обычно состоит из молекулы направленного взаимодействия, содержащей введенный в нее один или несколько позитронно-активных радионуклидов.

[005] В стадии разработки находится множество новых позитрон-излучающих молекулярных зондов, меченных позитронно-активными радионуклидами, и связанных с ними анализов ПЭТ изображений для направленного действия, обнаружения, визуализации и количественного определения различных внеклеточных и внутриклеточных молекул и процессов, связанных с заболеваниями, такими как рак, сердечно-сосудистые заболевания, а также неврологическими расстройствами. Например, несколько типов таких соединений были синтезированы и оценены для визуализации бета-амилоидных (A β) бляшек у пациентов с болезнью Альцгеймера (AD), включая арилбензотиазолы, стильбены, имидазопиридины, пиридилбензотиазолы, пиридилбензоксазолы и пиридилбензофураны (Swahn *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010) 1976-1980). Кроме того, в качестве средств для визуализации нейрофибриллярных клубков (neurofibrillary tangles - NFT), состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка, у пациентов с болезнью Альцгеймера были разработаны производные стирилбензимидазола (styrylbenzimidazole - SBIM). В экспериментах связывания с использованием рекомбинантных тау- и β_{1-42} -амилоидных (A β_{1-42}) агрегатов 4-[(E)-2-(6-йод-1H-бензимидазол-2-ил)этилен]-N,N-диметиланилин (SBIM-3) показал более высокое сродство к тау-агрегатам, чем A β_{1-42} агрегатам (отношение значений K_d составляет 2,73). В ауторадиографии и флуоресцентном

окрашивании в условиях *in vitro* [¹²⁵I]SBIM-3 (или SBIM-3) связывает NFT в срезах ткани мозга при AD. В экспериментах с использованием биораспределения в организме нормальной мыши все производные [¹²⁵I]SBIM показали высокое начальное поглощение в мозг (3,20-4,1% ID/г через 2 минуты после инъекции) и быстрое выведение из мозга

(0,12-0,33% ID/г через 60 минут после инъекции) (Matsumura *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21 (2013) 3356-3362).

[006] Болезнь Хантингтона (Huntington's disease - HD) представляет собой наследуемое прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, характеризующееся двигательной, когнитивной и психической недостаточностью, а также нейродегенерацией и атрофией головного мозга, начинающейся в стриатуме и коре головного мозга и распространяющейся в другие подкорковые области головного мозга. Она относится к семейству нейродегенеративных заболеваний, вызванных мутациями, в которых экспансия CAG повторов приводит к длинным участкам полиглутамина (polyQ) в кодируемом мутантном белке. Это семейство также включает дентато-рубро-паллидо-люйсову атрофию (dentatorubral-pallidoluysian atrophy - DRPLA), спинальную и бульбарную мышечную атрофию (bulbar muscular atrophy - SBMA) и спиноцеребеллярные атаксии (spinocerebellar ataxias - SCAs). Помимо polyQ повторов, задействованные белки не связаны между собой, и несмотря на широкое экспрессирование в центральной нервной системе и периферических тканях, они приводят к характерным моделям нейродегенерации.

[007] При HD селективная нейродегенерация проекционных шпиковых нейронов стриатума, высвобождающих гамма-аминомасляную кислоту, является преобладающей, хотя также сообщалось о потере нейронов во многих других областях мозга. У непораженной популяции количество CAG повторов в IT₁₅ гене, который кодирует HD белок гентингтин (НТТ белок), изменяется с 6 до 35. 36 или более повторов CAG определяют HD аллель, которая приводит к трансляции мутантного белка гентингтина (mНТТ), содержащего более длинный участок polyQ. Этот mНТТ белок склонен к неправильному скручиванию и образованию агрегатов. Длина CAG экспансии обратно коррелирует с возрастом, при котором начинает развиваться заболевание, и случаи ювенильного начала развития заболевания характеризуются более чем 60 повторами. Распространенность HD составляет 5-10 случаев на 100000 человек во всем мире, что делает его наиболее распространенным наследуемым нейродегенеративным расстройством.

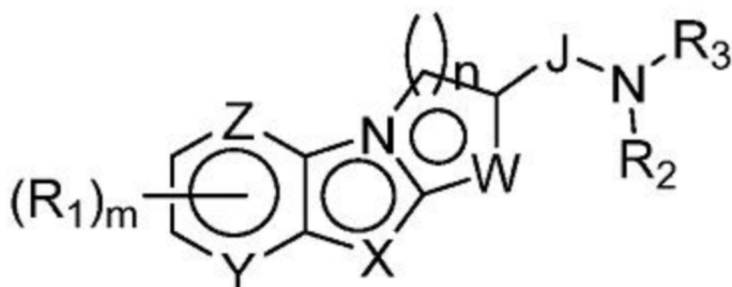
[008] НТТ белок представляет собой 348-кДа мультидоменный белок, который содержит полиморфный глутамин/пролин-богатый домен на его аминном конце. Оказывается, более длинный polyQ домен mНТТ индуцирует конформационные изменения в белке, что вызывает образование внутриклеточных агрегатов, которые в большинстве случаев проявляются как внутриядерные включения. Однако агрегаты могут также образовываться вне ядра. mНТТ белок присутствует в ядре, теле клетки, дендритах и нервных окончаниях нейронов, а он также связан с рядом органелл, включая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии.

[009] В нескольких клинических испытаниях исследуются способы облегчения или уменьшения симптомов и замедления развития клинически диагностированной HD. При других заболеваниях лечение в идеале может быть начато при появлении первых признаков заболевания или до этого. Существует по меньшей мере две основные проблемы в разработке клинических испытаний до проявления HD: отбор участников, которые в ходе клинических испытаний с наибольшей вероятностью покажут количественно определяемое изменение, и разработка критериев оценки эффективности, которые чувствительны к вмешательствам и могут продемонстрировать изменение естественного развития до проявления HD. Для удовлетворения этих и других потребностей в профилактических клинических испытаниях существуют потребности в индикаторах заболевания на очень ранней стадии его развития.

[010] С учетом центральной роли накопления агрегированных форм НТТ белка (т.е. mНТТ) в патогенезе HD, существует потребность в молекулярных зондах, которые связываются с такими аномальными формами с высокой чувствительностью и специфичностью, для их молекулярной визуализации в живом субъекте с помощью ПЭТ. Соединения по настоящему изобретению отвечают этим и другим потребностям.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[011] Изобретение относится к радиофармацевтическому средству, включающему соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, где

m равно 0, 1 или 2;

n равно 1 или 2;

J представляет собой C(=O) или -CH₂-;

X представляет собой S или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH или N;

W представляет собой N или S;

каждый R₁ независимо выбран из галогена, низшего алкокси, гидроксильной группы, арила, гетероарила, циклоалкокси или низшего алкила, где каждый низший алкокси, циклоалкокси, низший алкил, арил или гетероарил является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из низшего алкокси, алкенила, -NR₄R₅, галогена или гетероарила, необязательно замещенного одним - тремя низшими алкокси;

R₂ представляет собой водород или низший алкил; и

R₃ представляет собой алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, гетероарил или гетероаралкил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси или галогеном, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, гетероарила, -(CH₂)_tNR₄R₅, оксо, циано или -C(O)-NR₄R₅, или

R₂ и R₃ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена или -C(O)-NR₄R₅;

t равно 0, 1 или 2;

каждый R₄ независимо выбран из водорода или низшего алкила;

каждый R₅ независимо выбран из водорода или низшего алкила; или
 R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют
 гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя
 группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего
 алкила, галогена или -C(O)-NR₆R₇;

каждый R₆ независимо выбран из водорода или низшего алкила; и

каждый R₇ независимо выбран из водорода или низшего алкила;

где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль мечено(а)
 одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[012] Изобретение также относится к способу получения диагностических изображений
 пациента, включающему введение эффективного количества радиофармацевтического
 средства пациенту и получение изображения по меньшей мере части организма
 указанного пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[013] Фигура 1А показывает визуализацию Aβ агрегатов в мозге 12-месячных
 гетерозиготных APP/PS мышей после инкубации с 1 нМ 10-[³H]метокси-N-(пиридин-3-
 ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида.

[014] Фигура 1В показывает связывание того же соединения в мозге мыши дикого
 типа.

[015] Фигура 2 показывает связывание положительного контрольного соединения
³H-PiB в мозге 18-месячной гетерозиготной APP/PS1 мыши.

[016] На фигуре 3 представлены значения площади под кривой (area under curve -
 AUC) связывания 10-[¹¹C]метокси-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло
 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида в четырех областях головного
 мозга мышей дикого типа и мышей, которые являются гетерозиготными или
 гомозиготными по zQ175 нокин аллели.

[017] Фигура 4 показывает, что агрегаты mHTT белка визуализируются в мозге 10-
 недельной R6/2 мыши после инкубации с 0,5 нМ 7-метокси-N-(1-метил-6-оксо-6-
 дигидропиридазин-3-ил)бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-карбоксамида (фигура 4А) по
 сравнению однопошетной особью дикого типа (фигура 4В).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[018] Далее представлены значения слов, фраз и символов, которые подразумеваются
 при их использовании в настоящем описании за исключением случаев, когда контекст,
 в котором они используются, указывает на иное. Далее представлены значения
 аббревиатур и терминов, используемых в настоящем описании.

[019] Тире («-»), которое не находится между двумя буквами или символами,
 используется для указания точки присоединения заместителя. Например, группа -CONH₂
 присоединяется через атом углерода.

[020] Термины «группа», «радикал» или «фрагмент», когда используются в настоящем
 описании, относятся к функциональной группе или фрагменту молекулы, которые
 могут присоединяться к связи или другим фрагментам молекул.

[021] Когда задан интервал значений (например, C₁₋₆ алкил), данный интервал
 включает каждое значение в пределах интервала, а также все промежуточные интервалы
 значений. Например, «C₁₋₆ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆,
 C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃ и C₁₋₂ алкил.

[022] Когда фрагмент определен как «необязательно замещенный», он может быть замещенным сам по себе или как часть другого фрагмента. Например, если R^x определен как « C_{1-6} алкил или OC_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном», то как сам по себе C_{1-6} алкил, так и C_{1-6} алкил, который входит в OC_{1-6} алкильную группу, может быть замещен галогеном.

[023] Термин «алкил» включает в себя прямую и разветвленную цепь, содержащую указанное число атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, например от 1 до 8 атомов углерода, в частности от 1 до 6 атомов углерода. Например, C_{1-6} алкил включает алкил как с прямой, так и с разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутиловый, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил и т.п. Когда упоминается алкильный остаток, содержащий определенное число атомов углерода, подразумевается, что данный термин включает все геометрические изомеры, содержащие указанное число атомов углерода; таким образом, например, термин «бутил» включает бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил; термин «пропил» включает пропил и изопропил. Термин «низший алкил» относится к алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода.

[024] Термин «алкокси» означает алкильную группу указанного количества атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик, такую как, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и т.п. Алкоксигруппы, как правило, будут содержать от 1 до 6 атомов углерода и присоединяться через кислородный мостик. Термин «низший алкокси» относится к алкоксигруппе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Термин «циклоалкокси» означает циклоалкильную группу, которая также присоединяется через кислородный мостик.

[025] Термин «алкенил» относится к ненасыщенной алкильной группе с разветвленной или прямой цепью, содержащей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, полученную путем удаления одной молекулы водорода от соседних атомов углерода соответствующего алкила. Алкенильные группы включают, но без ограничения, этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-2-ен-1-ил) и бутенил (например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-3-ил, бут-3-ен-1-ил). Термин «низший алкенил» относится к алкенильной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода.

[026] Термин «алкинил» относится к ненасыщенной алкильной группе с разветвленной или прямой цепью, содержащей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, полученную путем удаления двух молекул водорода от соседних атомов углерода соответствующего алкила. Алкинильные группы включают, но без ограничения, этинил, пропинил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутинил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил). Термин «низший алкинил» относится к алкинильным группам, содержащим от 2 до 6 атомов углерода.

[027] Термин «арил» относится к ароматическому углеродному циклу, содержащему указанное число атомов углерода, например от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, в нафтиле). В других случаях полициклические арильные группы могут включать в себя неароматическое кольцо

(например, в циклоалкиле, циклоалкениле, гетероциклоалкиле, гетероциклоалкениле), конденсированное с ароматическим кольцом, при условии, что полициклическая арильная группа присоединяется к основной структуре через атом ароматического кольца. Таким образом, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода ароматического кольца) считается арильной группой, в то время как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода неароматического кольца) не считается арильной группой. Аналогично, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода ароматического кольца) считается арильной группой, в то время как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом азота неароматического кольца) не считается арильной группой. Однако термин «арил» не включает в себя или не перекрывается с термином «гетероарил» независимо от точки присоединения (например, хинолин-5-ил и хинолин-2-ил являются гетероарильными группами). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых случаях арил представляет собой фенил.

[028] Термин «аралкил» относится к группе «-алкиленарил».

[029] Двухвалентные радикалы, полученные из замещенных производных бензола, со свободными валентностями на атомах кольца, называются замещенными фениленовыми радикалами. Названия двухвалентных радикалов, полученных из одновалентных полициклических углеводородных радикалов с названиями, заканчивающимися на «-ил», удалением одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, образуются добавлением окончания «-иден» к названию соответствующего одновалентного радикала; например, нафтильная группа с двумя точками присоединения называется нафтилиден.

[030] Термин «циклоалкил» относится к неароматическому, полностью насыщенному карбоциклическому кольцу, содержащему в кольце указанное число атомов углерода, например от 3 до 10, от 3 до 8 или от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентенил и циклогексил, а также мостиковые и «короткозамкнутые» (caged ring group) кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим при условии, что полициклическая циклоалкильная группа присоединяется к основной структуре через атом углерода неароматического кольца. Например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода неароматического кольца) представляет собой циклоалкильную группу, в то время как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода ароматического кольца) не считается циклоалкильной группой. Примеры полициклических циклоалкильных групп, состоящих из циклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[031] Термин «циклоалкенил» относится к неароматическому карбоциклическому кольцу, содержащему указанное число атомов углерода (например, от 3 до 10, от 3 до 8 или от 3 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, полученную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода соответствующего циклоалкила. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими,

трициклическими). Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил и циклогексенил, а также мостиковые и «короткозамкнутые» кольцевые группы (например, бицикло[2.2.2]октен). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкенильной группы может быть ароматическим при условии, что полициклическая алкенильная группа присоединяется к основной структуре через атом углерода неароматического кольца. Например, инден-1-ил (который присоединяется к основной структуре через атом углерода неароматического кольца) считается циклоалкенильной группой, в то время как инден-4-ил (который присоединяется к основной структуре через атом углерода ароматического кольца) не считается циклоалкенильной группой. Примеры полициклических циклоалкенильных групп, состоящих из циклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[032] Термин «циано» относится к -CN.

[033] Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод, термин «галогеновый» включает фтористый, хлористый, бромистый и йодистый фрагмент.

[034] Термин «галогеналкил» включает прямые и разветвленные углеродные цепи, содержащие указанное число атомов углерода (например, от 1 до 6 атомов углерода), замещенные по меньшей мере одним атомом галогена. В тех случаях, когда галогеналкильная группа содержит более одного атома галогена, галогены могут быть одинаковыми (например, дихлорметил) или разными (например, хлорфторметил). Примеры галогеналкильных групп включают, но без ограничения, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 2-хлорэтил, 2,2-дихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, пентахлорэтил и пентафторэтил.

[035] Термин «гетероарили» относится к ароматическому кольцу, содержащему указанное число атомов (например, 5-12 или 5-10-членный гетероарил), которое включает один или нескольких гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из атомов N, O и S, а остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Гетероарильные группы не содержат соседних атомов S и O. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее число атомов S и O в гетероарильной группе не превышает 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее число атомов S и O в гетероарильной группе не превышает 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут присоединяться к основной структуре через атом углерода или азота, когда это позволяет валентность. Например, термин «пиридил» включает 2-пиридинильную, 3-пиридинильную и 4-пиридинильную группы, термин «пирролил» включает 1-пирролильную, 2-пирролильную и 3-пирролильную группы. Когда в гетероарильном кольце присутствует атом азота, он может, когда это позволяет характер соседних атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (т.е. N^+-O^-). Кроме того, когда в гетероарильном кольце присутствует атом серы, он может, когда позволяет характер соседних атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O^- или SO_2).

Гетероарильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими).

[036] В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры таких групп включают пиррол, пиразол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-триазол), тетразол, фуран, оксазол, изоксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиадиазол (например, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол), пиридин,

пиридазин, пиримидин, пиразин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин.

[037] В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры таких групп включают индол, изоиндол, индазол, бензоимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензоизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин, 1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин, 1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 1*H*-[1,2,3]триазоло[[4,5-*b*]пиридин, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин, 1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин, 3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 3*H*-[1,2,3]триазоло[[4,5-*c*]пиридин, 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин, 1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин, 1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 1*H*-[1,2,3]триазоло[[4,5-*c*]пиридин, фуоро[2,3-*b*]пиридин, оксазоло[5,4-*b*]пиридин, изоксазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин, фуоро[3,2-*b*]пиридин, оксазоло[4,5-*b*]пиридин, изоксазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*b*]пиридин, фуоро[2,3-*c*]пиридин, оксазоло[5,4-*c*]пиридин, изоксазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*c*]пиридин, фуоро[3,2-*c*]пиридин, оксазоло[4,5-*c*]пиридин, изоксазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*c*]пиридин, тиено[2,3-*b*]пиридин, тиено[5,4-*b*]пиридин, изотиено[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*b*]пиридин, тиено[3,2-*b*]пиридин, тиено[4,5-*b*]пиридин, изотиено[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*b*]пиридин, тиено[2,3-*c*]пиридин, тиено[5,4-*c*]пиридин, изотиено[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*c*]пиридин, тиено[3,2-*c*]пиридин, тиено[4,5-*c*]пиридин, изотиено[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*c*]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-нафтиридин, 2,6-нафтиридин), имидазо[1,2-*a*]пиридин, 1*H*-пиразоло[3,4-*d*]тиазол, 1*H*-пиразоло[4,3-*d*]тиазол и имидазо[2,1-*b*]тиазол.

[038] В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать в себя неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированное с гетероарильным кольцом, при условии, что полициклические гетероарильная группа присоединяется к основной структуре через атом ароматического кольца. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода ароматического кольца) считается гетероарильной группой, в то время как 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-5-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода неароматического кольца) не считается гетероарильной группой.

[039] Термин «гетероаралкил» относится к группе «-алкиленгетероарил».

[040] Термин «гетероциклоалкил» относится к неароматическому, полностью насыщенному кольцу, содержащему указанное число атомов (например, 3-10 или 3-7-членному гетероциклоалкилу), которое включает один или несколькими гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из атомов N, O и S, а остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими).

[041] Примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

[042] Когда в гетероциклоалкильном кольце присутствует атом азота, он может, когда позволяет характер соседних атомов и групп, существовать в окисленном

состоянии (т.е. N^+-O^-). Примеры включают таких групп пиперидинил-N-оксид и морфолинил-N-оксид. Кроме того, когда в гетероциклоалкильном кольце присутствует атом серы, он может, когда позволяет характер соседних атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O^- или SO_2). Примеры таких групп включают

[043] Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическими (например, арилом или гетероарилом) при условии, что полициклическая гетероциклоалкильная группа присоединяется к основной структуре через атом углерода или атом азота неароматического кольца. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом азота неароматического кольца) считается гетероциклоалкильной группой, в то время 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода ароматического кольца) не считается гетероциклоалкильной группой.

[044] Термин «гетероциклоалкенил» относится к неароматическому кольцу, содержащему указанное число атомов (например, от 3-10 или 3-7-членный гетероциклоалкил), которое включает один или несколько гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из атомов N, O и S, а остальные атомы в кольце являются атомами углерода, которое содержит по меньшей мере одну двойную связь, полученную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода, соседних атомов азота или соседних атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Когда в гетероциклоалкенильном кольце присутствует атом азота, он может, когда позволяет характер соседних атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (т.е. N^+-O^-). Кроме того, когда в гетероциклоалкенильном кольце присутствует атом серы, он может, когда позволяет характер соседних атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O^- или SO_2). Примеры гетероциклоалкенильных групп включают дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1*H*-пирролил, 2,5-дигидро-1*H*-пирролил), дигидроимидазолил (например, 2,3-дигидро-1*H*-имидазолил, 4,5-дигидро-1*H*-имидазолил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2*H*-пиранил, 3,6-дигидро-2*H*-пиранил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил) и дигидропиридин (например, 1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин). Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, представляет собой арил или гетероарил) при условии, что полициклическая гетероциклоалкенильная группа присоединяется к основной структуре через атом углерода или атом азота неароматического кольца. Например, 1,2-дигидрохиолин-1-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом азота неароматического кольца) считается гетероциклоалкенильной группой, а 1,2-дигидрохиолин-8-ильная группа (которая присоединяется к основной структуре через атом углерода ароматического кольца) не считается гетероциклоалкенильной группой.

[045] Термин «гидрокси (гидроксильная группа)» относится к -ОН.

[046] Термин «необязательное» или «необязательно» означает, что описанное далее

событие или обстоятельство может иметь место или может не иметь места и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда событие или обстоятельство не имеет места. Например, термин «необязательно замещенный алкил» включает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено в данном описании. Что касается любой группы, содержащей один или несколько заместителей, специалистам в данной области техники будет понятно, что такие группы не предназначены для введения каких-либо замен или моделей замещения, которые на практике являются стерически неосуществимыми, синтетически неосуществимыми и/или нестабильными.

[047] Термин «замещенный», когда используется в настоящем описании, означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме или группе замещен с выбором из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Если заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), то замещены 2 атома водорода. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений или применимых в синтезе промежуточных продуктов. Подразумевается, что термин «стабильное соединение» или «стабильная структура» означает соединение, которое достаточно стабильно, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси и последующее введение в препарат в качестве ингредиента, обладающего по меньшей мере практически полезным действием. Если не указано иное, заместители называются в основной структуре. Например, следует понимать, что когда в качестве возможного заместителя указан (циклоалкил)алкил, точка присоединения этого заместителя к основной структуре находится в алкильной части.

[048] Термины «замещенный» алкил (включая, но без ограничения, C₁-C₄ алкил), циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил, если иное не определено, относится, соответственно, к алкилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероциклоалкилу, гетероциклоалкенилу и гетероарилу, в котором один или несколько (например, до 5, в частности до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбранным из следующих групп:

-R^a, -OR^b, -O(C₁-C₂ алкил)O- (например, метилendiокси-), -SR^b, гуанидин (-NHC(=NH)NH₂), гуанидин, в котором один или несколько атомов водорода замещены C₁-C₄ алкильной группой, -NR^bR^c, галоген, циано, оксо (в качестве заместителя для гетероциклоалкила), нитро, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c и -NR^cSO₂R^a,

где R^a выбран из C₁-C₆ алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила;

R^b выбран из H, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила; и

R^c выбран из водорода и C₁-C₄ алкила; или

R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильную группу; и

где каждый C₁-C₆ алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими, например одним, двумя или тремя, заместителями, независимо выбранными из следующих групп: C₁-C₄ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, арил, гетероарил, арил-C₁-C₄ алкил-, гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₄

галогеналкил-, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ алкил, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилфенил, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил-ОН, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил-
 $\text{O-C}_1\text{-C}_4$ алкил, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ галогеналкил, галоген, -ОН, -NH₂, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил-NH₂, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$
 алкил)($\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил)($\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилфенил), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$
 алкил)($\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилгетероарил), $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве
 заместителя для гетероарила), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ алкил, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил)($\text{C}_1\text{-C}_4$
 алкил), $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$
 алкил) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил) $\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$
 фенил, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{SO}_2(\text{фенил})$,
 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$,
 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{NHSO}_2(\text{фенил})$ и $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил).

[049] Термин «замещенный amino» относится к группе $-\text{NHR}^d$ или $-\text{NR}^d\text{R}^d$, где каждый
 R^d независимо выбран из следующих групп: необязательно замещенный алкил,
 необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный ацил, необязательно
 замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный
 гетероциклоалкил, алкоксикарбонил, сульфенил и сульфонил, где замещенный алкил,
 циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил представляет собой, соответственно,
 алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, в котором один или несколько
 (например, до 5, в частности до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо
 выбранным из следующих групп:

$-\text{R}^a$, $-\text{OR}^b$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил) O- (например, метилendiокси-), $-\text{SR}^b$, гуанидин, гуанидин,
 в котором один или несколько атомов водорода замещены низшей алкильной группой,
 $-\text{NR}^b\text{R}^c$, галоген, циано, нитро, $-\text{COR}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{OCOR}^b$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$,
 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$, $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{COR}^b$, $-\text{SOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ и $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$,

где R^a выбран из необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно
 замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

R^b выбран из H, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно
 замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; и

R^c выбран из водорода и необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

где каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо
 замещенной одним или несколькими, например одним, двумя или тремя, заместителями,
 независимо выбранными из следующих групп: $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, арил, гетероарил, арил- $\text{C}_1\text{-C}_4$
 алкил-, гетероарил- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил-, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ алкил, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$
 алкилфенил, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил-ОН, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ галогеналкил, галоген, -ОН, -NH₂, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил-
 NH₂, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил)($\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил)($\text{C}_1\text{-C}_4$
 алкилфенил), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил)($\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилгетероарил), $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилфенил), циано,
 нитро, оксо (в качестве заместителя для гетероарила), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ алкил,
 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил)($\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил),
 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил) $\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})$

-C₁-C₄ алкил, -C(O)-C₁-C₄ алкилфенил, -C(O)C₁-C₄ галогеналкил, -OC(O)C₁-C₄ алкил, -SO₂(C₁-C₄ алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁-C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁-C₄ алкил), -NHSO₂(фенил) и -NHSO₂(C₁-C₄ галогеналкил).

[050] Термины «замещенный» алкил (включая, но без ограничения, C₁-C₄ алкил), циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил, если иное не определено, относятся, соответственно, к алкилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероциклоалкилу, гетероциклоалкенилу и гетероарилу, в которых один или несколько (например, до 5, в частности до 3) атомов водорода замещены заместителями, независимо выбранными из следующих групп:

-R^a, -OR^b, -O(C₁-C₂ алкил)O- (например, метилendiокси-), -SR^b, гуанидин (-NHC(=NH)NH₂), гуанидин, в котором один или несколько атомов водорода замещены C₁-C₄ алкильной группой, -R^bR^c, галоген, циано, оксо (в качестве заместителя для гетероциклоалкила), нитро, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c и -NR^cSO₂R^a,

где R^a выбран из C₁-C₆ алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила;

R^b выбран из H, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила; и

R^c выбран из водорода и C₁-C₄ алкила; или

R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильную группу; и где каждый C₁-C₆ алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими, например одним, двумя или тремя, заместителями, независимо выбранными из следующих групп: C₁-C₄ алкил, C₃-C₆-циклоалкил, арил, гетероарил, арил-C₁-C₄ алкил-, гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₄ галогеналкил-, -OC₁-C₄ алкил, -OC₁-C₄ алкилфенил, -C₁-C₄ алкил-ОН, -C₁-C₄ алкил-О-C₁-C₄ алкил, -OC₁-C₄ галоалкил, галоген, -ОН, -NH₂, -C₁-C₄ алкил-NH₂, -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкил), -NH(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкилфенил), -N(C₁-C₄ алкила)(C₁-C₄ алкилгетероарил), -NH(C₁-C₄ алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для гетероарила), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ алкил, -CON(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкил), -CONH(C₁-C₄ алкил), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)(фенил), -C(O)C₁-C₄ алкил, -C(O)C₁-C₄ фенил, -C(O)C₁-C₄ галогеналкил, -OC(O)-C₁-C₄ алкил, -SO₂(C₁-C₄ алкил), -SO₂(арил), -SO₂(гетероарил), -SO₂(C₁-C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(арил), -SO₂NH(гетероарил), -SO₂(арил), -NHSO₂(C₁-C₄ алкил), -NHSO₂(фенил), -NHSO₂(арил), -NHSO₂(гетероарил) и -NHSO₂(C₁-C₄ галогеналкил).

[051] Термин «замещенный amino» относится к группе -NHR^d или -NR^dR^d, где каждый R^d независимо выбран из следующих групп: необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный

гетероциклоалкил, алкоксикарбонил, сульфинил и сульфонил, где замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил представляет собой, соответственно, алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, в котором один или несколько (например, до 5, в частности до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо

5 выбранным из следующих групп:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2 \text{ алкил})O$ - (например, метилendiокси-), $-SR^b$, гуанидин, гуанидин, в котором один или несколько атомов водорода замещены низшей алкильной группой, $-NR^bR^c$, галоген, циано, нитро, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$,
10 $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ и $-NR^cSO_2R^a$,

где R^a выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

R^b выбран из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; и

R^c выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_4 алкила;

20 где каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или несколькими, например одним, двумя или тремя, заместителями, независимо выбранными из следующих групп: C_1-C_4 -алкил, арил, гетероарил, арил- C_1-C_4 -алкил-, гетероарил- C_1-C_4 -алкил-, C_1-C_4 -галогеналкил-, $-OC_1-C_4$ -алкил, $-OC_1-C_4$ алкиленарил, $-OC_1-C_4$ алкиленгетероарил, $-C_1-C_4$ -алкил-OH, $-OC_1-C_4$ галоалкил,
25 галоген, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ алкил- NH_2 , $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})(C_1-C_4 \text{ алкиленарил})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})(C_1-C_4 \text{ алкиленгетероарил})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})(C_1-C_4 \text{ алкилгетероарил})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкилфенил})$, циано, нитро, оксо (в качестве заместителя гетероарила), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4 \text{ алкил}$, $-CON(C_1-C_4 \text{ алкил})$
30 $(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CONH(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NHC(O)(\text{арил})$, $-NHC(O)(\text{гетероарил})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})C(O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})C(O)(\text{арил})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})C(O)(\text{гетероарил})$, $-C(O)-C_1-C_4 \text{ алкил}$, $-C(O)-C_1-C_6 \text{ арила}$, $-C(O)\text{гетероарил}$, $-C(O)-C_1-C_4 \text{ галогеналкил}$, $-OC(O)-C_1-C_4 \text{ алкил}$, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-SO_2(\text{арил})$, $-SO_2$
35 (гетероарил) , $-SO_2(C_1-C_4 \text{ галогеналкил})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-SO_2NH(\text{арил})$, $-SO_2NH(\text{гетероарил})$, $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NHSO_2(\text{арил})$, $-NHSO_2(\text{гетероарил})$ и $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ галогеналкил})$.

[052] Термин «замещенный амина» также относится к группе $-NR^eR^f$, где R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 5- или 7-членный азотсодержащий неароматической гетероцикл, который необязательно содержит 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из атомов азота, кислорода и серы.

[053] Термин «аминокарбонил» включает группу формулы $-(C=O)$ (необязательно замещенный амина), где замещенный амина описан выше.

[054] Соединения, описанные в настоящем изобретении, включают, но без ограничения, их оптические изомеры, рацематы, а также их другие смеси. В этом случае отдельные энантиомеры или диастереомеры, т.е. оптически активные формы, могут

быть получены асимметрическим синтезом или разделением рацематов. Разделение рацематов может выполняться, например, обычными способами, такими как кристаллизация в присутствии расщепляющего агента или хроматография с использованием, например, колонки хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ХЖХВД). Термин «изомеры» относится к разным соединениям с одинаковой молекулярной формулой. Термин «стереоизомеры» относится к изомерам, которые отличаются только расположением атомов в пространстве. Термин «энантиомеры» относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальным отражением друг друга. Смесь пары энантиомеров в соотношении 1:1 представляет собой «рацемическую смесь». Символ «(±)» может использоваться для обозначения рацемической смеси, когда это уместно. Термин «диастереоизомеры» относится к стереоизомерам, которые содержат по меньшей мере два асимметрических атома и не являются зеркальным изображением друг друга. Абсолютная стереохимия определяется в соответствии с R-S системой Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия каждого хирального углерода может быть определена как *R* или *S*. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскости поляризованного света (право- или левовращающие) при длине волны D линии натрия.

[055] Когда соединения, описанные в настоящем изобретении, существуют в различных таутомерных формах, термин «соединение» включает в себя все таутомерные формы соединения. Такие соединения также включают кристаллические формы, в том числе полиморфы и клатраты. Аналогично, термин «соль» включает все таутомерные и кристаллические формы соединения. Термин «таутомеры» относится к структурно различающимся изомерам, которые подвергаются взаимопревращению в процессе таутомеризации. Таутомеризация является формой изомеризации и включает прототропную таутомеризацию или таутомеризацию протонного сдвига, которая считается частью химии кислот-оснований. Прототропная таутомеризация или таутомеризация сдвига протонов обусловлена миграцией протона, которая сопровождается изменением положения связи, зачастую взаимного расположения одинарной и соседней двойной связей. Когда возможна таутомеризация (например, в растворе), может достигаться состояние химического равновесия таутомеров. Примером таутомеризации является кето-енольная таутомеризация. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимопревращение пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является кето-фенольная таутомеризация. Конкретным примером кето-фенольной таутомеризации является взаимопревращение пиридин-4-ола и пиридин-4(1H)-она.

[056] Фармацевтически приемлемые формы соединений по настоящему изобретению включают их фармацевтически приемлемые соли и смеси. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретения представлены в форме фармацевтически приемлемых солей.

[057] Термин «фармацевтически приемлемые соли» включает, но без ограничения, соли с неорганическими кислотами, такие как гидрохлорат, фосфат, дифосфат, гидробромат, сульфат, нитрат, сульфинат и т.п. соли; а также соли с органическими кислотами, такие как малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, ацетат, лактат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат, галогеналканоат, такой как трифторацетат, и алканоат, такой как ацетат, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равно 0-4, и подобные соли. Аналогично, фармацевтически

приемлемые катионы включают, но без ограничения, катионы натрия, калия, кальция, алюминия, лития и аммония. Кроме того, если соединения по настоящему изобретения получены в форме кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислотной соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена растворением свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой в соответствии с обычными методиками получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалистам в данной области техники будет понятны различные методики синтеза, которые могут использоваться для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

[058] Термин «введение», используемый в настоящем описании в сочетании с диагностическим агентом, таким как, например, соединение по настоящему изобретению, меченное излучателем позитронов, означает введение диагностического агента непосредственно в ткань-мишень или системно пациенту, при котором диагностический агент используется для получения изображения ткани или патологии, связанной с тканью, на которую он нацелен. «Введение» композиции может достигаться инъекцией, инфузией или с помощью любого из этих методов в сочетании с другими известными методами.

[059] Термин «Кюри» (Ки) относится к единице измерения радиоактивности. Один Ки относится к такому количеству любого радиоактивного материала, которое будет распадаться со скоростью $3,7 \times 10^{10}$ распадов в секунду. Термин «мКи» (мКи) означает 10^{-3} Кюри. Следует иметь в виду, что в Международной системе (СИ) единица измерения радиоактивности Беккерель равна одному распаду в секунду. Таким образом, один Беккерель = $2,7 \times 10^{-11}$ Кюри.

[060] Термин «диагностическая визуализация» («диагностическая интроскопия»), когда используется в настоящем описании, относится к использованию электромагнитного излучения для получения изображения внутренних структур организма человека или животного с целью диагностики.

[061] Термин «эффективное количество» соединения, когда используется в настоящем изобретении, относится к предопределенному количеству, рассчитанному для достижения желаемого эффекта, такому как количество, достаточное для получения желаемого изображения целевого органа пациента. В некоторых случаях целевым органом является головной мозг.

[062] Термин «белок гентингтин» или «НТТ белок», когда используется в настоящем описании, относится к белку, кодируемому геном гентингтина человека (НТТ ген), расположенным на коротком (p) плече хромосомы 4 в положении 16.3. Точнее, ген IT15, кодирующий НТТ белок, расположен в локусе от базовой пары 3,076,407 до базовой пары 3,245,686 на хромосоме 4.

[063] Термин «агрегат НТТ белка», когда используется в настоящем описании, относится к нерастворимому волокнистому амилоиду, содержащему молекулы неправильно сложенного НТТ белка.

[064] Термин «мутантный белок гентингтин» или «mНТТ белок» относится к вариантам НТТ белка с увеличенным числом полиглутаминовых повторов (полиглутамин-растянутым версиям НТТ белка), полученным за счет экспансии CAG-повторов в гене, кодирующем белок гентингтин. Эта мутантная форма НТТ белка склонна к неправильному скручиванию и образованию агрегатов.

[065] Термин «β-амилоидный агрегат», когда используется в настоящем описании, относится к нерастворимому волокнистому амилоиду, содержащему неправильно скрученные бета-амилоидные белковые молекулы.

[066] Термин «радиофармацевтическое средство», когда используется в настоящем описании, относится к соединению по настоящему изобретению, меченному одним или несколькими позитронно-активными изотопами или радионуклидами. Позитронно-активно-меченое соединение необходимо обогащать поддающимся обнаружению изотопом только до такой степени, которая позволяет его обнаруживать методом, подходящим для конкретного применения.

[067] Термин «патологический процесс», когда используется в настоящем описании, относится к искаженному эндогенному биологическому процессу, который может ассоциироваться с аномальным продуцированием и/или функционированием белков, пептидов, РНК и других веществ, связанных с таким биологическим процессом.

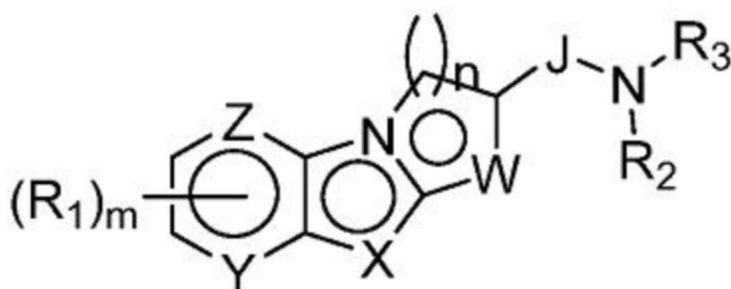
[068] Термин «ПЭТ-изображение» («получение ПЭТ-изображения»), когда используется в настоящем описании, относится к применению позитронно-активно-меченого соединения для получения изображений внутренних структур организма человека или животного.

[069] Термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно радиофармацевтическое средство по настоящему изобретению, в результате чего композиция является восприимчивой к исследованию млекопитающего (например, но без ограничения, человека) для получения определенного эффективного результата. Специалисты в данной области техники поймут и оценят методы, подходящие для определения, обладает ли композиция желаемого эффективностью для получения результата, исходя из потребности специалиста.

[070] Термин «позитронно-активный радионуклид», когда используется в настоящем описании, относится к радиоактивному изотопу, проявляющему особый тип радиоактивного распада, называемого β⁺ распадом, при котором протон внутри радионуклидного ядра превращается в нейтрон, высвобождая позитрон и электронный нейтрино (ν_e). Некоторые примеры позитронно-активных радионуклидов включают ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C, ¹⁸F, ⁷⁶Br и ¹²⁴I. Периоды полураспада этих радионуклидов составляют примерно 2, 10, 20, 110 минут, 16 часов и 4,2 дня соответственно.

[071] Термин «томография», когда используется в настоящем описании, относится к способу получения изображения сечениями. Изображения могут рассматриваться по отдельности, как серии двумерных тонких срезов или вместе в виде генерируемого компьютером трехмерного изображения.

[072] Изобретение относится к радиофармацевтическому средству, включающему соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, где
 m равно 0, 1 или 2;
 n равно 1 или 2;

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

X представляет собой S или N ;

Y представляет собой CH или N ;

Z представляет собой CH или N ;

W представляет собой N или S ;

каждый R_1 независимо выбран из галогена, низшего алкокси, гидроксильной группы, арила, гетероарила, циклоалкокси или низшего алкила, где каждый низший алкокси, циклоалкокси, низший алкил, арил или гетероарил является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из низшего алкокси, алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или гетероарила, необязательно замещенного одним - тремя низшими алкокси;

R_2 представляет собой водород или низший алкил; и

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

R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена или $-C(O)-NR_4R_5$;

t равно 0, 1 или 2;

каждый R_4 независимо выбран из водорода или низшего алкила;

каждый R_5 независимо выбран из водорода или низшего алкила; или

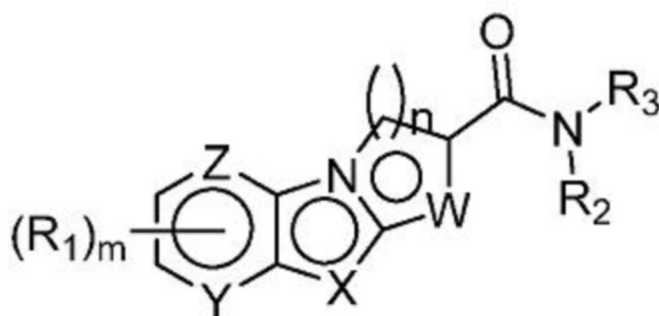
R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена или $-C(O)-NR_6R_7$;

каждый R_6 независимо представляет собой водород или низший алкил; и

каждый R_7 независимо представляет собой водород или низший алкил;

где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль мечено(а) одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[073] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к радиофармацевтическому средству, включающему соединение формулы I(a):



Формула I(a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

m равно 0, 1 или 2;

n равно 1 или 2;

X представляет собой S или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH или N;

W представляет собой N или S;

каждый R_1 независимо выбран из галогена, низшего алкокси, гидроксильной группы, арила, гетероарила, циклоалкокси или низшего алкила, где каждый низший алкокси, циклоалкокси, низший алкил, арил или гетероарил является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из низшего алкокси, алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или гетероарила, необязательно замещенного одним - тремя низшими алкокси;

R_2 представляет собой водород или низший алкил; и

R_3 представляет собой алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, гетероарил или гетероаралкил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси или галогеном, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, гетероарила, $-(CH_2)_tNR_4R_5$, оксо, циано или $-C(O)-NR_4R_5$, или

R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена или $-C(O)-NR_4R_5$;

t равно 0, 1 или 2;

каждый R_4 независимо выбран из водорода или низшего алкила;

каждый R_5 независимо выбран из водорода или низшего алкила; или

R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена или $-C(O)-NR_6R_7$;

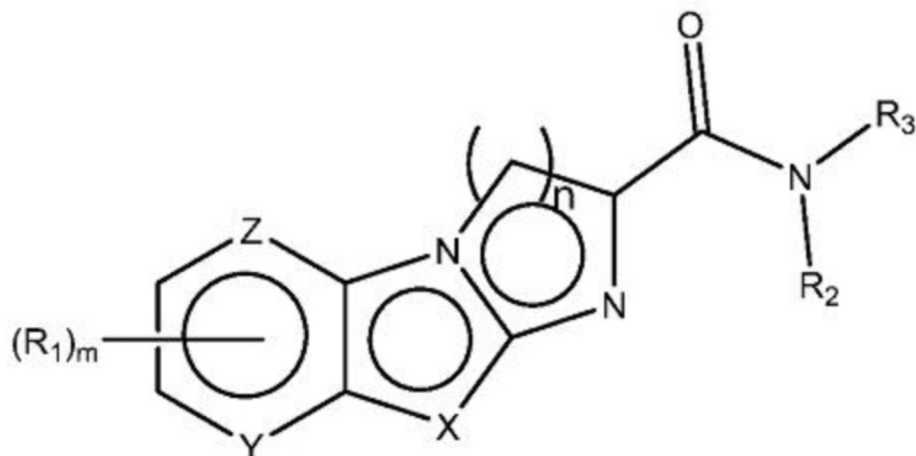
каждый R_6 независимо представляет собой водород или низший алкил; и

каждый R_7 независимо представляет собой водород или низший алкил;

где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль мечено(a)

одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[074] Изобретение относится к радиофармацевтическому средству, включающему соединение формулы I(b):



Формула I(b)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

m равно 0, 1 или 2;

n равно 1 или 2;

X представляет собой S или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH или N;

каждый R_1 независимо выбран из низшего алкокси, гидроксильной группы и низшего алкила;

R_2 выбран из водорода и низшего алкила; и

R_3 выбран из арила, аралкила, гетероциклоалкила, гетероарила и гетероаралкила, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена и $-C(O)-NR_4R_5$, или

R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена и $-C(O)-NR_4R_5$;

R_4 выбран из водорода и низшего алкила;

R_5 выбран из водорода и низшего алкила; или

R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена и $-C(O)-NR_6R_7$,

R_6 выбран из водорода и низшего алкила; и

R_7 выбран из водорода и низшего алкила;

где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль мечено(а) одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[075] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X представляет

собой S. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X представляет собой N.

[076] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y представляет собой N.

[077] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Z представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Z представляет собой N.

[078] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения W представляет собой S.

[079] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равно 0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равно 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равно 2.

[080] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения n равно 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения n равно 2.

[081] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t равно 0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t равно 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t равно 2.

[082] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из галогена, низшего алкокси, гидроксильной группы, арила, гетероарила или низшего алкила, где каждый низший алкокси, низший алкил, арил или гетероарил является необязательно замещенным одной - двумя группами, независимо выбранными из низшего алкокси, алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя низшими алкокси.

[083] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из низшего алкокси, арила, гетероарила или низшего алкила, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из низшего алкокси, алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или гетероарила, необязательно замещенного алкокси.

[084] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из галогена, низшего алкокси, гидроксильной группы или низшего алкила, где каждый низший алкокси или низший алкил является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из алкокси, алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или гетероарила, необязательно замещенного алкокси.

[085] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из гидроксильной группы, низшего алкокси или низшего алкила, где каждый низший алкокси или низший алкил является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из алкокси, алкенила, $-NR_4R_5$ или галогена.

[086] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из низшего алкокси, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из алкенила, галогена или гетероарила, необязательно замещенного алкокси.

[087] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из метокси или гидроксильной группы.

[088] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равно 1, и R_1 представляет собой метокси.

[089] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из брома, метокси, 2-фторэтокси, проп-2-ен-1-илокси, (диметиламино)метила, фенила, 5-метоксипиридин-3-ила, (5-метоксипиридин-2-ил) метокси или гидроксильной группы.

[090] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 представляет собой метил.

[091] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 представляет собой алкил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, гетероарил, гетероаралкил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси или галогеном, галогена, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, гетероарила, $-(CH_2)_tNR_4R_5$, циано или $-C(O)-NR_4R_5$.

[092] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 представляет собой гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероарил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси, галогеном, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, гетероарила, $-(CH_2)_tNR_4R_5$, циано или $-C(O)-NR_4R_5$.

[093] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси, галогена, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, гетероарила, $-(CH_2)_tNR_4R_5$, циано или $-C(O)-NR_4R_5$.

[094] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 представляет собой пиридин-3-ил, пиридин-3-илметил, 1-бензофуран-5-ил, 1*H*-пиразол-4-ил или 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила, галогена и $-C(O)-NR_4R_5$.

[095] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 представляет собой пиридин-3-ил, пиридин-3-илметил, 1-бензофуран-5-ил, 1*H*-пиразол-4-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил, пиримидин-5-ил, этил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиазин-2-ил, 2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил или фенил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, гетероарила, $-(CH_2)_tNR_4R_5$, циано или $-C(O)-NR_4R_5$.

[096] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 представляет собой пиридин-3-ил, 5-метоксипиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 6-фторпиридин-3-ил, 6-метилпиридин-3-ил, 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил, пиридин-3-илметил, 1-бензофуран-5-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил или 1-метил-1*H*-пиразол-

4-ил.

[097] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₃ представляет собой пиридин-3-ил, 5-метоксипиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 6-фторпиридин-3-ил, 6-метилпиридин-3-ил, 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил, пиридин-3-илметил, 1-бензофуран-5-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 2-метилпиримидин-5-ил, 6-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил, 2-(диметиламино)этил, 2-метоксиэтил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил, 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 5,6-диметоксипиридин-3-ил, 3-цианопиридин-4-ил, 3-циано-2-метоксипиридин-4-ил, 5-метоксипиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиразин-2-ил, 3-пиридирил-1-оксид, 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил, 3-[(метиламино)метил]фенил, 5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил, 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил, (пиридин-3-ил)метил, 2,6-диметоксипиридин-3-ил, 6-фтор-5-метоксипиридин-3-ил, 5-(2-фторэтокси)пиридин-3-ил, 6-(2-фторэтокси)пиридин-3-ил, 1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил или 2-метоксипиримидин-5-ил.

[098] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₃ представляет собой пиридин-3-ил, 5-метоксипиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 6-фторпиридин-3-ил, 6-метилпиридин-3-ил, 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил, пиридин-3-илметил, 1-бензофуран-5-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 2-метилпиримидин-5-ил, 6-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил, 2-(диметиламино)этил, 2-метоксиэтил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил, 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 5,6-диметоксипиридин-3-ил, 3-цианопиридин-4-ил, 3-циано-2-метоксипиридин-4-ил, 5-метоксипиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиразин-2-ил, 3-пиридирил-1-оксид, 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил, 3-[(метиламино)метил]фенил, 5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил или 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил.

[099] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ и R₃ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, которое представляет собой 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил, индолин-1-ил, 4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-5(1*H*)-ил или 4,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, низшего алкокси, низшего алкила и галогена.

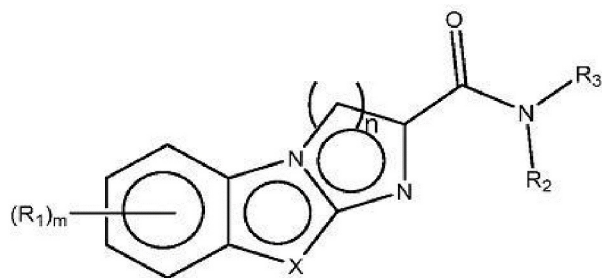
[0100] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₄ независимо выбран из водорода или C₁₋₃ алкила. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₄ независимо выбран из водорода или метила.

[0101] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₅ независимо выбран из водорода или C₁₋₃ алкила. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₅ независимо выбран из водорода или метила.

[102] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₆ независимо выбран из водорода или C₁₋₃ алкила. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₆ независимо выбран из водорода или метила.

[0103] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₇ независимо выбран из водорода или C₁₋₃ алкила. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R₇ независимо выбран из водорода или метила.

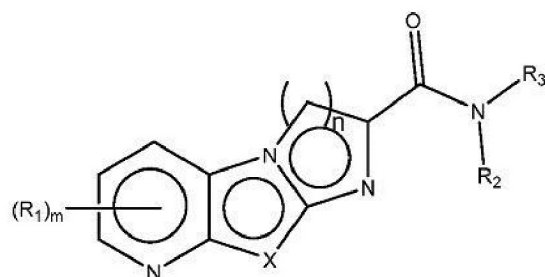
[0104] Изобретение также относится к радиофармацевтическому средству, включающему соединение формулы II(a):



Формула II(a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 , m , n и X принимают значения, определенные для соединений формулы I, и где соединение формулы II(a) или его фармацевтически приемлемая соль мечено(a) одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[105] Изобретение также относится к радиофармацевтическому средству, включающему соединение формулы II(b):



Формула II(b)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 , m , n и X принимают значения, определенные для соединений формулы I, и где соединение формулы II(b) или его фармацевтически приемлемая соль мечено(a) одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[0106] Изобретение также относится к радиофармацевтическому средству, включающему соединение, выбранное из следующих соединений:

10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-3-илметил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-метил-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-бензофуран-5-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-гидрокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10-гидрокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-4-{1*H*,2*H*,3*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-карбонил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

10-метокси-*N*-(6-метилпиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-4-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен; и

10-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид,

или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль мечено(а) одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[0107] Изобретение также относится к радиофармацевтическому средству, включающему в себя соединение, выбранное из следующих соединений:

10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-3-илметил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-метил-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-бензофуран-5-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-гидрокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-

гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5 10-гидрокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10 10-метокси-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

15 10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло
20 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;
10-метокси-4-{1*H*,2*H*,3*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-карбонил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

10-метокси-*N*-(6-метилпиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

25 10-метокси-4-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

10-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

30 10-метокси-*N*-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-[6-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

35 10-метокси-*N*-(пиримидин-5-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-[2-(диметиламино)этил]-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

40 10-метокси-*N*-(2-метоксиэтил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-[5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло
45 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-цианопиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-11-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен;

4-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-цианопиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-циано-2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-

пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиразин-2-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

5 3-{10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат;

10-(2-фторэтокси)-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

10 *N*-({10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}метил)пиридин-3-амин;

10-[5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

15 *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

11-бром-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

20 *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

25 10-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(2-метилпиримидин-5-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,6,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

30 11-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

11-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

35 10-метокси-*N*-{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

10-[диметиламино)метил]-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

40 *N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-10-фенил-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N,5-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

45 *N*,4-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид и

N-[6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид; или

его фармацевтически приемлемую соль, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль мечено(а) одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[0108] Изобретение также относится к радиофармацевтическому средству, включающему в себя соединение, выбранное из следующих соединений:

10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-3-илметил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-метил-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-бензофуран-5-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-гидрокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10-гидрокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-4-{1*H*,2*H*,3*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-карбонил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

10-метокси-*N*-(6-метилпиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-4-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-7-тия-2,5-

диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

10-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

5 10-метокси-*N*-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-[6-(1-*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-10-метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10 10-метокси-*N*-(пиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-[2-(диметиламино)этил]-10-метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

15 10-метокси-*N*-(2-метоксиэтил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

20 10-метокси-*N*-[5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

25 5-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

30 *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

35 *N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-цианопиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

40 *N*-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

45 5-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-11-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен;

4-метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5 N-[6-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10 N-(3-цианопиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10 N-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

15 N-(3-циано-2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

15 5-метокси-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10-метокси-N-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

20 N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-N-(пиридин-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

25 10-метокси-N-(пиразин-2-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

3-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат;

30 10-(2-фторэтокс)-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-({10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}метил)пиридин-3-амин;

35 10-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

40 11-бром-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

45 10-метокси-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-N-(2-метилпиримидин-5-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1

(8),3,6,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло

[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

11-метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

11-метокси-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-N-{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло

[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

10-[(диметиламино)метил]-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-10-фенил-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N,5-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N,4-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(2-метилпиридин-5-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-[6-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-[2-(диметиламино)этил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(2-метоксиэтил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-{[3,3'-бипиридин]-6-ил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-N-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло
[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-N-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-
гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-цианопиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2
(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-N-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2
(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-
2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

11-{1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиразол-5-карбонил}-1,8,10-триазатрицикло
[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен;

N-[6-(1Н-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2
(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло
[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-циано-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло
[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10-метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(пиридин-4-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-
карбоксамид;

N-(пиразин-2-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-
карбоксамид;

3-{7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-
1-ий-1-олат;

5-метокси-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло
[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тия-2,7-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-
пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-тия-2,7-диазатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(2-метилпиримидин-5-ил)-5-тия-2,7-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,6,9,11-
пентаен-4-карбоксамид;

5-метокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло
[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

5-метокси-N-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло
[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-

карбоксамид;

N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

5 N-[(пиридин-3-ил)метил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-метил-N-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

10 N-(1-бензофуран-5-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

15 N-(6-фторпиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

20 4-{1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбонил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен;

4-{1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиразол-5-карбонил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

25 5-метокси-N-[6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

30 N-(6-фтор-5-метоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(2-фторэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

35 N-[5-(2-фторэтокси)пиридин-3-ил]-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

40 N-(6-фтор-5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(2-фторэтокси)пиридин-3-ил]-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

45 N-[5-(2-фторэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(2-метоксипиримидин-5-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид; и

10-метокси-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль мечены одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[0109] Изобретение также относится к соединениям формулы I или их фармацевтически приемлемой соли, которые не мечены одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

[0110] Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль мечены одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами. Подходящие позитронно-активные радионуклиды, которые могут вводиться в соединения по

настоящему изобретению, включают, но без ограничения, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁵²Fe, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga, ⁷⁴As, ⁸²Rb, ⁸⁹Zr, ¹²²I и ¹²⁴I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или несколько позитронно-активных радионуклидов выбраны из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁷⁶Br и ¹²⁴I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или несколько позитронно-активных радионуклидов выбраны из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O и ¹⁸F.

[0111] Неметаллические радионуклиды могут быть ковалентно связанными с соединениями по настоящему изобретению посредством реакции, хорошо известной в данной области техники. Когда радионуклид представляет собой металлический излучатель позитронов, следует иметь в виду, что для мечения может потребоваться хелатообразующее вещество. Такие хелатообразующие вещества хорошо известны в данной области техники.

[0112] Радиофармацевтическое средство для ПЭТ может быть помечено излучателем позитронов ¹¹C или ¹⁸F. Способы введения ¹¹C могут включать в себя, но без ограничения, алкилирование с помощью [¹¹C]йодметана или [¹¹C]метил трифлата, например как описано в приведенных ниже примерах. Период полураспада углерода-11 составляет примерно 20 минут, таким образом, ¹¹C должен быть получен непосредственно в циклотроне, и обычно его получают в форме диоксида [¹¹C]. Диоксид углерода [¹¹C] подвергается превращению в химические соединения, подходящие для радиохимического синтеза (обычно [¹¹C]йодметан или т.п.); и проводится синтез радиофармацевтического средства с использованием продукта непосредственно *in situ* в исследовании ПЭТ изображения после определения соответствующей радиохимической чистоты и специфической активности. Типичные способы введения ¹⁸F могут включать, но без ограничения, замещение галогенида, тозилата или другой уходящей группы [¹⁸F]фторидом тетрабутиламмония или комплексом [¹⁸F]фторид калия/криптофикс-[2.2.2]. Период полураспада фтора-18 составляет примерно 110 минут, таким образом синтез [¹⁸F]радиофармацевтических средств не должен обязательно осуществляться непосредственно ни в циклотроне, ни ближе к центру исследования ПЭТ-изображений. Общие методы введения этих излучателей позитронов описаны в литературе (Miller *et al.*, *Angewandte Chemie International Edition*, 47 (2008), 8998-9033). Соответственно,

немеченные аналоги соединений по настоящему изобретению могут синтезироваться как описано в примерах синтеза ниже и помечаться позитронно-активными радионуклидами в соответствии с примерами ниже и/или способами, известными в данной области техники.

5 [0113] Изобретение относится к способам получения диагностических изображений пациента, включающим введение эффективного количества радиофармацевтического средства по настоящему изобретению и получение изображения по меньшей мере части организма пациента.

10 [0114] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение изображения по меньшей мере части организма указанного пациента включает получение изображения для выявления наличия или отсутствия мономеров или агрегатов белка гентингтина в организме указанного пациента; и выявление наличия или отсутствия патологического процесса.

15 [0115] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение изображения по меньшей мере части организма указанного пациента включает получение изображения для выявления наличия или отсутствия мутантного белка хантингтина (mНТТ белка) или его агрегатов в организме указанного пациента; и выявление наличия или отсутствия патологического процесса.

20 [0116] Настоящее изобретение также относится к способам получения диагностических изображений в биологическом образце, включающим контактирование биологического образца с эффективным количеством радиофармацевтического средства по настоящему изобретению и получение изображения меченого излучателем позитронов соединения, связанного с биологическим образцом. В этом способе как контактирование, так и получение изображения может проводиться *in vitro* в качестве альтернативы

25 контактированию *in vivo* и получению изображения *in vivo*.

[0117] Изобретение также относится к способам диагностики с использованием радиофармацевтических средств для контроля развития заболевания у пациента с помощью количественного определения изменения уровней содержания целевых агрегатов в организме пациента.

30 [0118] Изобретение относится к способам выявления наличия или отсутствия нейродегенеративного патологического процесса, связанного с белком хантингином (НТТ белком) в организме пациента, включающим введение эффективного количества меченого излучателем позитронов соединения по настоящему изобретению; получение изображения для выявления наличия или отсутствия агрегатов белка НТТ в организме

35 пациента; и выявление наличия или отсутствия патологического процесса.

[0119] Изобретение также относится к способам выявления наличия или отсутствия нейродегенеративного патологического процесса, связанного с мутантным белком хантингином (mНТТ белком) в организме пациента, включающим введение эффективного количества меченого излучателем позитронов соединения по настоящему

40 изобретению; получение изображения для выявления наличия или отсутствия белка mНТТ или его агрегатов в организме пациента; и выявление наличия или отсутствия патологического процесса.

[0120] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения мономеры или агрегаты НТТ белка присутствуют в головном мозге, печени, сердце или мышце

45 указанного пациента. В некоторых вариантах осуществления мономеры или агрегаты НТТ белка присутствуют в головном мозге указанного пациента. В некоторых вариантах осуществления мономеры или агрегаты НТТ белка присутствуют в базальных ганглиях, коре, гиппокампе или стволе головного мозга пациента.

[0121] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения mНТТ белок или его агрегаты присутствуют в головном мозге, печени, сердце или мышцах указанного пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения mНТТ белок или его агрегаты присутствуют в головном мозге указанного пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения mНТТ белок или его агрегаты присутствуют в базальных ганглиях, коре, гиппокампе или стволе головного мозга человека.

[0122] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения патологический процесс представляет собой нейродегенеративное заболевание. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, амиотрофического латерального склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни или спиноцеребеллярной атаксии.

[0123] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения патологический процесс представляет собой болезнь Хантингтона (HD).

[0124] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эффективное количество радиофармацевтического средства включает от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мКи. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество радиофармацевтического средства включает от примерно 10 мКи.

[0125] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение изображения включает получение изображения позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ-изображения), получение ПЭТ-изображения с одновременным получением изображения компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), получение ПЭТ-изображения с одновременным получением изображения магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления получение изображения включает в себя получение ПЭТ-изображения.

[0126] Изобретение также относится к способам выявления наличия или отсутствия у пациента нейродегенеративного патологического процесса, связанного с β -амилоидным белком, включающим введение эффективного количества меченого излучателем позитронов соединения по настоящему изобретению; получение изображения для выявления наличия или отсутствия агрегатов бета-амилоидного белка у пациента; и выявление наличия или отсутствия патологического процесса. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения мономеры или агрегаты β -амилоидного белка присутствуют в головном мозге, печени, сердце или мышцах указанного пациента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агрегаты β -амилоидного белка присутствуют в базальных ганглиях, коре, гиппокампе или стволе головного мозга пациента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения патологический процесс представляет собой болезнь Альцгеймера (AD). В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество радиофармацевтического средства включает от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мКи. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество радиофармацевтического средства включает от примерно 10 мКи. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение изображения включает получения изображения позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ-изображения), получение ПЭТ-изображения с одновременным получением изображения компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), получение ПЭТ-изображения с одновременным получением изображения магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления получение изображения включает получение ПЭТ-изображения.

[0127] Изобретение относится к соединениям, обладающим кинетикой связывания агрегатов НТТ белка или агрегатов β -амилоидного белка, подходящей для их функционирования в качестве эффективных радиофармацевтических средств для НТТ белка, его агрегатов или агрегатов бета-амилоидного белка. Требованиями, предъявляемыми к соединениям по изобретению для их функционирования в качестве эффективных радиофармацевтических средств для агрегатов НТТ белка, являются: 1) высокое сродство к агрегатам НТТ белка; 2) низкое сродство к близлежащим структурам; 3) кинетические свойства медленной диссоциации из агрегатов НТТ белка, которые обычно могут быть выражены в виде константы скорости диссоциации k_{diss} , которая определяется в соответствии с представленным ниже уравнением, где А и В относятся к агрегатам НТТ белка или агрегатам mНТТ белка и радиофармацевтическому средству, и k_{assn} - константа скорости ассоциации.

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

[0128] Изобретение относится к соединениям, обладающим кинетикой связывания агрегатов mНТТ белка или агрегатов β -амилоидного белка, подходящей для их функционирования в качестве эффективных радиофармацевтических средств для агрегатов mНТТ белка или агрегатов β -амилоидного белка. Требованиями, предъявляемыми к соединениям по изобретению для их функционирования в качестве эффективных радиофармацевтических средств для агрегатов mНТТ белка, являются: 1) высокое сродство к агрегатам mНТТ белка; 2) низкое сродство к близлежащим структурам; 3) кинетические свойства медленной диссоциации из агрегатов mНТТ белка, которые обычно могут быть выражены в виде константы скорости диссоциации k_{diss} , которая определяется в соответствии с представленным ниже уравнением, где А и В относятся к агрегатам mНТТ белка и радиофармацевтическому средству, и k_{assn} - константа скорости ассоциации.

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

[0129] Часть мозга, которая в наибольшей степени страдает от НД и, таким образом, с наибольшей вероятностью содержит аномалии НТТ белка (т.е. mНТТ белок), представляет собой группу нервных клеток у основания мозга, известную под общим названием базальные ганглии. Базальные ганглии организуют управляемое мышцами движения тела или «моторное движение». Основными компонентами базальных ганглиев являются хвостатое ядро и путамен (вместе известные как стриатум) и бледный шар (внешние и внутренние области). Черная субстанция и гипоталамическое ядро зачастую также включаются в состав базальных ганглиев.

[0130] Термин «базальные ганглии» относится к группе подкорковых ядер, отвечающих в первую очередь за контроль двигательной активности, а также другие роли, такие как обучение двигательной активности, исполнительные функции (способность к целенаправленной деятельности) и поведение и эмоции. Нарушение сети базальных ганглиев лежит в основе ряда нарушений двигательной функции. Для нормальной функции базальных ганглиев необходима тонкая настройка возбудимости нейронов внутри каждого ядра для определения точной степени способствования движению или торможения в любой заданный момент. Это опосредуется комплексной организацией стриатума, где возбудимость срединных шипиковых нейронов контролируется посредством нескольких пред- и постсинаптических механизмов, а также активностью промежуточных нейронов и защищается несколькими повторяющимися или внутренними цепями базальных ганглиев. Цепь двигательной функции базальных ганглиев имеет две точки входа, стриатум и субталамическое ядро

и выход, бледный шар парс интерна, который соединяется с корой головного мозга через двигательный таламус.

[0131] Изобретение также относится к способам получения изображения части мозга пациента, включающим введение пациенту меченого излучателем позитронов соединения по настоящему изобретению, например в сосудистую систему пациента, из которой оно проходит через гематоэнцефалический барьер, и последующее получение изображения по меньшей мере части головного мозга пациента, в которую доставляется указанное соединение.

[0132] Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество меченого излучателем позитронов соединения по настоящему изобретению или его соли вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми адъювантами, наполнителями или разбавителями.

[0133] Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество меченого излучателем позитронов соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми адъювантами, наполнителями или разбавителями.

[0134] Радиофармацевтическое средство или его фармацевтическая композиция может вводиться пациенту, нуждающемуся в лечении, любым подходящим способом введения. Способы введения могут включать в себя, например, парентеральное введение (в том числе подкожное, внутримышечное, внутривенное, с помощью, например, капельного патча). Кроме того, подходящие способы введения включают (но без ограничения) пероральный, ректальный, назальный, местный (в том числе трансбуккальный и подъязычный) способы введения, инфузию, вагинальный, внутрикожный, внутрибрюшинный, интракраниальный, интратекальный и эпидуральный способ введения или введение пероральной или назальной ингаляцией с помощью, например, распылителя или ингалятора, а также введение с помощью имплантата.

[0135] Радиофармацевтическое средства или его фармацевтическая композиция может также вводиться с помощью микросфер, липосом, других систем замедленной доставки микрочастиц или препаратов с длительным высвобождением действующего вещества, введенных в некоторые ткани, включая кровь. Подходящие примеры носителей длительного высвобождения действующего вещества включают полупроницаемые полимерные матрицы в виде общих изделий, например суппозиториев или микрокапсул. Примеры методик и протоколов, упомянутых выше, и других способов и протоколов, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением, можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Gennaro, A. R., Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (Dec. 15, 2000) ISBN 0-912734-04-3; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N.C. *et al.* 7th Edition ISBN 0-683305-72-7, полное содержание которых включено в настоящее описание в виде ссылки.

[0136] Настоящее изобретение относится также к применению меченого излучателем позитронов соединения по настоящему изобретению для производства радиофармацевтического средства для применения в способе диагностики пациента.

[0137] Настоящее изобретение относится также способам получения диагностических изображений, включающим позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). ПЭТ включает введение пациенту индикаторов позитронно-активных радионуклидов. По истечении периода времени, достаточного для связывания с интересующей мишенью, пациент помещается в сканирующее устройство, содержащее кольцо сцинтилляционных детекторов. Излученный позитрон проходит небольшое расстояние (изотопно-

зависимое) через ткань пациента, пока не провзаимодействует с электроном. Взаимодействие аннигилирует как электрон, так и позитрон, продуцируя пару фотонов, движущихся примерно в противоположных направлениях. Они обнаруживаются при достижении или сцинтиллятора в сканирующем устройстве. Непарные фотоны

5 игнорируются.

[0138] Настоящее изобретение относится также к способам получения диагностических изображений, включающих получение ПЭТ-изображения с одновременным получением изображения компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) или с одновременным получением изображения магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ). В компьютерной

10 томографии для показа структуры мозга используются рентгеновские лучи, в то время как в магнитно-резонансной томографии используются магнитные поля и радиоволны.

[0139] Другие применения раскрытых радиофармацевтических средств станут понятными для специалистов в данной области техники, в частности, из настоящего описания.

15 [0140] Как будет понятно, стадии способов, описанных в настоящем изобретении, не должны выполняться любое определенное число раз или в какой-либо определенной последовательности. Дополнительные предметы, преимущества и новые отличительные признаки настоящего изобретения станут понятными для специалистов в данной области техники после изучения представленных далее примеров, которые предназначены

20 только для иллюстрации настоящего изобретения, но не для его ограничения.

ПРИМЕРЫ

Общие характеристики эксперимента

[0141] Коммерчески доступные реагенты и растворители (классификации «для ВЭЖХ») используют без дополнительной очистки. ¹H ЯМР спектры записывают на спектрометре

25 Bruker DRX 500 MHz, спектрометре Bruker AVANCE 500 MHz, спектрометре а Bruker AVANCE 300 MHz или спектрометре Bruker DPX 250 MHz в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги (δ) приводят в частях на миллион (м.д.). SCX хроматографию выполняют на Biotage Flash-Isolute SCX-2 с загрузкой образца в метаноле и элюированием метанолом, затем 5% раствором аммиака в метаноле.

30 [0142] Анализ ВЭЖХ-МС (MET R 1600) проводят в системах Hewlett Packard HPLC с использованием Phenomenex Gemini C₁₈ колонок с обращенной фазой (2 мкм, 2,0 X 100 мм), градиент 5-100% В (А=2 мМ бикарбонат аммония в воде, сбуферированный до pH 10, В=ацетонитрил) в течение 5,9 минут, объем впрыска 3 мкл, скорость истечения=

35 0,5 мл/мин. УФ спектры записывают при 215 нм с использованием детектора фотодиодной матрицы Waters. Масс-спектры получают в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 2 сканирования в секунду с использованием Waters ZQ. Данные интегрируют и записывают с использованием программного обеспечения OpenLynx.

40 [0143] Анализ ВЭЖХ-МС (METCR1673) проводят в системе Shimadzu LCMS-2010EV с использованием колонки с обращенной фазой Supelco Ascentis Express (2,7 мкм, 2,1 × 30 мм), градиент: 5-100% В (А=вода/0,1% муравьиной кислоты, В=ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,6 мин., объем впрыска 3 мкл, скорость потока=1,0 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора

45 фотодиодной матрицы SPD-M20A. Масс-спектры получают в диапазоне m/z от 100 до 1000 с частотой дискретизации 2 сканирования в секунду с использованием LCMS2010EV. Данные интегрируют и записывают с помощью Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

[0144] В качестве альтернативы, анализ ВЭЖХ-МС (METCR1416) проводят в системах

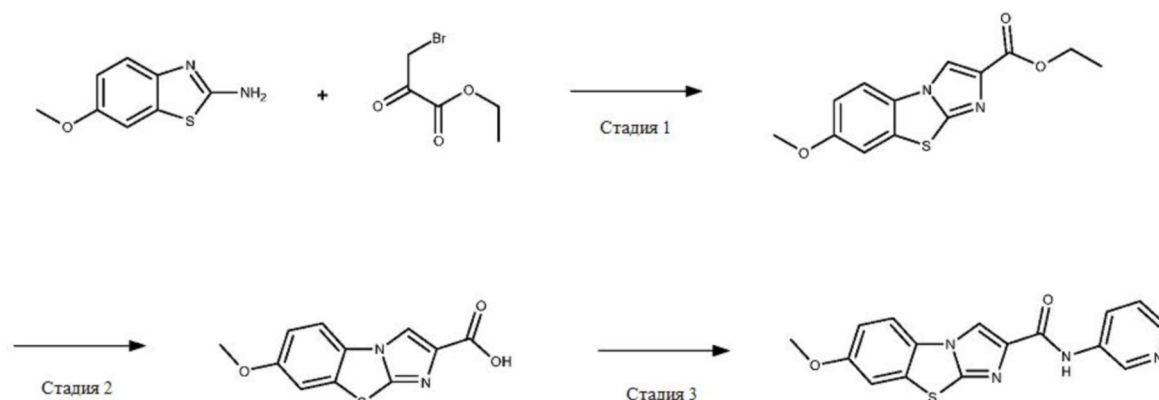
Shimadzu LCMS-Solutions с использованием колонок с обращенной фазой Water Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1 × 100 мм), градиент 5-100% В (А=вода/0,1% муравьиной кислоты, В=ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) в течение 7 минут, объем впрыска 3 мкл, скорость истечения=0,6 мл/мин. УФ-спектры записывают при 215 нм с использованием диодно-матричного детектора SPD-M20A. Масс-спектры получают в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 2 сканирования в секунду с помощью LCMS2010EV. Данные интегрируют и записывают с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

[0145] В качестве альтернативы, анализ ВЭЖХ-МС (МЕТ-uHPLC-AB-101) проводят в системе Waters Acquity UPLC, снабженной детекторами Waters PDA и ELS, с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C-18 (1,7 мкм, 2,1 мм × 100 мм, температура колонки 40°C, градиент 5-100% В (А=вода/0,1% муравьиной кислоты; В=ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) в течение 5,3 мин., а затем 100% В в течение 0,5 мин., скорость истечения=0,6 мл/мин.). УФ-спектры записывают при 215 нм с использованием диодно-матричного детектора Waters ACQUITY. Масс-спектры получают в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 5 сканирований в секунду с использованием Waters SQD. Данные интегрируют и вносят в протокол с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и Openlynx.

[0146] Все соединения примеров показывают ЖХ чистоту >95%, если не указано иное.

Способ 1

Схема способа 1



Стадия 1, способ 1: Этил-10-метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат

[0147] 6-Метокси-1,3-бензотиазол-2-амин (5 г, 27,74 ммоль) растворяют в диметоксиэтаноле (60 мл). Добавляют этил-3-бром-2-оксoproпаноат (3,5 мл, 27,74 ммоль) и кипятят полученную смесь с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на 48 часов. Смесь фильтруют, промывают твердый осадок на фильтре трет-бутилметилэфиром (2 × 10 мл) и затем сушат в вакууме. Твердое вещество суспендируют в воде и доводят значение pH смеси до 9 добавлением раствора гидроксида аммония. Смесь фильтруют, твердый осадок на фильтре промывают трет-бутилметилэфиром (100 мл) и сушат в вакууме с получением порошка желтовато-коричневого цвета (4,8 г). 1,45 г порошка очищают с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюирование с градиентом: 12-100% этилацетата в гептане), получая указанное в заголовке соединения (122 мг, выход 2%) в виде порошка желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,96 (с, 1H), 8,08

(д, J=8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,29 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,8 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 277.

Стадия 2, способ 1: 10-Метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновая кислота

[0148] Этил-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат (250 мг, 0,9 ммоль) суспендируют в диоксане (10 мл), добавляют 2 М раствор гидроксида натрия (0,45 мл, 0,91 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляют 2 М раствор гидроксида натрия (0,5 мл) и перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь подкисляют 1 М соляной кислотой (10 мл) и осадок собирают фильтрацией. Осадок растворяют в метаноле и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 85%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,59 (уш. с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H). Tr(METCR1673)=0,98 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 249.

Стадия 3, способ 1: 10-Метокси-N-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида

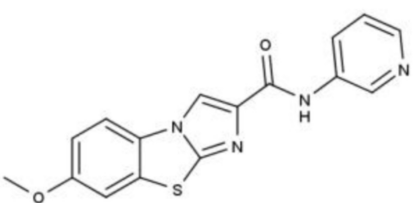
[0149] 10-Метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновую кислоту (190 мг, 0,77 ммоль), пиридин-3-амин (79 мг, 0,84 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[[4,5-b]пиридиний-3-оксид (320,1 мг, 0,84 ммоль) и этилдиизопропиламин (0,4 мл, 2,3 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 40 часов. Растворители удаляют в вакууме, остаток распределяют между водой (20 мл) и этилацетатом (100 мл), смесь фильтруют и осадок сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (136 мг, выход 55%) в виде твердого вещества белого цвета.

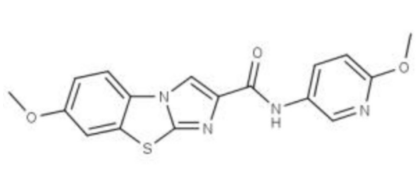
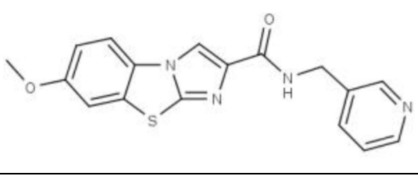
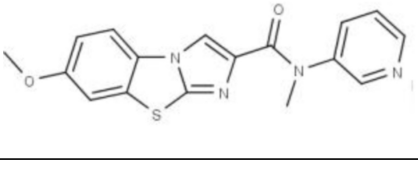
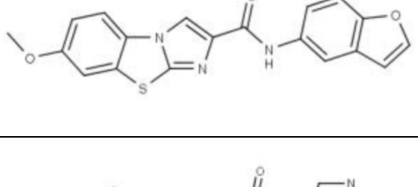
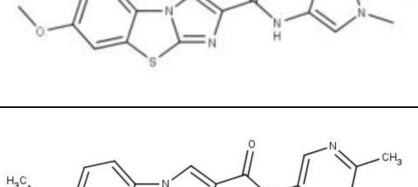
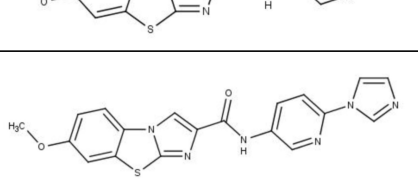
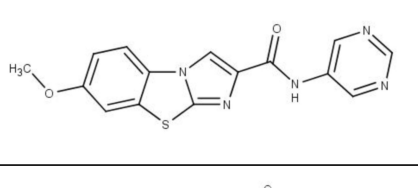
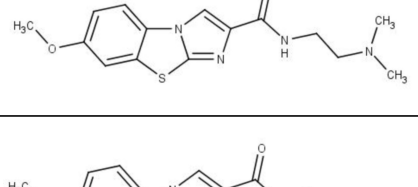
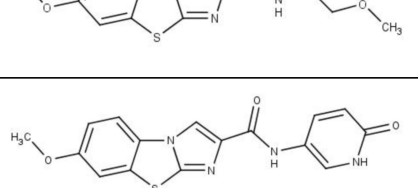
Пример 1, способ 1: 10-Метокси-N-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида

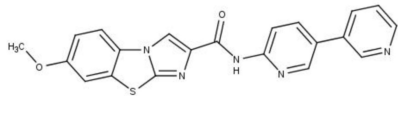
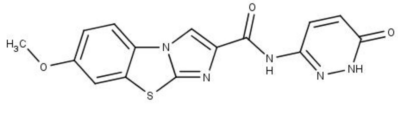
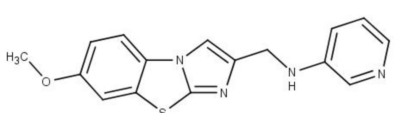
[0150] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,47 (с, 1H), 9,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,34-8,23 (м, 2H), 8,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,47-7,30 (м, 1H), 7,19 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,92 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 325.

[0151] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со способом 1, описанным выше, или аналогичными способами.

Таблица 1

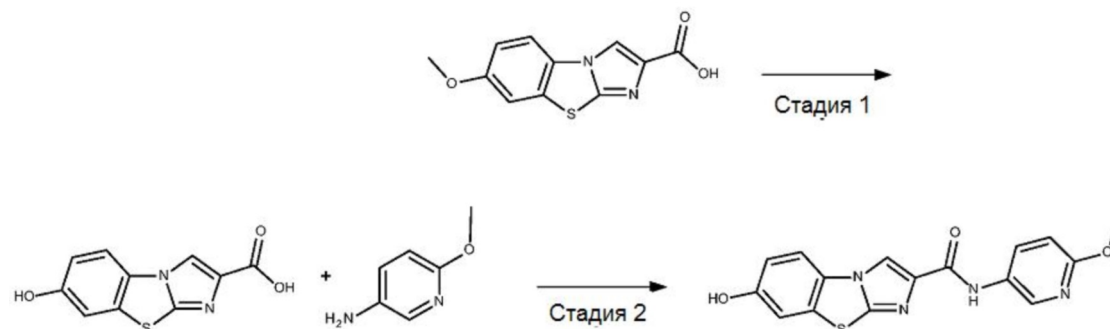
Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		324,36	10-Метокси-N-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло [6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,92 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 325

2		354,38	10-Метокси- <i>N</i> -(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3,08 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 355
3		338,38	10-Метокси- <i>N</i> -(пиридин-3-илметил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(METCR1416 Hi res 7 min)=2,78 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 339
4		338,38	10-Метокси- <i>N</i> -метил- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,95 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 339
5		363,39	<i>N</i> -(1-Бензофуран-5-ил)-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3,63 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 364
6		327,36	10-Метокси- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,47 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 328
7		339,37	10-Метокси- <i>N</i> -(2-метилпиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(METCR1600)=3,95 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 340
8		390,42	<i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -Имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,92 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 391
9		325,35	10-Метокси- <i>N</i> -(пиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,42 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 326
10		318,40	<i>N</i> -[2-(Диметиламино)этил]-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,41 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 319
11		305,35	10-Метокси- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,41 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 306
12		340,36	10-Метокси- <i>N</i> -(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(METCR1600)=3,52 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 341

13		401,44	10-Метокси- <i>N</i> -[5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.62 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 402
14		341,35	10-Метокси- <i>N</i> -(6-оксо-1,6-дигидро-пиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.21 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 342
15		310,38	<i>N</i> -((10-Метокси-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил)метил)пиридин-3-амин	

Способ 2

Схема способа 2



25 Стадия 1, способ 2: 10-Гидрокси-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,9,11-тетраен-4-карбоновая кислота

[0152] 10-Метокси-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,9,11-тетраен-4-карбоновую кислоту (638 мг, 2,57 ммоль, получена в соответствии со способом 1) суспендируют в дихлорметане (50 мл) и перемешивают в течение пяти минут. Добавляют 1 М трибромборан в дихлорметане (10 мл, 10,28 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 часов. Реакционную смесь гасят водой (100 мл) и концентрируют в вакууме. Растирание в ацетонитриле (5 мл) приводит к получению указанного в заголовке соединения (821 мг, выход 100%, 74% чистоты) в виде твердого вещества красного цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,97 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H). Tr(METCR1673)=0,77 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 235.

Стадия 2, способ 2: 10-Гидрокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,9,11-тетраен-4-карбоксамид

[0153] 10-Гидрокси-7-тиа-2,5-диаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,9,11-тетраен-4-карбоновую кислоту (400 мг, 1,71 ммоль), 6-метоксипиридин-3-амин (0,2 мл, 1,87 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (714 мг, 1,87 ммоль) и этилдиизопропиламин (0,9 мл, 5,12 ммоль) растворяют в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь добавляют в смесь воды (100 мл) и насыщенного раствора соли (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3 × 200 мл). Экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Перекристаллизация из

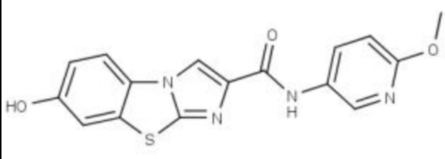
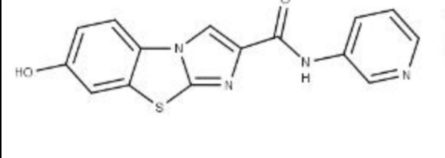
смеси ацетонитрил:вода (2:1, 50 мл) приводит к получению указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 10%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

Пример 1, способ 2: 10-гидрокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,9,11-тетраен-4-карбоксамид

[0154] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,22 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,61 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H). Тр (МЕТ-uHPLC-AB-101)=2,48 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 341, 94%.

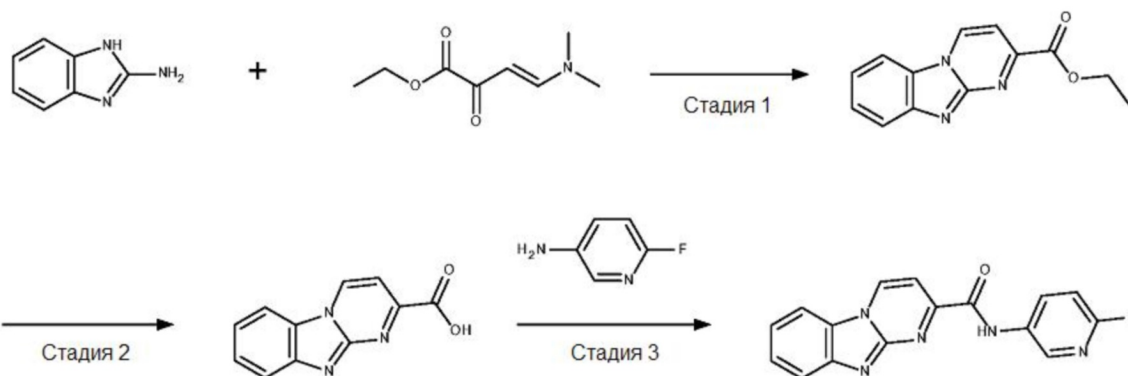
[0155] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со способом 2, описанным выше:

Таблица 2

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		340,36	10-Гидрокси- <i>N</i> -(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,48 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 341
2		310,33	10-Гидрокси- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)= 1,43 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 311

Способ 3

Схема способа 3



Стадия 1, способ 3: Этил-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат

[0156] 1*H*-Бензимидазол-2-амин (2 г, 15,02 ммоль) и этил-(3*E*)-4-(диметиламино)-2-оксобут-3-еноат (70%, 4 г, 16,36 ммоль, описан в US2011001121) суспендируют в уксусной кислоте (50 мл), реакционную смесь нагревают до 120°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и удаляют растворитель в вакууме. Остаток подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). К смеси добавляют этилацетат (150 мл) и двухфазную смесь фильтруют. Фазы разделяют и водный слой дополнительно экстрагируют этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушат над

безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью FCC (диоксид кремния, элюирование с градиентом: 40-100% этилацетата в гептане) приводит к получению указанного в заголовке соединения (360 мг, выход 10%)

в виде порошка желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,73 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,74-7,59 (м, 2H), 7,59-7,38 (м, 1H), 4,45 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). Tr(METCR1673)=0,96 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 242.

Стадия 2, способ 3: 1,8,10-Триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновая кислота

[0157] Этил-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат (360 мг, 1,45 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (10 мл), добавляют 2 М раствор гидроксида натрия (1,5 мл) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Тетрагидрофуран удаляют в вакууме и подкисляют остаток 1 М соляной кислотой (2 мл), доводя значение pH до 4-5.

Растворители растирают в вакууме и полученный продукт подвергают азеотропной перегонке с толуолом (2 × 20 мл), получая указанное в заголовке соединения (440 мг, выход 100%) в виде порошка желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,56 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,44 (appt

(назначенное значение) т, $J=7,7$ Гц, 1H). Tr(METCR1673)=0,27 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 214, 49%.

Стадия 3, способ 3: N-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0158] 1,8,10-Триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновую кислоту (100 мг, 0,42 ммоль), 6-метоксипиридин-3-амин (63 мг, 0,51 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (192,62 мг, 0,51 ммоль) и этилдиизопропиламин (0,22 мл, 1,27 ммоль) растворяют в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривают и распределяют остаток между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Смесь фильтруют через фильтровальную бумагу из стекловолокна и сушат полученный осадок в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 20%) в виде твердого вещества зеленого цвета.

Пример 1, способ 3: N-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0159] ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,06 (с, 1H), 9,77 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=8,9$, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,64 (appt т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,53 (appt т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H). Tr (MET-uHPLC-AB-101)=2,19 мин, m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 320.

[0160] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со способом 3, описанным выше.

Таблица 3

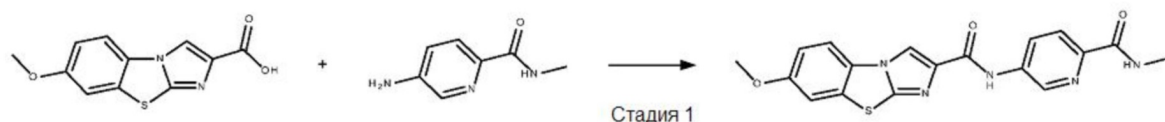
Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
-----	-----------	------------	----------------	-------------

5	1		319,32	<i>N</i> -(6-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,19 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 320
10	2		307,28	<i>N</i> -(6-Фторпиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,17 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 308
15	3		346,35	<i>N</i> -[6-(Метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,95 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 347
20	4		319,32	<i>N</i> -(5-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,76 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 320
25	5		320,31	<i>N</i> -(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,65 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 321
30	6		305,30	<i>N</i> -(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,39 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 306
35	7		289,30	<i>N</i> -(Пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,36 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 290
40	8		314,31	<i>N</i> -(3-Цианопиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,19 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 315
45	9		319,32	<i>N</i> -(2-Метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,08 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 320

10		349,35	<i>N</i> -(5,6-Диметоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,2 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 350
11		306,29	<i>N</i> -(6-Оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,48 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 307
12		344,33	<i>N</i> -(3-циано-2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(METCR1603)=3,76 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 345

Способ 4

Схема способа 4



25 **Стадия 1, способ 4: 10-Метокси-*N*-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тия-2,5-диазаатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид**

[0161] 10-Метокси-7-тия-2,5-диазаатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновую кислоту (95%, 100 мг, 0,38 ммоль, описана в способе 1) и 5-амино-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид (58 мг, 0,38 ммоль, получен как описано в Международной заявке РСТ2008056150) в пиридине (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляют гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (88 мг, 0,46 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Добавляют 5-амино-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид (27 мг, 0,19 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляют гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (44 мг, 0,23 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляют пиридином (2 мл), фильтруют, осадок на фильтре промывают водой (2 мл), метанолом (2 мл) и гептаном (2 мл). Перекристаллизация из ДМСО (1,5 мл, а затем 2,5 мл) приводит к получению указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 20%) в виде белого порошка.

45 **Пример 1, способ 4: 10-Метокси-*N*-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тия-2,5-диазаатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид**

[0162] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,69 (с, 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,65 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,81 (д, J=4,8 Гц, 3H). Tr(MET-

uHPLC-AB-101)=2,77 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 382.

[0163] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со способом 4, описанным выше.

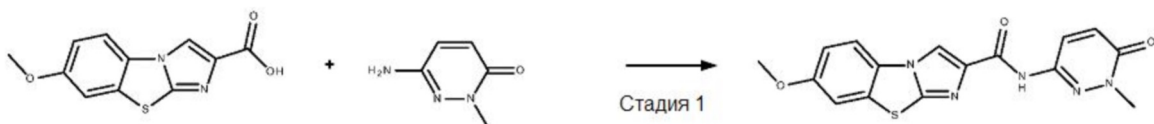
Таблица 4

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		381,41	10-Метокси-N-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,77 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 382
2		350,39	10-Метокси-4-{1H,2H,3H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбонил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,86 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 351
3		338,38	10-Метокси-N-(6-метилпиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,83 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 339
4		353,40	10-Метокси-4-{1-метил-1H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-c]пиразол-5-карбонил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен	Tr(METCR1600)=3,64 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 354
5		354,38	10-Метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,43 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 355
6		342,35	N-(6-Фторпиридин-3-ил)-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3,07 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 343
7		325,35	10-Метокси-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,85 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 326
8		355,37	10-Метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,34 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 356
9		354,38	10-Метокси-N-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(METCR1600)=4,72 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 355

10		324,36	<i>N</i> -(5-Метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,26 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 325
11		324,36	10-Метокси- <i>N</i> -(пиридин-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,75 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 325
12		325,35	10-Метокси- <i>N</i> -(пиразин-2-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,87 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 326

Способ 5

Схема способа 5



Стадия 1, способ 5: 10-Метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

[0164] 10-Метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновую кислоту (95%, 60 мг, 0,23 ммоль, описана в способе 1) и 6-амино-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он (60%, 48 мг, 0,23 ммоль, описан в Международной заявке РСТ WO 2011/015629) в пиридине (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляют гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (97 мг, 0,51 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Добавляют гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (97 мг, 0,51 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 дней. Смесь разбавляют пиридином (2 мл), фильтруют, осадок на фильтре промывают метанолом (2 мл), водой (2 мл), метанолом (2 мл) и гептаном (2 мл). Перекристаллизация из смеси метанол: диметилсульфоксид (1:1, 5 мл) приводит к получению указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 29%) в виде не совсем белого порошка.

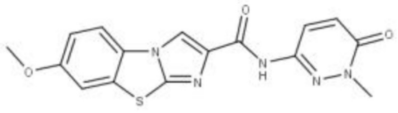
Пример 1, способ 5: 10-Метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

[0165] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,04 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,61 (с, 3H). Tr(METCR1600)=3,67 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 356.

[0166] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 5, описанным выше.

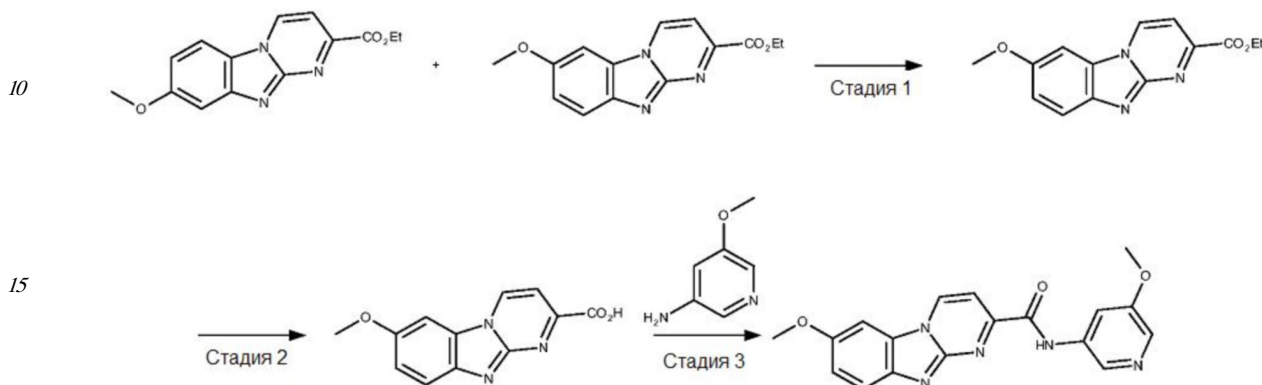
Таблица 5

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
-----	-----------	------------	----------------	-------------

1		355,37	10-Метокси-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(METCR1600)= 3,67 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 356
---	---	--------	---	---

Способ 6

Схема способа 6



Стадия 1, способ 6: Этил-4-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат

[0167] Смесь 1:4 4-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилата и этил-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилата (356 мг, получен в соответствии со способом 19) очищают с помощью FCC (диоксид кремния, элюирование с градиентом: от 0 до 40% дихлорметана в этилацетате) с получением этил-4-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 9,64 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,43 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Стадия 2, способ 6: Дигидрат 4-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновой кислоты

[0168] Этил-4-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат (100 мг, 0,369 ммоль) суспендируют в 6 N водной соляной кислоте, нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией, снова растворяют в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (30 мл) и водный раствор экстрагируют этилацетатом (3 × 30 мл). Значение pH водной фазы доводят до 1 с помощью концентрированной соляной кислоты, образованный осадок собирают фильтрацией, промывают водой (10 мл) и сушат при пониженном давлении при комнатной температуре. Твердый продукт затем снова суспендируют в воде (3 мл), обрабатывают ультразвуком, собирают фильтрацией и сушат в вакууме при комнатной температуре в течение 18 часов с получением указанного в заголовке соединения: т.пл. 256-257°C (разл.); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 13,89 (уш.с, 1H), 9,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

Стадия 3, способ 6: 4-Метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

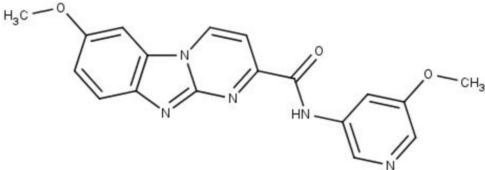
[0169] Дигидрат 4-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновой кислоты (25 мг, 0,1 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (42 мг, 0,11 ммоль) и этилдиизопропиламин (39 мкл, 0,22 ммоль) растворяют в безводном *N,N*-диметилформамиде (1 мл) и перемешивают в течение 30 минут. Добавляют 5-метоксипиридин-3-амин (13 мг, 0,11 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляют дополнительные порции гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (10 мг, 0,03 ммоль), этилдиизопропиламина (9 мкл, 0,05 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амин (5 мг, 0,04 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и к остатку добавляют воду и этилацетат. Смесь фильтруют с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 6: 4-Метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0170] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,11 (с, 1H), 9,68 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,87 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,86 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,98 мин, m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 350.

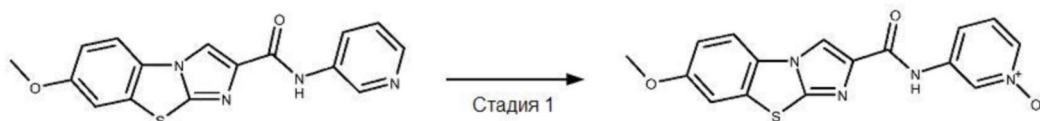
[0171] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 6, описанным выше.

Таблица 6

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		349,35	4-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,98 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 350

Способ 7

Схема способа 7



Стадия 1, способ 7: (3-{10-Метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат

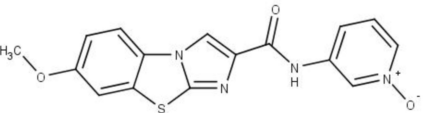
[0172] Суспензию 10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид (100 мг, 0,308 ммоль, получен в соответствии со способом 1) и 3-хлорпербензойной кислоты (91 мг, 0,370 ммоль) в хлороформе (10 мл) перемешивают в течение 2 дней. Добавляют воду и твердое вещество собирают вакуумной фильтрацией. Твердый осадок на фильтре промывают этилацетатом и водой и сушат в вакууме. Твердое вещество суспендируют в метаноле и переносят в круглодонную колбу. Летучие вещества удаляют и остаток очищают с помощью нейтральной препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 7: (3-{10-Метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат

[0173] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,60 (с, 1H), 9,01-8,95 (м, 1H), 8,51-8,44 (м, 1H), 8,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,91 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 3,85 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,92 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 341.

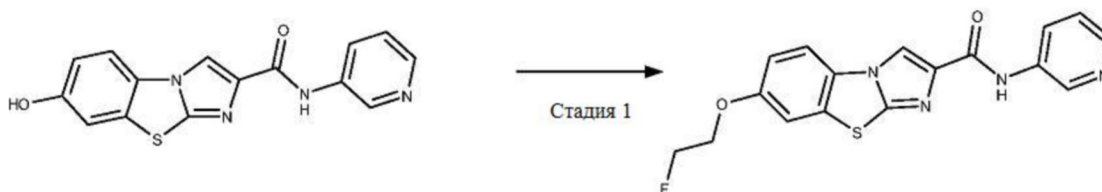
[0174] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 7, описанным выше.

Таблица 7

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		340,36	3-{10-Метокси-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.13 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 341

Способ 8

Схема метода 8



Стадия 1, способ 8: 10-(2-Фторэтокс)-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамида

[0175] 10-Гидрокси-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамида (140 мг, 0,45 ммоль, получен в соответствии со способом 2) растворяют в толуоле (3 мл) и добавляют 2-фторэтан-1-ол (38 мг, 0,59 ммоль) и затем (трибутил-лямбда~5~-фосфанилиден)ацетонитрил (154 мкл, 0,59 ммоль) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь выливают в воду и полученную эмульсию фильтруют. Полученный твердый продукт растирают с этилацетатом и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 8: 10-(2-Фторэтокс)-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамида

[0176] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,42 (с, 1H), 9,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,33-8,24 (м, 2H), 8,12 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,91-4,68 (м, 2H), 4,41-4,25 (м, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,96 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 357.

[0177] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со способом 8, описанным выше.

Таблица 8

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
-----	-----------	------------	----------------	-------------

1		356,38	10-(2-Фторэтокси)-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,96 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 357
2		461,50	10-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,57 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 462

Способ 9

Схема метода 9



Стадия 1, способ 9: N-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0178] N-(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид (90%, 30 мг, 0,09 ммоль, получен в соответствии со способом 3) и карбонат цезия (58 мг, 0,18 ммоль) суспендируют в безводном N,N-диметилформамиде (3 мл), добавляют метилйодид (12 мл, 0,19 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при 60°C в течение 2 часов. Растворители удаляют в вакууме, остаток растирают с водой (5 мл) и фильтруют. Осадок очищают с помощью нейтральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 9: N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0179] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,86 (с, 1H), 9,75 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,58-7,47 (м, 1H), 6,45 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,54 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 320.

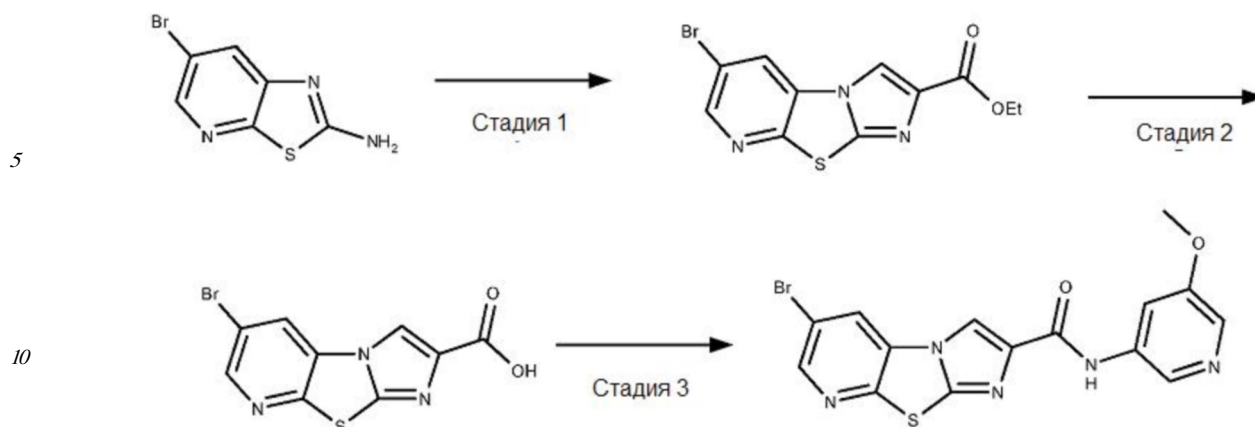
[0180] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 9, описанным выше:

Таблица 9

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		319,32	N-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,54 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 320

Способ 10

Схема способа 10



Стадия 1, способ 10: Этил-11-бром-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат

[0181] 6-Бром-[1,3]тиено[5,4-*b*]пиридин-2-амин (0,1 г, 0,43 ммоль) растворяют в *N*-метил-2-пирролидоне (1,5 мл) и по каплям добавляют этил-3-бром-2-оксопропаноат (64 мкл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают, затем добавляют смесь вода/лед.

Образующийся осадок собирают вакуумной фильтрацией. Полученный твердый продукт красного цвета дополнительно сушат в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,05 (с, 1H), 8,95 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H). Tr(MS10)=1,55 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 328, 329.

Стадия 2, способ 10: 11-Бром-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновая кислота

[0182] Этил-11-бром-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат (88%, 89 мг, 0,24 ммоль) суспендируют в смеси метанол:толуол (1:1). Добавляют ацетат палладия(II) (2:1) (2 мг, 0,002 ммоль) и 5-(ди-трет-бутилфосфанил)-1',3',5'-трифенил-1*H*-1,4'-бипиразол (2 мг, 0,005 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (117 мг, 0,36 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при 80°C в течение ночи. Реакционной смеси дают остыть, затем концентрируют в вакууме. К остатку добавляют воду и этилацетат с получением суспензии. Значение pH суспензии доводят до 1 с помощью 2 N соляной кислоты. Осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,85 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,73 (д, J=2,1 Гц, 1H). Tr(METCR1410)=0,89 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 300, 302.

Стадия 3, способ 10: 11-Метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида

[0183] 11-Бром-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновую кислоту (60 мг, 0,2 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амин (25 мг, 0,2 ммоль) объединяют в пиридине (3 мл) и перемешивают в течение 10 минут. Добавляют гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N*-этилкарбодиимида (46 мг, 0,24 ммоль) и перемешивают полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют воду и затем полученный раствор упаривают досуха. Сырой твердый

продукт суспендируют в воде и собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 10: 11-Бром-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

[0184] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,51 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,73 (м, 2H), 8,05 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,98 (appt т, J=2,3 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,4 мин, m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 404, 406.

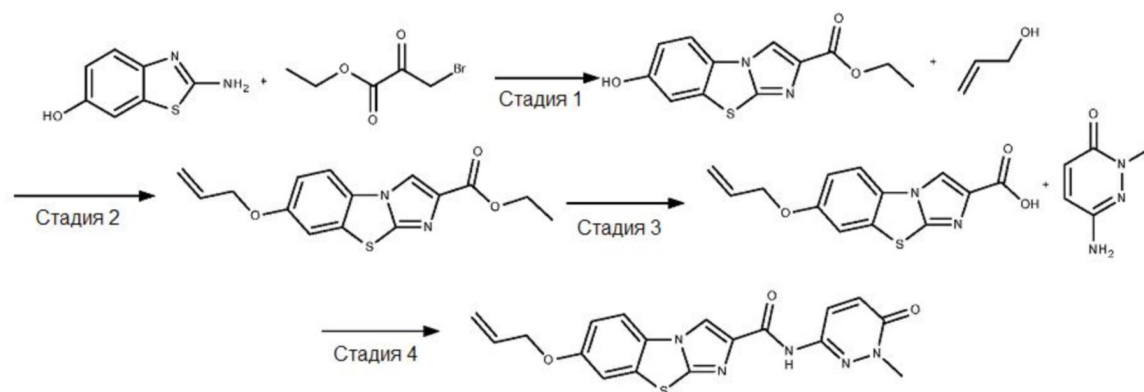
[0185] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 10, описанным выше.

Таблица 10

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		404,24	11-Бром- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,4 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 404, 406

Способ 11

Схема способа 11



Стадия 1, способ 11: Этил-10-гидрокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат

[0186] Этил-3-бром-2-оксoproпаноат (4,2 мл, 33,1 ммоль) при комнатной температуре по каплям добавляют к раствору 2-амино-3-бензотиазол-6-ола (5 г, 30,1 ммоль) в *N,N*-диметилацетамида (100 мл). Реакционную смесь нагревают до 100°C и выдерживают при указанной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду (200 мл). Образованный осадок собирают фильтрацией. Собранный твердый осадок сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,03 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H). Tr(METCR1410)=0,91 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 263.

Стадия 2, способ 11: Этил-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат

[0187] Этил-10-гидрокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат (500 мг, 1,91 ммоль) и проп-2-ен-1-ол (178 мкл, 2,48 ммоль) суспендируют в безводном толуоле (5 мл), добавляют цианометилтрибутилфосфоран

(650 мкл, 2,48 ммоль), в герметично закрытой пробирке нагревают реакционную смесь до 100°C и выдерживают в указанных условиях в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и удаляют растворитель в вакууме. Остаток растирают со смесью диэтиловый эфир:гептан (1:1) с получением указанного в заголовке

соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,96 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,07 (ддт, J=17,2, 10,6, 5,3 Гц, 1H), 5,43 (дкв, J=17,3, 1,6 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,60-4,68 (м, 2H), 4,29 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H). Tr(METCR1410)=1,13 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 303.

Стадия 3, способ 11: 10-(Проп-2-ен-1-илокси)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновая кислота

[0188] Этил-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат (95%, 445 мг, 1,4 ммоль) суспендируют в смеси тетрагидрофуран/вода (1:1, 8 мл), добавляют гидроксид лития (67 мг, 2,8 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь подкисляют до значения pH примерно 4 добавлением 2 М соляной кислоты и собирают образующийся осадок фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,60 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,07 (ддт, J=17,2, 10,6, 5,3 Гц, 1H), 5,44 (дд, J=17,3, 1,7 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,64 (д, J=5,3 Гц, 2H). Tr (METCR1410)=0,97 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 275.

Стадия 4, способ 11: N-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

[0189] 10-(Проп-2-ен-1-илокси)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4- карбоновую кислоту (275 мг, 1 ммоль), 6-амино-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он (138 мг, 1,1 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино) метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-]пиридиний-3-оксида (419 мг, 1,1 ммоль) и этилдиизопропиламин (0,52 мл, 3,01 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (10 мл) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение двух дней. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду, образованный осадок собирают фильтрацией и растирают с метанолом с получением указанного в заголовке соединения.

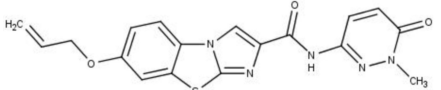
Пример 1, способ 11: N-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

[0190] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,08 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=9,8 Гц, 1H), 6,16-5,97 (м, 1H), 5,44 (дд, J=17,3, 1,6 Гц, 1H), 5,30 (дд, J=10,5, 1,4 Гц, 1H), 4,65 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,97 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 382.

[0191] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 11, описанным выше:

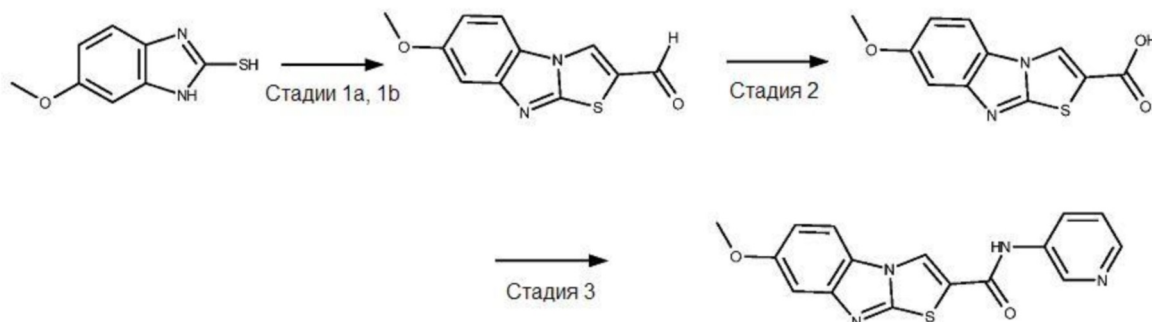
Таблица 11

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
-----	-----------	------------	----------------	-------------

1		381,41	N-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидро-пиридазин-3-ил)-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,97 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 382
---	---	--------	---	---

Способ 12

Схема способа 12



Стадия 1, способ 12: 10-Метокси-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбальдегид

Часть 1

[0192] Суспензию 6-метокси-1*H*-1,3-бензодиазол-2-тиола (5,00 г, 27,74 ммоль), бромпропандиала (4,19 г, 27,74 ммоль) и карбоната калия (3,83 г, 27,74 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 4 часов, затем охлаждают, растворители удаляют в вакууме и разбавляют остаток водой (100 мл). Значение pH доводят до примерно 5 с помощью 1 М соляной кислоты, в результате чего образуется осадок. Образованный твердый осадок собирают фильтрацией и промывают водой с получением сырого промежуточного диальдегида, который используют непосредственно в следующей части без дополнительной очистки.

Часть 2

Твердые вещества, полученные в части 1, растворяют в смеси уксусная кислота:*N,N*-диметилформамид (20 мл, 3:1), нагревают полученную смесь до 120°C и выдерживают при указанной температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь охлаждают и растворители удаляют в вакууме. Остаток разбавляют водой (100 мл) и образованный твердый осадок собирают фильтрацией с получением смеси региоизомерных альдегидов (3:2 с преобладанием желаемого изомера - как определено ЯМР). Сырую смесь фильтруют через слой диоксида кремния, затем дважды перекристаллизовывают из смеси метанол-этилацетат с получением указанного в заголовке соединения: ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 9,97 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H). Tr(METCR1410)=1,05 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 231.

Стадия 2, способ 12: 10-Метокси-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоновая кислота

[0193] К суспензии 10-метокси-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбальдегида (180 мг, 0,77 ммоль) в смеси вода:трет-бутанол (1:3, 8 мл) добавляют 2-метилбутил-2-ен (163 мг, 2,32 ммоль), дигидрофосфат натрия (372 мг, 3,1 ммоль) и хлорит натрия (80%, 263 мг, 2,32 ммоль). Полученную суспензию оранжевого цвета перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Основную часть растворителей удаляют в вакууме, остаток растворяют в смеси вода-ацетонитрил и очищают с помощью кислотно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного

в заголовке соединения. ^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 9,20 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H). Tr(METCR1410)=0,88 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 246.

Стадия 3, способ 12: 10-Метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамида

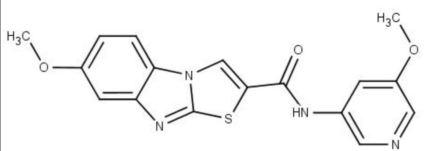
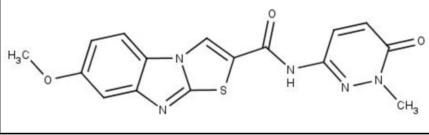
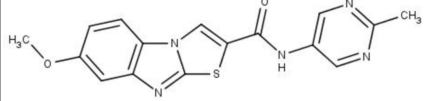
[0194] К раствору 10-метокси-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоновой кислоты (32 мг, 0,13 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амина (18 мг, 0,14 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляют гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (32 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 минут, затем медленно добавляют воду (5 мл) и перемешивают полученную суспензию в течение дополнительных 15 минут. Образованный твердый осадок собирают фильтрацией и сушат с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 12: 10-Метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамида

[0195] ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,75 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (appt т, J=2,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,84 (с, 3H). Tr(METCR1600)=3,9 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 355.

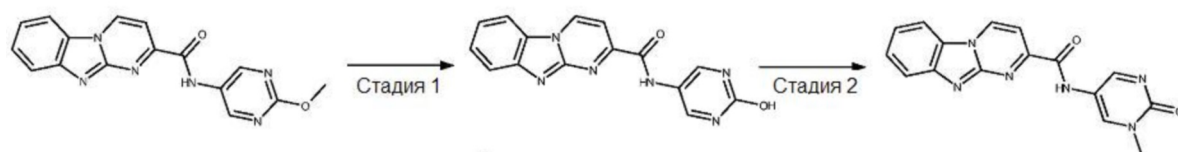
[0196] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со способом 12, описанным выше.

Таблица 12

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		354,38	10-Метокси-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамида	Tr(METCR1600)=3,9 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 355
2		355,37	10-Метокси-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамида	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,06 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 356
3		339,37	10-Метокси-N-(2-метилпириимидин-5-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,6,9,11-пентаен-4-карбоксамида	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,15 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 340,1

Способ 13

Схема способа 13



Стадия 1, способ 13: N-(2-Гидроксипириимидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамида

[0197] *N*-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид (154 мг, 0,48 ммоль, получен в соответствии со способом 3) суспендируют в дихлорметане (15 мл) и к раствору по каплям добавляют 1 М трибромборан (6,7 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 4,5 дней. Реакционную смесь гасят водой (20 мл) и смесь концентрируют в вакууме. Остаток суспендируют в тетрагидрофуране (40 мл) и доводят значение pH до 7 добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Смесь фильтруют с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,86 (с, 1H), 9,75 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,63 (арпт т, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (арпт т, J=7,7 Гц, 1H). Tr(METCR1410)=0,77 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 307.

Стадия 2, способ 13: *N*-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

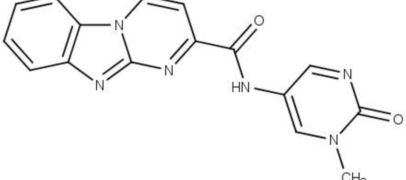
[0198] *N*-(2-Гидроксипиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид (50 мг, 0,16 ммоль) и карбонат калия (85 мг, 0,62 ммоль) суспендируют в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Добавляют метилиодид (200 мкл, 10%-ный раствор в *N,N*-диметилформамиде) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 23 часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растирают с водой. Очистка с помощью FCC (диоксид кремния, элюирование с градиентом: 0-100% 9:1 дихлорметан:метанол в дихлорметане) приводит к получению указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 13: *N*-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0199] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,09 (с, 1H), 9,78 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,74 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 1H), 7,58-7,49 (м, 1H), 3,50 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,4 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 321.

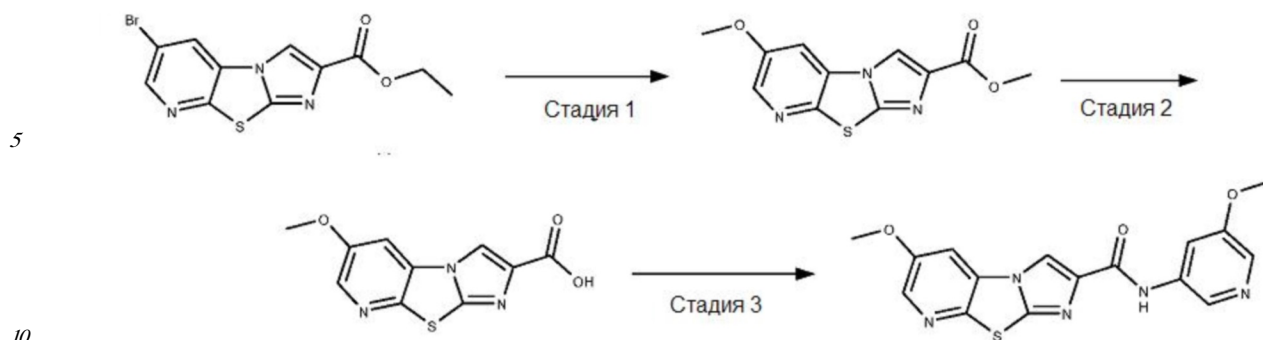
[0200] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 13, описанным выше:

Таблица 13

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		320,31	<i>N</i> -(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,4 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 321

Способ 14

Схема способа 14



Стадия 1, способ 14: 11-Метокси-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновая кислота

15 [0201] Этил-11-бром-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат (0,1 г, 0,31 ммоль, получен в соответствии со способом 1), ди-трет-бутил-({3,6-диметокси-2-[2,4,6-трис(пропан-2-ил)фенил]фенил})фосфан (3 мг, 0,01 ммоль) и карбонат цезия (40 мкл, 0,46 ммоль) загружают в круглодонную колбу и колбу герметично закрывают. Из колбы откачивают воздух с помощью иглы шприца, соединенной с вакуумной линией, и колбу продувают азотом. Этот процесс повторяют

20 три раза. К смеси добавляют метанол (0,3 мл). В отдельную колбу добавляют метансульфонато-(2-(ди-трет-бутилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1-бифенил)(2'-амино-1,1'-дифенил-2-ил)палладий (II), (Strem Chemicals, Inc., номер в каталоге 46-0325) (5 мг, 0,01 ммоль). Колбу герметично закрывают, откачивают из нее воздух с помощью иглы шприца, соединенной с вакуумной линией, и продувают азотом.

25 Эту процедуру повторяют три раза. В колбу добавляют диоксан (2 мл) и полученную смесь перемешивают и дегазируют азотом в течение 1 минуты. Содержимое колбы переносят в первую колбу с помощью иглы канюли, смесь нагревают до 50°C и выдерживают при указанной температуре в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляют дополнительную порцию лиганда в тетрагидрофуране (2 мл) и продолжают выдерживание смеси при 50°C в течение ночи. Дополнительную порцию лиганда в тетрагидрофуране (2 мл) добавляют в реакционную смесь и продолжают выдерживать смесь при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь упаривают досуха, затем остаток загружают непосредственно на силикагель и очищают с помощью FCC (элюирование с градиентом: 0-100% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке

30 соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,08 (с, 1H), 8,36-8,37 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,85 (с, 3H). Tr(METCR1410)=0,91 мин., m/z (ES⁺) (M+1)⁺ 264, 76%.

Стадия 2, способ 14: 11-Метокси-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновая кислота

40 [0202] Метил-11-метокси-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат (76%, 23 мг, 0,07 ммоль) суспендируют в смеси тетрагидрофуран: вода (4 мл: 4 мл) и к суспензии одной порцией добавляют гидроксид лития (8 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают до 50°C и выдерживают при указанной температуре в течение ночи.

45 К смеси добавляют гидроксид калия (20 мг, 0,36 ммоль) и продолжают перемешивание при 50°C в течение 1 часа. Раствору дают остыть и тетрагидрофуран удаляют. Водный слой медленно подкисляют до pH 1. Половину объема воды удаляют при пониженном давлении. Полученный осадок собирают фильтрацией и сушат с получением указанного

в заголовке соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,79 (уш.с, 1H), 9,01-8,86 (м, 1H), 8,34-8,35 (м, 2H), 3,95 (с, 3H). Tr(METCR1410)=0,86 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 250, 77%.

Стадия 3, способ 14: 11-Метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло
5 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксаимид

[0203] 11-Метокси-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-
4-карбоновую кислоту (77%, 17 мг, 0,05 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амин (7 мг, 0,05
10 ммоль) объединяют в пиридине (1 мл) и перемешивают полученную смесь в течение 10
минут. Одной порцией добавляют гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N*-
этилкарбодиимид (10 мг, 0,06 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение
ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и образованный твердый осадок собирают
фильтрацией. Сырой продукт очищают бинейтральной препаративной ВЭЖХ с
получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 14: 11-Метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло
15 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксаимид

[0204] ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,49 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,40
(д, J=2,7 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,99 (аррп т, J=2,3 Гц, 1H),
3,96 (с, 3H), 3,84 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,16 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 356.

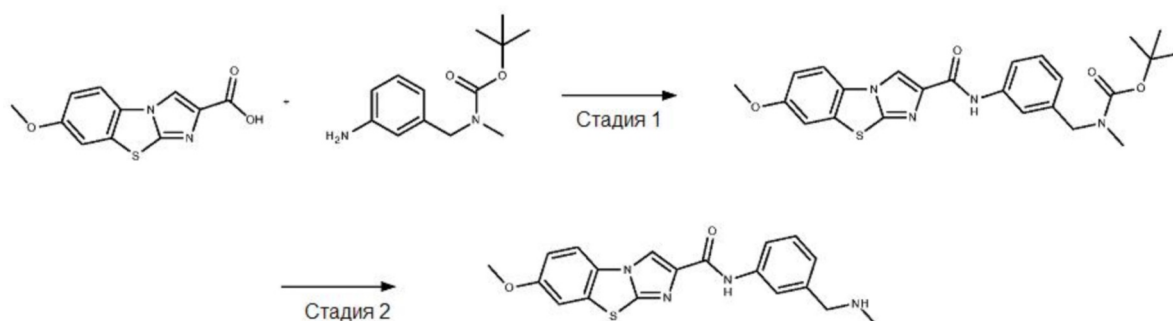
[0205] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со
20 способом 14, описанным выше.

Таблица 14

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		355,37	11-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло [6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пента- ен-4-карбоксаимид	Tr(MET-uHPLC-AB- 101)=2,16 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 356
2		356,36	11-Метокси- <i>N</i> -(1-метил-6-оксо-1,6- дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5,9- триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1 (12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксаимид	Tr(MET-uHPLC-AB- 101)=2,29 мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 357

Способ 15

Схема способа 15



Стадия 1, способ 15: трет-Бутил-*N*-[(3-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло
45 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-амидо}фенил)метил]-*N*-метилкарбамат

[0206] 10-Метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0,2 ммоль, получена в соответствии со способом 1) и трет-бутил-N-[(3-аминофенил)метил]-N-метилкарбамат (52 мг, 0,22 ммоль) растворяют в пиридине и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 минут. К смеси добавляют гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (42,47 мг, 0,22 ммоль) и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляют воду (10 мл), образованный осадок собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,09 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J=50,1 Гц, 1H), 7,69-7,74 (м, 2H), 7,30 (арпт т, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 1,42 (с, 9H). Tr(METCR1410)=1,31 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 467.

Стадия 2, способ 15: 10-Метокси-N-{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамида

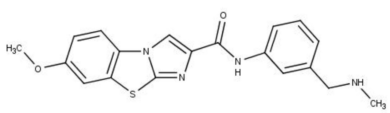
[0207] Трет-бутил-N-[(3-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-амидо}фенил)метил]-N-метилкарбамат (59 мг, 0,15 ммоль) суспендируют в дихлорметане (2 мл), добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл) и перемешивают полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (25 мл) и водой (25 мл). Слои разделяют, органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 15: 10-Метокси-N-{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамида

[0208] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,01 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74-7,66 (м, 2H), 7,29 (арпт т, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 2,33 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,91 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 367.

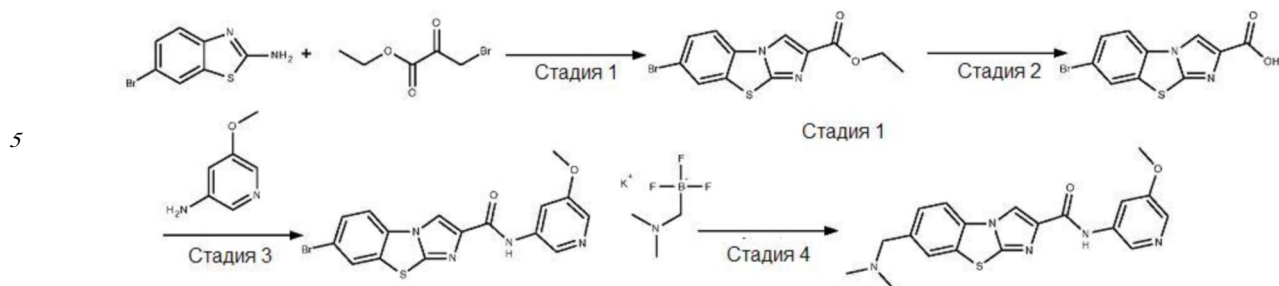
[0209] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 15, описанным выше.

Таблица 15

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		366,44	10-Метокси-N-{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамида	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,91 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 367

Способ 16

Схема способа 16



Стадия 1, способ 16: Этил-10-бром-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат

[0210] Этил-3-бром-2-оксопропаноат (1,2 мл, 9,6 ммоль) при комнатной температуре добавляют по каплям к перемешиваемому раствору 6-бром-3-бензотиазол-2-амин (2 г, 8,73 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (50 мл). Реакционную смесь нагревают до 100°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, к смеси добавляют воду и смесь фильтруют. Собранное твердое вещество сушат в вакууме в течение 2 часов с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,04 (с, 1H), 8,36 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 4,30 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H); Tr(METCR1410)=1,14 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 325/327, 81%.

Стадия 2, способ 16: 10-Бром-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновая кислота

[0211] Этил-10-бром-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксилат (81%, 2,03 г, 5,06 ммоль) суспендируют в смеси тетрагидрофуран/вода (1:1, 50 мл), к реакционной смеси добавляют гидроксид лития (242 мг, 10,11 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляют 2 М соляной кислотой до образования осадка, который собирают фильтрацией. Собранное твердое вещество сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,97 (с, 1H), 8,36 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H); Tr(METCR1410)=0,98 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 297/299.

Стадия 3, способ 16: 10-Бром-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

[0212] 10-Бром-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоновую кислоту (1,5 г, 5,05 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амин (752 мг, 6,06 ммоль) суспендируют в пиридине (20 мл) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляют гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (1,16 г, 6,06 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 дней. Добавляют воду (15 мл), собирают образованный осадок фильтрацией и сушат в вакууме в течение 3 часов с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,43 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,97 (арпт т, J=2,3 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H); Tr(METCR1410)=1,11 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 403/405.

Стадия 4, способ 16: 10-[(Диметиламино)метил]-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-
 диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксаимид

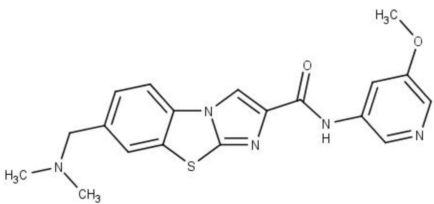
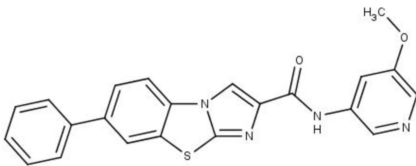
[0213] 10-Бром-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-
 1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксаимид (350 мг, 0,87 ммоль) в диоксане (18 мл) добавляют
 к раствору [(диметиламино)метил]трифторбората калия (186 мг, 1,13 ммоль) в воде (4
 мл) с последующим добавлением ацетата палладия (II) (39 мг, 0,17 ммоль), SPhos (2-
 дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 143 мг, 0,35 ммоль) и фосфата калия
 (1474 мг, 6,94 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 115°C в течение 22 часов
 в потоке азота. Растворители удаляют в вакууме. Очистка с помощью FCC (диоксид
 кремния, элюирование с градиентом: 0%-100 9:1 дихлорметан/метанол в дихлорметане)
 приводит к получению указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 16: 10-[(Диметиламино)метил]-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-
 диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксаимид

[0214] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,43 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15
 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,99 (appt т, J=2,3 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=
 8,3, 1,3 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,19 (с, 6H). Тр (METCR1600)=4,13 мин., m/z (ES⁺)
 (M+H)⁺ 382.

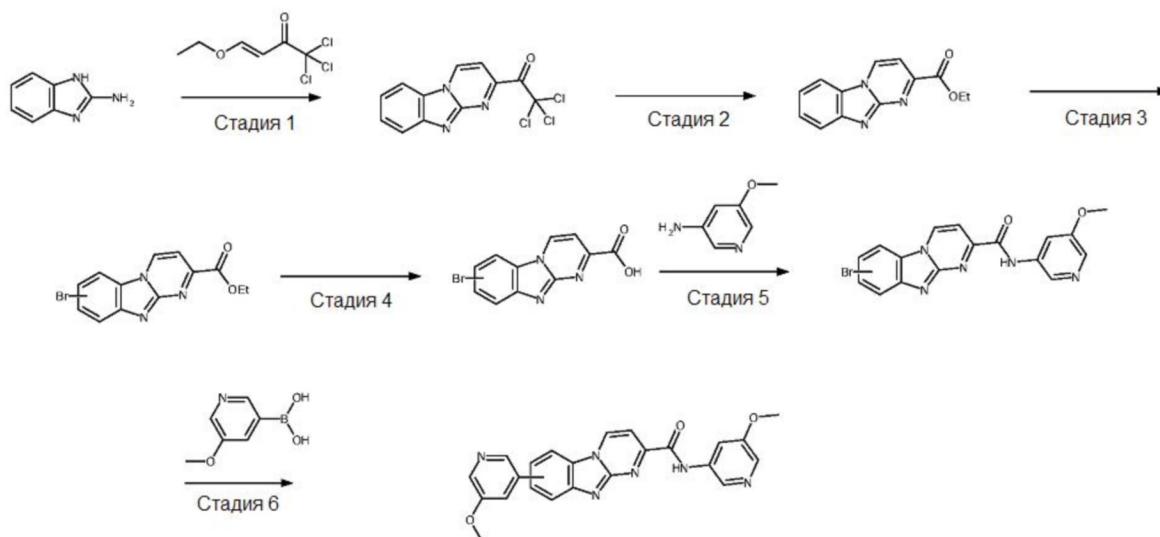
[0215] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со
 способом 16, описанным выше:

Таблица 16

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		381,45	10-[(Диметиламино)метил]- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5- диазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека- 1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбокса- имид	Tr(METCR1600)= 4,13 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 382
2		400,46	<i>N</i> -(5-Метоксипиридин-3-ил)-10- фенил-7-тиа-2,5-дiazатрицикло [6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10- пентаен-4-карбоксаимид	Tr(MET-uHPLC- AB-101)=3,34 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 401

Способ 17

Схема способа 17



Стадия 1, способ 17: 11-(Трихлорметил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен

[0216] 1H-1,3-Бензодиазол-2-амин (4 г, 30 ммоль) и (3E)-1,1,1-трихлорэтоксид-4-этоксид-3-ен-2-он (6,53 г, 30 ммоль) суспендируют в безводном толуоле (60 мл). Добавляют триэтиламин (4,2 мл, 30 ммоль), нагревают реакционную смесь до 120°C и выдерживают при указанной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. К остатку добавляют воду, смесь обрабатывают ультразвуком и фильтруют. Сырой продукт растворяют в дихлорметане (500 мл), промывают 2 М раствором гидроксида натрия (300 мл) и концентрируют органический слой в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,78 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,63 (appt т, J=7,7 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H) Tr(METCR1410)=1,09 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 286/288, 80%.

Стадия 2, способ 17: Этил-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат

[0217] 11-(Трихлорметил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен (5,43 г, 19 ммоль) суспендируют в серной кислоте (45 мл), смесь нагревают до 140°C и выдерживают при указанной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют этанол (250 мл). Реакционную смесь нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют этанол (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, этанол удаляют в вакууме и кислотный остаток подщелачивают добавлением твердого карбоната натрия. Основной слой разбавляют водой (500 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3 × 1 л). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,74 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 1H), 4,45 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H). Tr(METCR1410)=0,87 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 242.

Стадия 3, способ 17: Этил-4-бром-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат и этил-5-бром-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат

5 [0218] Этил-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат (3,99 г, 17,0 ммоль) растворяют в дихлорметане (200 мл), добавляют N-бромсукцинимид (7,35 г, 41,3 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют дополнительным количеством дихлорметана (300 мл) и добавляют N-бромсукцинимид (7,35 г, 41,3 ммоль).
 10 Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь снова обрабатывают N-бромсукцинимидом (14,7 г, 82,59 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (1 л) и органический слой промывают 1 М раствора гидроксида натрия (800 мл). Органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют
 15 и фильтрат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения смеси. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,70 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,44 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,41-1,38 (м, 3H). Tr(METCR1410)=1,03 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 320/322, 90%.

20 Стадия 4, способ 17: 4-Бром-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновая кислота и 5-бром-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновая кислота

[0219] Смесь этил-4-бром-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилат и этил-5-бром-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксилата (1000 мг, 3,12 ммоль) суспендируют в метаноле (50 мл), добавляют карбонат калия (432 мг, 3,12 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь снова обрабатывают карбонатом калия (432 мг, 3,12 ммоль) и добавляют несколько капель
 30 воды. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляют в вакууме, остаток подкисляют 2 М соляной кислотой (15 мл) и фильтруют. Продукт выделяют в виде осадка из метанола (30 мл) с получением указанной в заголовке смеси соединений. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,77 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,83 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,0
 35 Гц, 1H). Tr(METCR1410)=0,80 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 292/294.

Стадия 5, способ 17: 4-Бром-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамида и 5-бром-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамида
 40

[0220] Смесь 4-бром-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновой кислоты и 5-бром-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновой кислоты (285 мг, 0,98 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[[4,5-b]пиридин-3-оксида (408 мг, 1,07
 45 ммоль) и этилдиизопропиламина (0,4 мл, 2,15 ммоль) растворяют в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляют 5-метоксипиридин-3-амин (133 мг, 1,07 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь

снова обрабатывают гексафторфосфатом 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-оксида (408 мг, 1,07 ммоль), этилдиизопропиламином (0,4 мл, 2,15 ммоль) и *N,N*-диметилформамидом (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов. К реакционной смеси добавляют воду и смесь фильтруют

с получением указанной в заголовке смеси соединений. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,19 (с, 1H), 9,81-9,73 (м, 1H), 8,81 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,97-7,90 (м, 2H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 3,86 (с, 3H). $\text{Tr}(\text{METCR1410})=1,02$ мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 398/400, 85%.

Стадия 6, способ 17: *N*,5-Бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид и *N*,4-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид [0221] Смесь 4-бром-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло

[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамида и 5-бром-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамида (85%, 246 мг, 0,53 ммоль), (5-метоксипиридин-3-ил)борной кислоты (88 мг, 0,58 ммоль), RuPhos (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил, 49 мг, 0,11 ммоль) и трикалийфосфата (223 мг, 1,05 ммоль) в смеси диоксан/вода (2 мл/1 мл) продувают газообразным азотом и добавляют к ацетату палладия(II) (12 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь подвергают микроволновой обработке при 140°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляют водой и фильтруют. Осадок растворяют в диметилсульфоксиде и к смеси добавляют несколько капель воды для инициирования осаждения. Смесь фильтруют и собранный твердый осадок сушат. Полученное твердое вещество очищают с помощью кислотной ВЭЖХ с получением *N*,5-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамида и *N*,4-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамида. Изомеры разделяют методами, известными в данной области техники.

Пример 1, способ 17: *N*,5-Бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид [0222] ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,21 (с, 1H), 9,84 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,06-8,04 (м, 1H), 7,94 (дд, $J=8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,84-7,80 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,87 (с, 3H). $\text{Tr}(\text{METCR1603})=3,61$ мин., m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 427, 92%.

[0223] Пример 2, способ 17: *N*,4-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,83 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,83 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,05 (м, 3H), 7,85 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).

[0224] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со способом 17, описанным выше.

Таблица 17

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
-----	-----------	------------	----------------	-------------

1		426,44	N,5-бис(5-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(METCR1603)=3,61 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 427
2		426,44	N,4-бис(5-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	Tr(METCR1603)=3,63 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 427

Способ 18

Схема способа 18



Стадия 1, способ 18: N-[5-(2-Метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0225] N-(5-Гидроксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид (35 мг, 0,11 ммоль, получен в соответствии со способом 3) суспендируют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и одной порцией добавляют гидрид натрия (3 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут, затем добавляют 1-хлор-2-метоксиэтана и перемешивают реакционную смесь при 50°C в течение 3 дней. Добавляют воду (0,5 мл) и концентрируют реакционную смесь. Продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с высокой рН с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 18: N-[5-(2-Метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0226] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,18 (с, 1H), 9,80 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,66 (appt т, J=7,7 Гц, 1H), 7,54 (appt т, J=7,7 Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 2H), 3,75-3,69 (м, 2H), 3,34 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,89 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 364.

[0227] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 18, описанным выше.

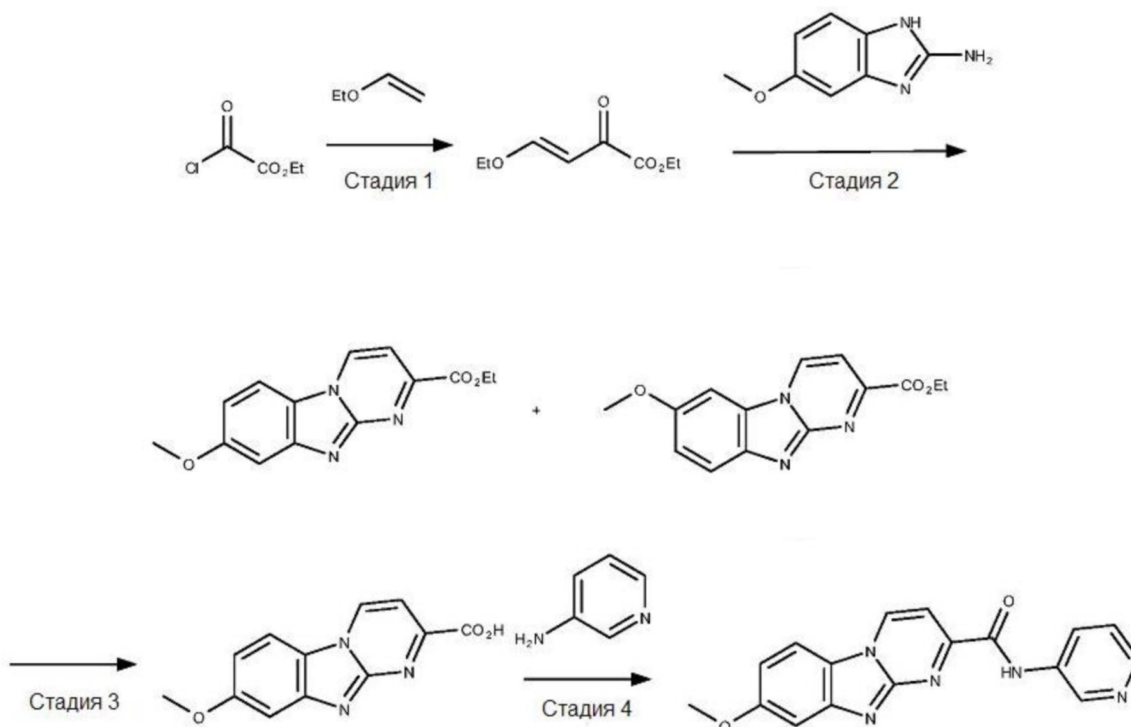
Таблица 18

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
-----	-----------	------------	----------------	-------------

5	1		363,38	<i>N</i> -[5-(2-Метоксизетокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксаид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,89 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 364
---	---	--	--------	---	---

Способ 19

Схема способа 19

Стадия 1, способ 19: (*E*)-Этил-4-этоксизетокси-2-оксобут-3-еноат

[0228] Пиридин (8 мл, 7,8 г, 98,9 ммоль) по каплям в течение 2 минут добавляют к раствору этил-2-хлор-2-оксоацетата (11 мл, 98,5 ммоль) в дихлорметане (135 мл), охлажденному на бане со смесью лед-вода. После этого к смеси по каплям в течение 5 минут добавляют этилвиниловый эфир (9,5 мл, 7,2 г, 99,2 ммоль), полученную смесь перемешивают, охлаждая на ледяной бане в течение 30 минут, и затем нагревают до комнатной температуры. Добавляют воду (100 мл), слои разделяют, органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 7,87 (д, J=12,5 Гц, 1H), 6,19 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 4,07 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,29-1,42 (м, 6H).

Стадия 2, способ 19: Этил-8-метоксибензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-2-карбоксилат

[0229] Смесь 5-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амин (5,6 г, 34,3 ммоль), (*E*)-этил-4-этоксизетокси-2-оксобут-3-еноата (5,9 г, 34,5 ммоль) и триэтиламина (4,8 мл, 3,5 г, 34,7 ммоль) в толуоле (115 мл) нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Летучие вещества удаляют в вакууме, полученный остаток адсорбируют на силикагель и очищают с

помощью FCC (диоксид кремния, элюирование с градиентом: дихлорметан - до 95:5 дихлорметан/метанол) с получением смеси 8-метокси- и 7-метокси-региоизомеров (66:34). Продукт суспендируют в ацетонитриле (550 мл), нагревают до 100°C, выдерживают при указанной температуре в течение 2,5 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь. Твердый продукт собирают фильтрацией и сушат с получением смеси 8-метокси-:7-метокси региоизомеров (81:19). Горячее растирание в ацетонитриле выполняют один раз с 450 мл растворителя и три раза с 35-40 мл растворителя с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,65 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 4,43 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Стадия 3, способ 19: 5-Метокси-1,8,10- триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2,4,6,8,10,12-гексаен-11-карбоновая кислота

[0230] Суспензию этил-8-метоксибензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилата (3,1 г, 11,4 ммоль) в 6 N соляной кислоте (140 мл) нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре течение 4 часов. После этого смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученный желтый осадок собирают фильтрацией, растворяют в насыщенном растворе бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (8 × 200 мл). Значение pH водного слоя доводят до 1 добавлением 1 N соляной кислоты, полученный осадок продукт собирают фильтрацией и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, т.пл. 270-273°C, разл.; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 13,85 (уш.с, 1H), 9,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

Стадия 4, способ 19: 5-Метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксаид

[0231] 5-Метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2,4,6,8,10,12-гексаен-11-карбоновую кислоту (95%, 50 мг, 0,2 ммоль) и пиридин-3-амин (21 мг, 0,21 ммоль) суспендируют в безводном *N,N*-диметилформамиде (3 мл). Добавляют этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,58 ммоль) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (90 мг, 0,24 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и добавляют воду (20 мл). Смесь фильтруют через фильтровальную бумагу из стекловолокна и осадок очищают с помощью FCC (диоксид кремния, элюирование с градиентом: 0-7% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 1, способ 19: 5-Метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксаид

[0232] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,17 (с, 1H), 9,71 (д, J=6,9 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39-8,34 (м, 2H), 8,32 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H). Tr(METCR1600)=3,33 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 320.

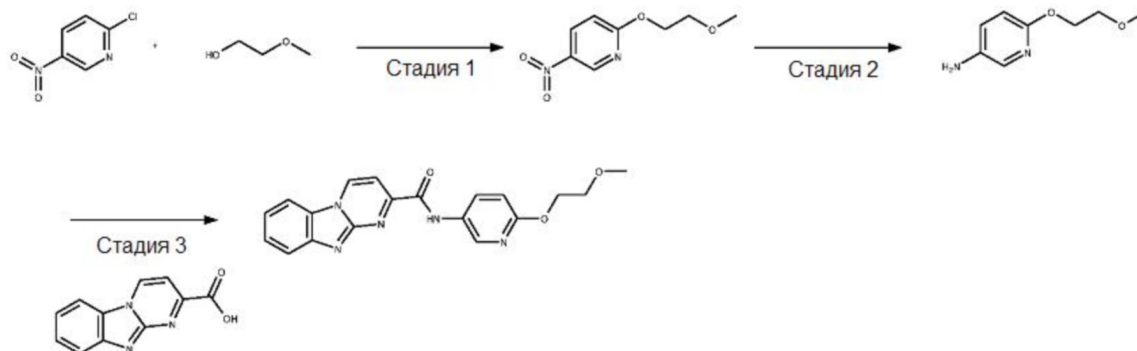
[0233] Соединения представленных ниже примеров получают в соответствии со способом 19, описанным выше.

Таблица 19

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
1		319,32	5-Метокси- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбокса-мид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,48 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 320
2		350,34	5-Метокси- <i>N</i> -(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбокса-мид	Tr(METCR1600)=3,39 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 351
3		348,37	5-Метокси-11-{1-метил-1H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиразол-5-карбонил}-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,64 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 349
4		349,35	5-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбокса-мид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,91 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 350,1
5		385,39	<i>N</i> -[6-(1H-Имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбокса-мид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1,57 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 386
6		344,33	<i>N</i> -(3-Цианопиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-кар-бокса-мид	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,3 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 345
7		349,35	5-Метокси- <i>N</i> -(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбокса-мид	Tr(METCR1600)=3,65 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 350

Способ 20

Схема способа 20



Стадия 1, способ 20: 2-(2-Метоксиэтокси)-5-нитропиридин

[0234] 2-Метоксиэтанол (5,22 мл, 66,23 ммоль) обрабатывают гидридом натрия (0,57 г, 14,2 ммоль) при комнатной температуре, добавляя его несколькими порциями в течение 10 минут. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут двумя порциями добавляют 2-хлор-5-нитропиридин (1,5 г, 9,5 ммоль) и перемешивают полученную смесь в течение 20 минут. Реакционную смесь выливают в воду, фильтруют и собранный твердый продукт сушат в вакуумной печи в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 9,06 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,63-4,55 (м, 2H), 3,80-3,73 (м, 2H), 3,44 (с, 3H). Tr(METCR1410)=0,94 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 199.

Стадия 2, способ 20: 6-(2-Метоксиэтокси)пиридин-3-амин

[0235] К суспензии 2-(2-метоксиэтокси)-5-нитропиридина (500 мг, 2,52 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют палладий на угле (10% металла по массе) (134 мг, 0,126 ммоль). Реакционную емкость продувают азотом 3 раза и заполняют водородом (цикл: вакуум-водород × 3), после чего перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь фильтруют через слой целита, промывают метанолом и растворитель удаляют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки. Tr(METCR1410)=0,16 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 169.

Стадия 3, способ 20: N-[6-(2-Метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0236] К раствору 1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоновой кислоты (100 мг, 0,328 ммоль, получена в соответствии со способом 3) в N,N-диметилформамиде (4 мл) при комнатной температуре добавляют гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[[4,5-b]пиридиний-3-оксида (187 мг, 0,345 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (76 мкл, 0,493 ммоль) и перемешивают полученную смесь в течение часа. Добавляют 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-амин (66 мг, 0,394 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток растворяют в диметилсульфоксиде и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (с высокой рН). Фракции, содержащие продукт, содержат твердое вещество, которое собирают фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения.

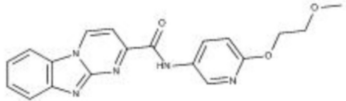
Пример 1, способ 20: N-[6-(2-Метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

[0237] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,06 (с, 1H), 9,77 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 6,89 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=5,4, 4,0 Гц, 2H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,31 (с, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,20 мин., m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 364.

[0238] Соединение представленного ниже примера получают в соответствии со способом 20, описанным выше.

Таблица 20

Пр.	Структура	Мол. масса	ИЮПАК название	Данные ЖХМС
-----	-----------	------------	----------------	-------------

1		363,37	<i>N</i> -[6-(2-Метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамида	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2,20 мин., m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ 364
---	---	--------	--	---

Синтез 10-^[11C]-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида

[0239] 10-^[11C]-Метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида синтезируют О-метилованием соединения 2

способа 2 с использованием ^[11C]метилтрифлата (полученного из ^[11C]метана циклонного производства) в качестве алкилирующего агента в присутствии основания в соответствии со способом, описанным в публикации Chitneni, S.K. *et al.*: Synthesis and biological evaluation of carbon-11-labeled acyclic and furo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives of bicyclic nucleoside analogues (BCNAs) for structure-brain uptake relationship study of BCNA tracers,

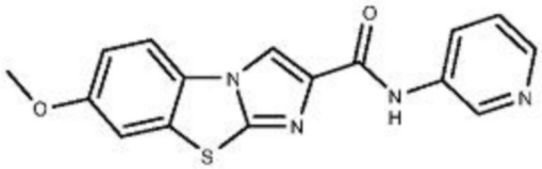
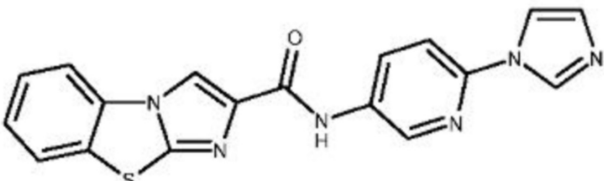
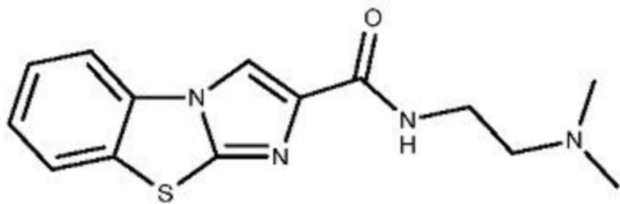
Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 2008, 51, 159-166. Степень инкорпорирования составляет >90%, радиохимическая чистота составляет >99%.

Меченый продукт очищают полупрепаративной колоночной ВЭЖХ (Ascentis RP-Amide C18; элюирование: смесь ацетонитрил/водн. триэтиламин (0,1%)). После этого продукт концентрируют с использованием методики твердофазной экстракции (Waters tC18 Vac 1 cc SPE картридж) и вводят в стерильный физиологический раствор (0,9% NaCl) с >10% этанола. Радиохимическую чистоту продукта анализируют с использованием ВЭЖХ-системы с аналитической колонкой Ascentis RP-Amide C18 (элюирование: ацетонитрил/водн. триэтиламин (0,1%)) и затем детекторов УФ-поглощения и радиоактивности.

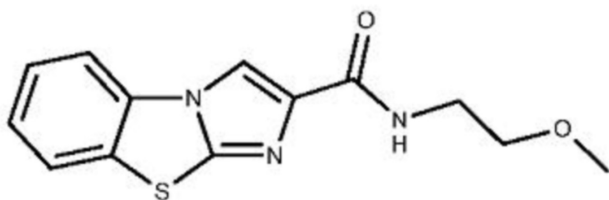
Радиохимическая чистота полученного продукта составляет >99%.

[0240] Представленные ниже соединения могут быть получены в соответствии со способами синтеза, которые описаны выше.

Таблица 21

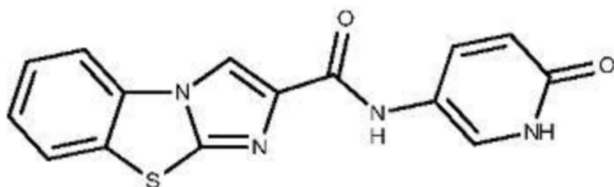
Структура	ИЮПАК название
	<i>N</i> -(2-Метилпиримидин-5-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида
	<i>N</i> -[6-(1-Имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида
	<i>N</i> -[2-(Диметиламино)этил]-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамида

5



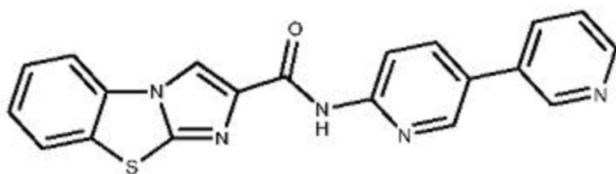
N-(2-Метоксиэтил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

10



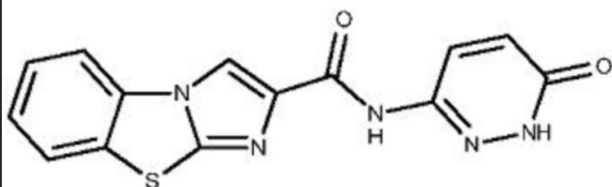
N-(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

15



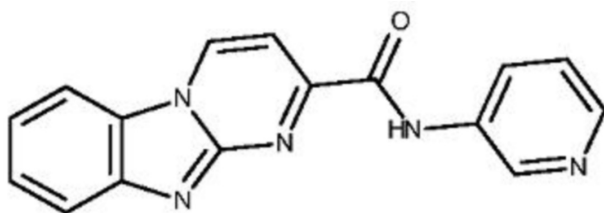
N-{[3,3'-Бипиридин]-6-ил}-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

20



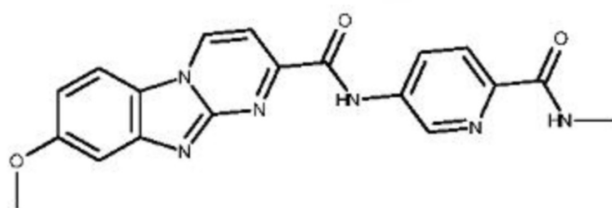
N-(6-Оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид

25



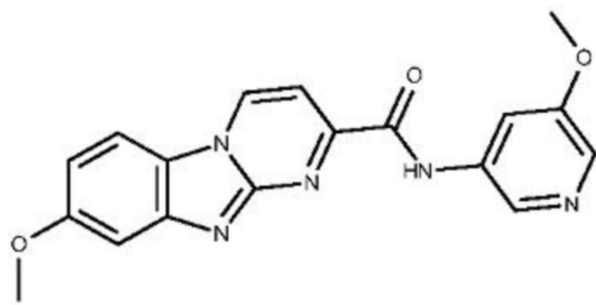
N-(Пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

30



5-Метокси-*N*-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

35

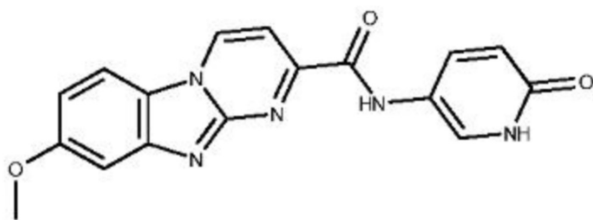


5-Метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

40

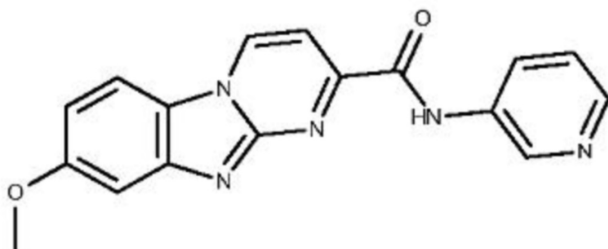
45

5



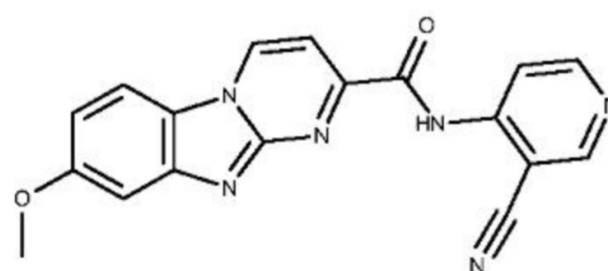
5-Метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

10



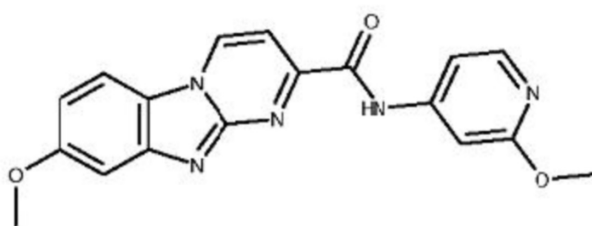
5-Метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

15



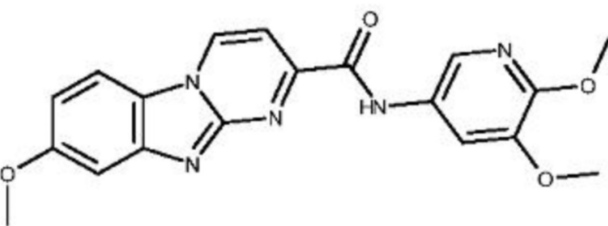
N-(3-Цианопиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

20



5-Метокси-*N*-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

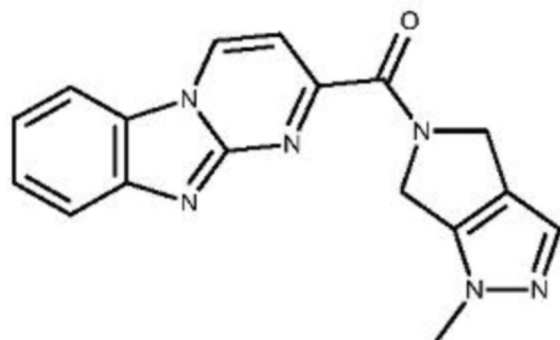
25



N-(5,6-Диметоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

30

35



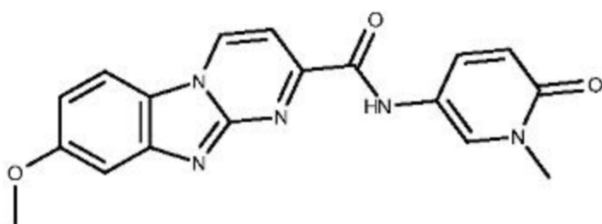
11-{1-Метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиазол-5-карбонил}-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен

40

45

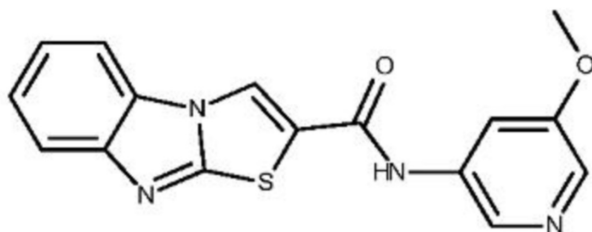
5		<i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -Имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
10		5-Метокси- <i>N</i> -(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
15		<i>N</i> -(3-Циано-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
20		10-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид
25		<i>N</i> -(Пиридин-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид
30		<i>N</i> -(Пиразин-2-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид
35		3-{7-Тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат
40		3-{7-Тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат
45		3-{7-Тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат

5



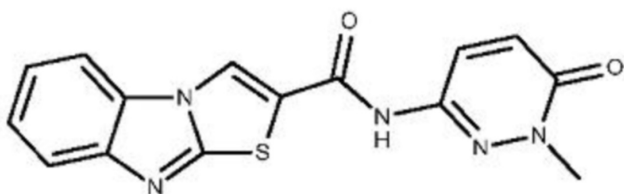
5-Метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

10



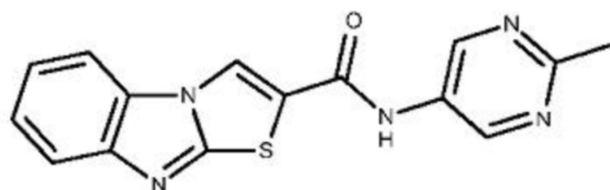
N-(5-Метоксипиридин-3-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид

15



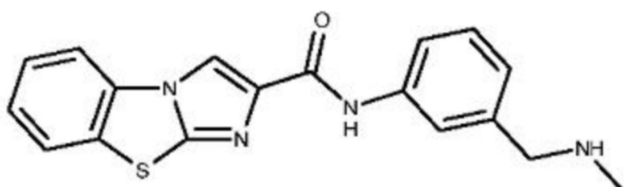
N-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид

20



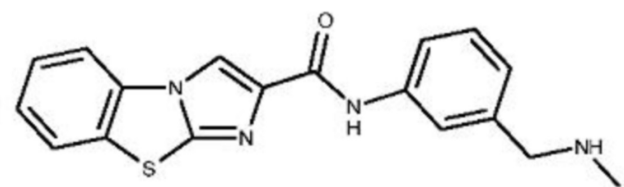
N-(2-Метилпиримидин-5-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,6,9,11-пентаен-4-карбоксамид

25



5-Метокси-*N*-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

30



N-{3-[(Метиламино)метил]фенил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид

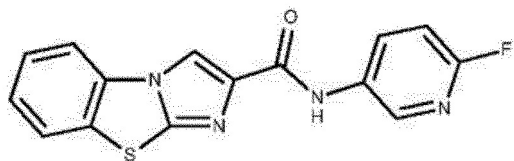
35

40

45

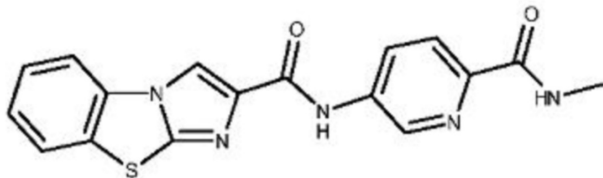
5		5-Метокси- <i>N</i> -[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
10		<i>N</i> -(Пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид
15		<i>N</i> -(6-Метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид
20		<i>N</i> -[(Пиридин-3-ил)метил]-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид
25		<i>N</i> -Метил- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид
30		<i>N</i> -Метил- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид
35		<i>N</i> -(1-Бензофуран-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид
40		<i>N</i> -(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид
45		<i>N</i> -(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид

5



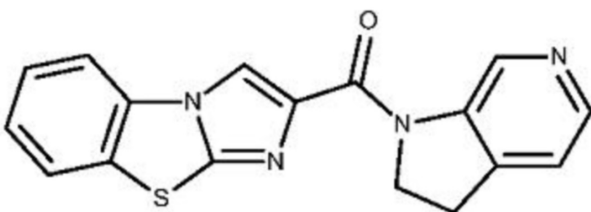
N-(6-Фторпиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид

10



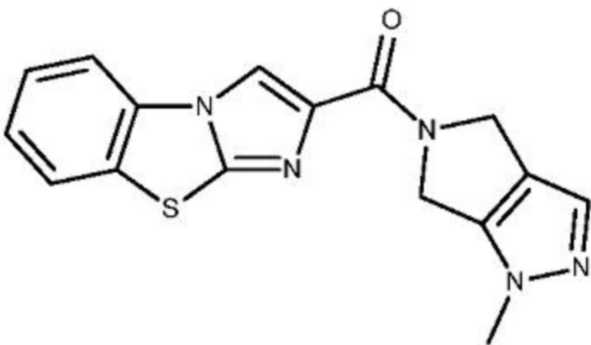
N-[6-(Метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тиа-2,5-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид

15



4-{1*H*,2*H*,3*H*-Пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбонил}-7-тиа-2,5-
diazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен

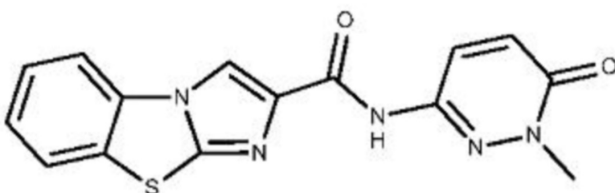
20



4-{1-Метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-с]пиазол-5-карбонил}-
7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен

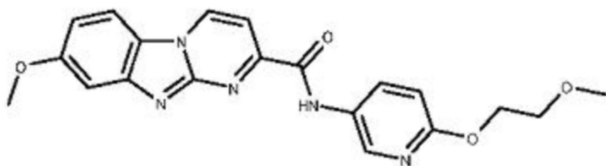
25

30



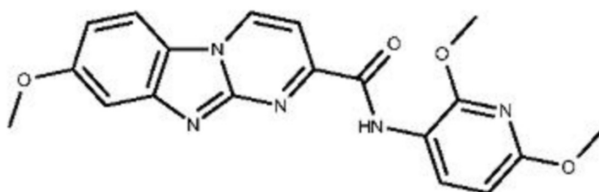
N-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-
diazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-
карбоксамид

35



5-Метокси-*N*-[6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-три-
азатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-
карбоксамид

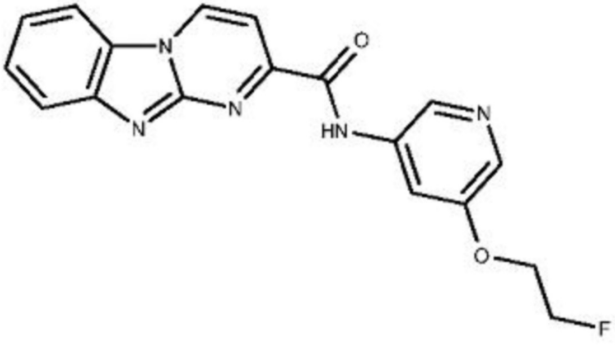
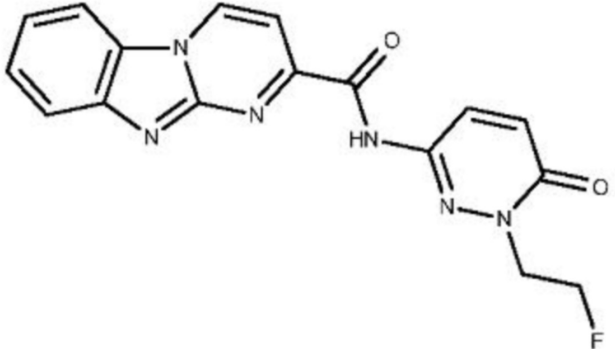
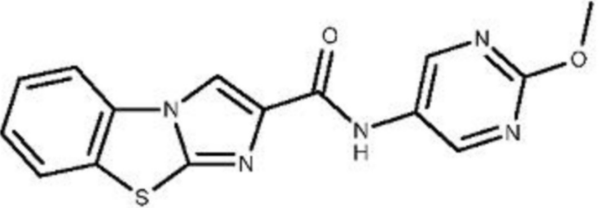
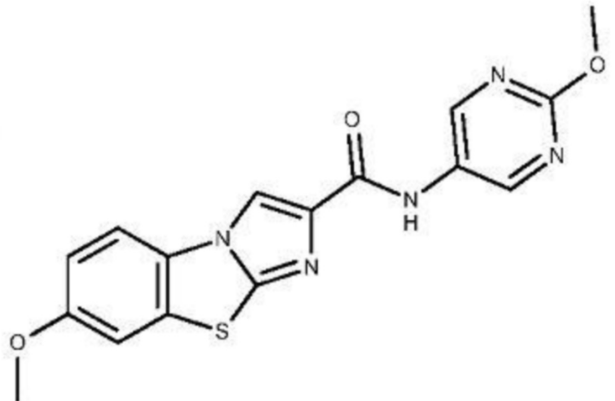
40



N-(2,6-Диметоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатри-
цикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбокса-
мид

45

5		<i>N</i> -(6-Фтор-5-метоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
10		<i>N</i> -[6-(2-Фторэтоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
15		<i>N</i> -[5-(2-Фторэтоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
20		<i>N</i> -(2,6-Диметоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
25		<i>N</i> -(6-Фтор-5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
30		<i>N</i> -[6-(2-Фторэтоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
35		<i>N</i> -(6-Фтор-5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
40		<i>N</i> -[6-(2-Фторэтоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
45		<i>N</i> -[6-(2-Фторэтоксипиридин-3-ил)-5-метокси-1,8,10-триаза-трицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид

5		<i>N</i> -[5-(2-Фторэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
10		
15		<i>N</i> -[1-(2-Фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид
20		
25		<i>N</i> -(2-Метоксипиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид
30		
35		10-Метокси- <i>N</i> -(2-метоксипиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид

Примеры испытаний биологической активности

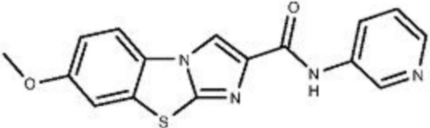
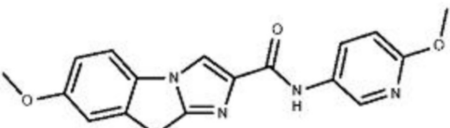
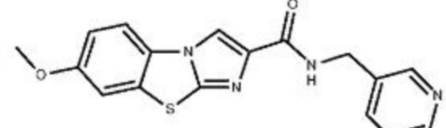
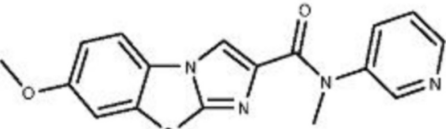
Пример А: Анализ связывания Q46 радиолиганда

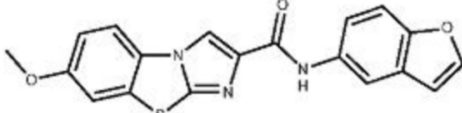
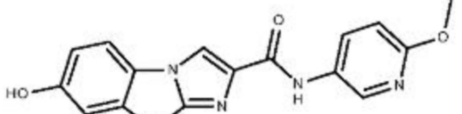
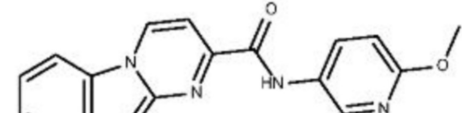
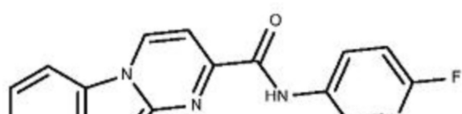
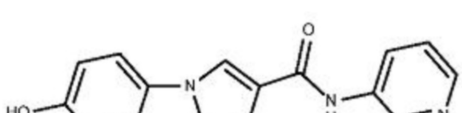
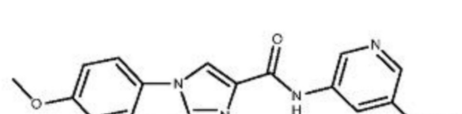
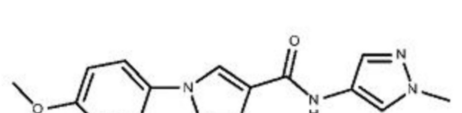
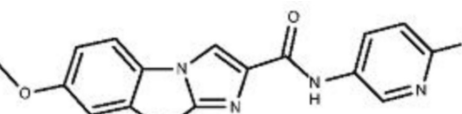
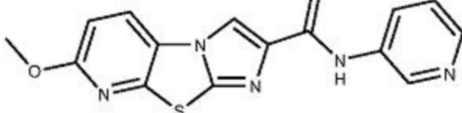
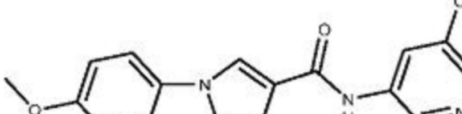
[0241] Белок GST-B46 для анализов связывания радиолигандов (radioligand binding assays - RBA) получают в соответствии с публикацией (Scherzinger *et al.* Cell, Vol. 90, 549-558, August 8, 1997). Для экспериментов 33 мкМ GST-B46 инкубируют с 150 мкг/мл тромбина в аналитическом буфере (150 мМ NaCl, 50 мМ Трис pH 8,0) и 2 мМ CaCl₂ в течение 16 часов при температуре 37°C. Агрегированный B46 пеллетируют центрифугированием в течение 5 минут со скоростью 13000 оборотов в минуту в настольной центрифуге и повторно растворяют в таком же объеме буфера для анализа. Образцы исследуемых соединений получают титрованием в ДМСО в 11 концентрациях в интервале от 33 мкМ до 1 нМ. Для RBA агрегаты Q46 белка и тестируемые соединения

предварительно инкубируют в буфере для анализа в течение 20 минут при комнатной температуре в объеме 140 мкл/лунка 96-луночного планшета (pp, с круглым дном). Затем добавляют лиганд в количестве 10 мкл/лунка и инкубируют планшет в течение 60 минут при 37°C. Конечные концентрации испытуемого соединения составляют от 1 мкМ до 30 мкМ, конечная концентрация Q46 белка составляет 5 мкМ (эквивалентная концентрация мономера), конечная концентрация лиганда [^3H]МК-3328 составляет 10 нМ (Harrision *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2 (2011), pp 498-502). Образцы переносят на фильтровальные планшеты GF/B и промывают 2 раза 200 мкл PBS с использованием коллектора клеток Filtermate Harvester. После сушки фильтровальных планшетов в течение 1 часа при 37°C тыльную сторону планшетов герметично закрывают фольгой, в каждую лунку добавляют по 30 мкл сцинтилляционной жидкости (Packard MicroScint 40), планшеты инкубируют в течение 15 минут в темноте и обсчитывают в планшет-ридере TopCount. Для анализа дублированные данные, полученные с использованием независимых аналитических планшетов, нормализуют от 0% до 100% ингибирования, используя контрольные лунки с разбавителем (0% ингибирование) и 3 мкМ немеченого МК-3328 (100% ингибирование). Значения IC₅₀ определяют с помощью сигмоидальной модели ингибирования с четырьмя переменными (верхней, нижней, наклонной, IC₅₀) с наилучшим подбором, используя нормализованные дублированные данные.

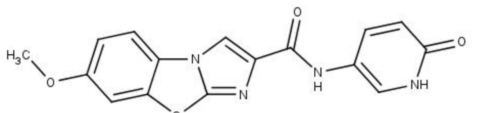
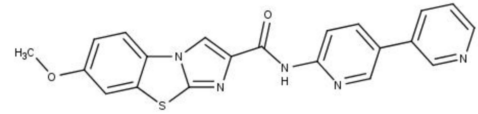
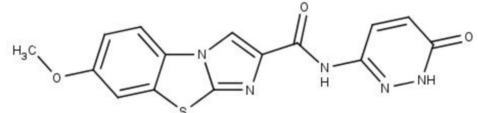
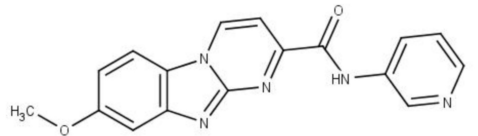
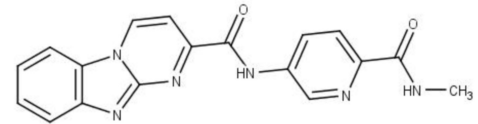
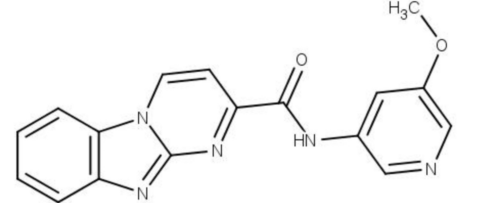
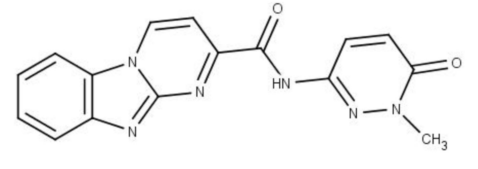
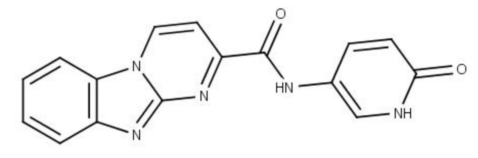
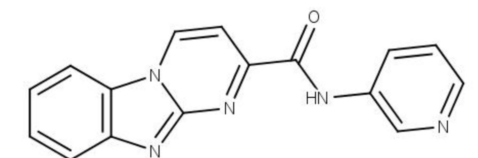
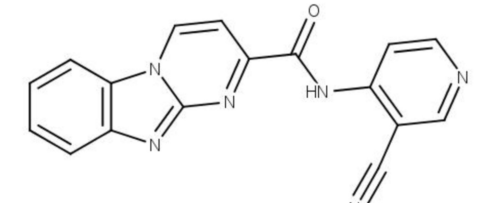
[0242] Активность в анализе связывания радиолигандов, исходя из значений IC₅₀:
 <100 нМ ++++, 100-500 нМ ++> 500 нМ +

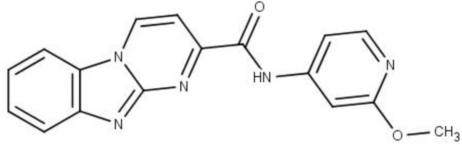
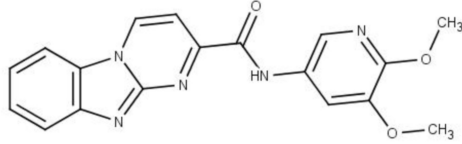
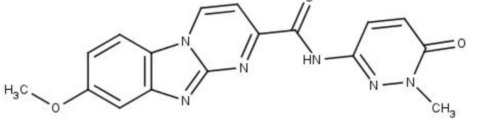
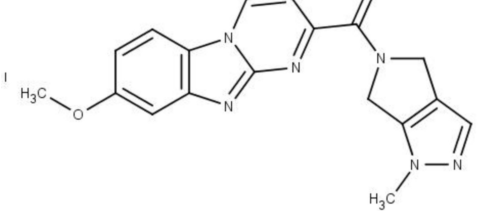
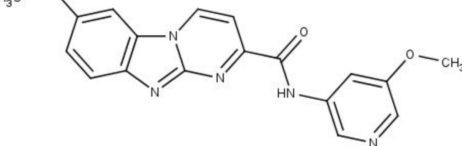
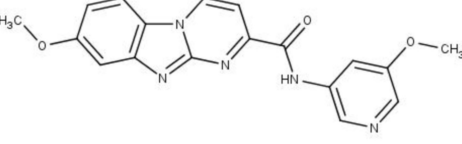
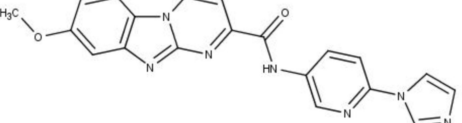
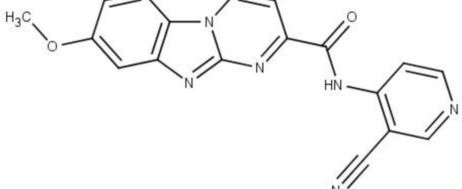
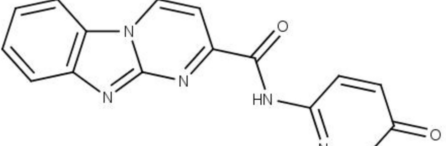
Таблица 22

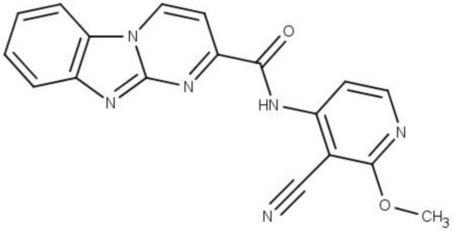
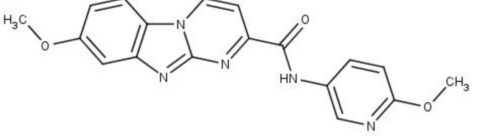
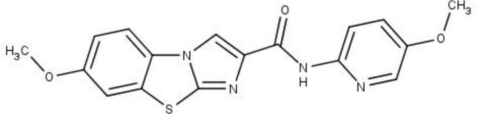
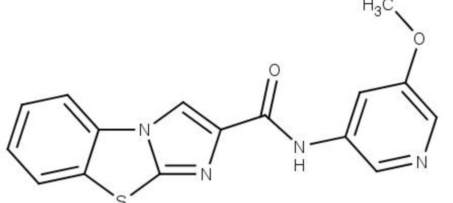
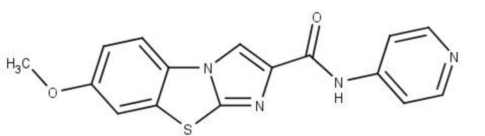
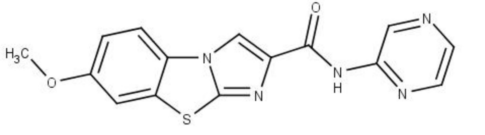
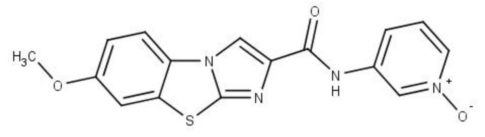
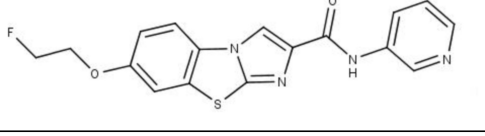
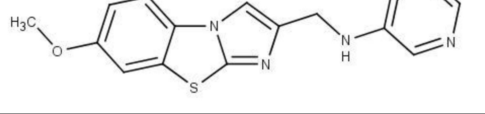
Структура	ИЮПАК название	Активность
	10-Метокси-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
	10-Метокси-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
	10-Метокси-N-(пиридин-3-илметил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+
	10-Метокси-N-метил-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	++

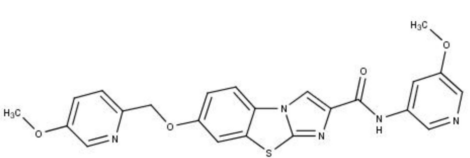
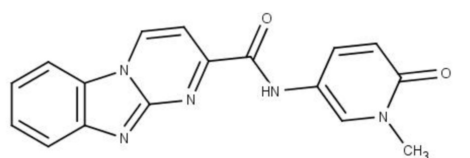
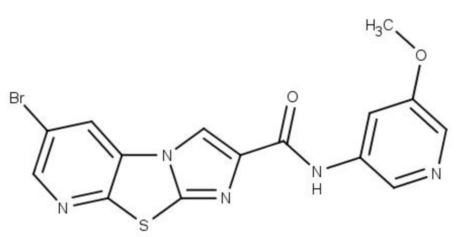
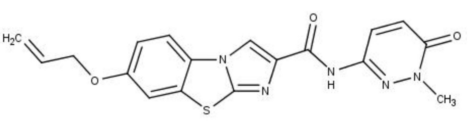
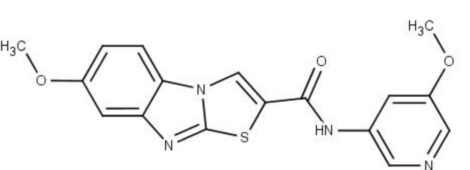
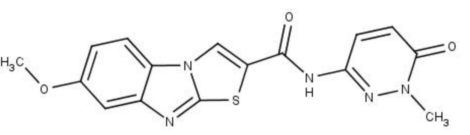
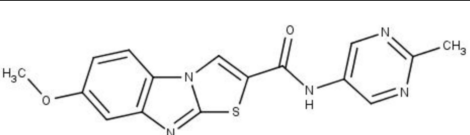
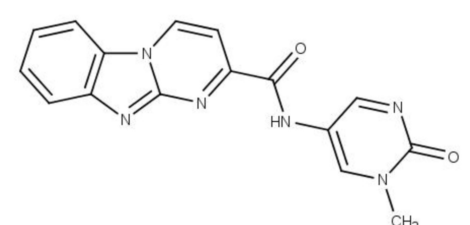
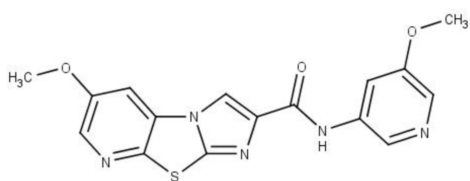
5		<i>N</i> -(1-Бензофуран-5-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0. ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
10		10-Гидроксид- <i>N</i> -(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0. ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
15		<i>N</i> -(6-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
20		<i>N</i> -(6-Фторпиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
25		10-Гидроксид- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0. ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
30		10-Метоксид- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0. ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
35		10-Метоксид- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0. ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	++
40		<i>N</i> -(6-Фторпиридин-3-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0. ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
45		10-Метоксид- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0. ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
		10-Метоксид- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0. ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++

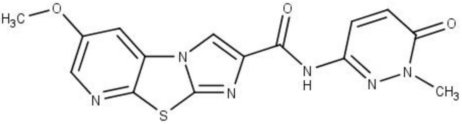
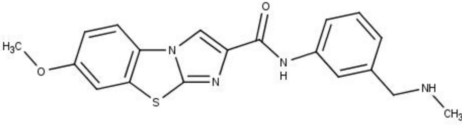
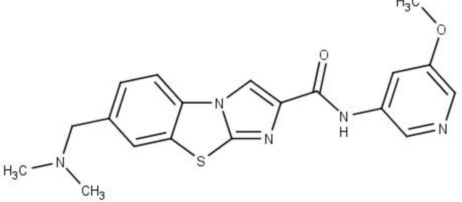
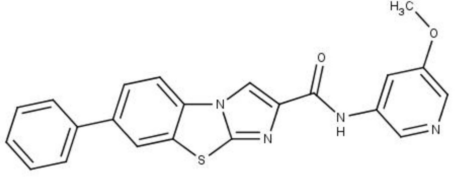
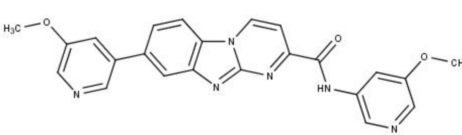
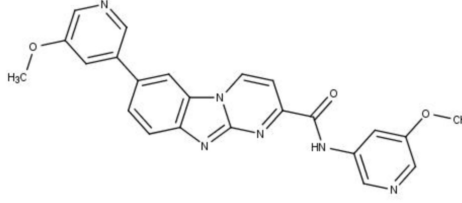
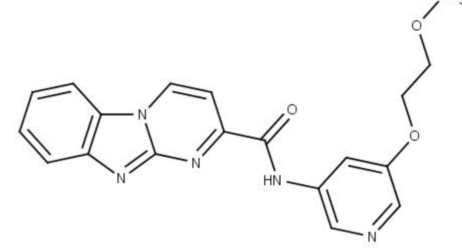
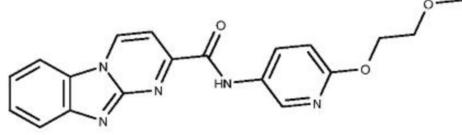
5		10-Метокси- <i>N</i> -[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
		10-Метокси-4-{1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридин-1-карбонил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен	+
10		10-Метокси- <i>N</i> -(6-метилпиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
15		10-Метокси-4-{1-метил-1 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пирозол-5-карбонил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен	+++
20		10-Метокси- <i>N</i> -(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
25		10-Метокси- <i>N</i> -(2-метилпиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
30		<i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -Имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
35		10-Метокси- <i>N</i> -(пиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
40		<i>N</i> -[2-(Диметиламино)этил]-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	++
45		10-Метокси- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	++

		10-Метокси- <i>N</i> -(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
5		10-Метокси- <i>N</i> -[5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-7-тия-2,5-диазатрикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
10		10-Метокси- <i>N</i> -(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
15		5-Метокси- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
20		<i>N</i> -[6-(Метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
25		<i>N</i> -(5-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
30		<i>N</i> -(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
35		<i>N</i> -(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
40		<i>N</i> -(Пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+
45		<i>N</i> -(3-Цианопиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++

5		<i>N</i> -(2-Метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
10		<i>N</i> -(5,6-Диметоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
15		5-Метокси- <i>N</i> -(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
20		5-Метокси-11-{1-метил-1 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пирозол-5-карбонил}-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен	+++
25		4-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
30		5-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
35		<i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -Имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
40		<i>N</i> -(3-Цианопиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
45		<i>N</i> -(6-Оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0. ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++

5		<i>N</i> -(3-Циано-2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
10		5-Метокси- <i>N</i> -(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
15		10-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-2-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
20		<i>N</i> -(5-Метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
25		10-Метокси- <i>N</i> -(пиридин-4-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
30		10-Метокси- <i>N</i> -(пирозин-2-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
35		3-{10-Метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат	++
40		10-(2-Фторэтокс)- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид	+++
45		<i>N</i> -({10-Метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}метил)пиридин-3-амин	+

5		10-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбокса-мид	+++
10		<i>N</i> -(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триа-затрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбокса-мид	++
15		11-Бром- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триа-затрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбокса-мид	+++
20		<i>N</i> -(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбокса-мид	+++
25		10-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбокса-мид	+++
30		10-Метокси- <i>N</i> -(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбокса-мид	+++
35		10-Метокси- <i>N</i> -(2-метилпиримидин-5-ил)-5-тия-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,6,9,11-пентаен-4-карбокса-мид	+++
40		<i>N</i> -(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триа-затрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбокса-мид	+++
45		11-Метокси- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триа-затрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбокса-мид	+++

5		11-Метокси- <i>N</i> -(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тия-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
10		10-Метокси- <i>N</i> -{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид	+++
15		10-[(Диметиламино)метил]- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	++
20		<i>N</i> -(5-Метоксипиридин-3-ил)-10-фенил-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид	+++
25		<i>N</i> ,5-бис(5-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
30		<i>N</i> ,4-бис(5-Метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
35		<i>N</i> -[5-(2-Метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++
40		<i>N</i> -[6-(2-Метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0 ^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид	+++

ПРИМЕР В:

Связывание тритированного соединения 1 способа 1 (10-[³H]-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид) в Аβ агрегатами

[0243] Тритированное соединение 1 способа 1 для ауторадиографических исследований получают обработкой фенольного соединения 2 способа 2 тритированным метилнозилатом и подходящим основанием в N,N-диметилформамиде. Очистка с помощью ВЭЖХ приводит к получению тритированного соединения высокой

5 радиохимической чистоты.

[0244] У 12-месячных гетерозиготных APP/PSL животных извлекают головной мозг (J. Neurochemistry 2009, 108, 1177-1186), быстро замораживают на сухом льду в лодочках небольшой массы, обернутых фольгой, и хранят пакетах со струнным замком при температуре -80°C для изготовления срезов. Используя криостат Leica CM3050S,

10 получают срезы толщиной 20 мкм, представляющие гиппокамп (брегма -1,34/-3,80) и кору головного мозга/полосатое тело (брегма - 1,54/-0,94). Срезы размещают на предметные стекла с полилизинным покрытием и сразу сушат с помощью столика с подогревом.

[0245] Связывание 10-[³H]-метокси-N-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло

15 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид определяют в срезах мозга 12 месячной APP/PSL мыши и однопометницы дикого типа. Аβ агрегат-специфичный радиолиганд, ³H-PiB, используют в качестве положительного контроля. Одно предметное стекло используют для определения общего связывания и одно предметное

20 стекло используют для определения неспецифического связывания радиолиганда в каждой концентрации. Неспецифическое связывание определяют для каждого радиоактивного лиганда в присутствии 1 мкМ соответствующего холодного эквивалента лиганда.

[0246] После промывки срезы головного мозга погружают в ледяную

25 деионизированную воду и затем сушат под струей холодного воздуха. Предметные стекла загружены в кассету бета-томографа 2000 и получают изображения срезов мозга в течение 48 часов в режиме настройки масштабирования.

[0247] Количественное определение и анализ: Интенсивность сигнала (имп/мм²)

30 измеряют для каждой секции мозга с использованием Beta Vision и программного обеспечения. Специфическое (перемещаемое) связывание, выраженное в имп/мм², определяют как разницу между общим и неспецифическим связыванием и рассчитывают следующим образом:

Специфическое связывание=(Общее связывание - неспецифическое связывание)/

35 Общее связывание × 100%.

[0248] Статистический анализ: Статистическую значимость определяют с помощью 2way ANOVA с несколько тестом множества сравнений Тьюки (* p <0,05).

[0249] Результаты: Фигура 1 показывает, что Аβ агрегаты визуализируются в мозге 12-месячной гетерозиготной APP/PS1 мыши после инкубации с 1 нМ 10-[³H]-метокси-N-

40 (пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид (фигура 1А) по сравнению с однопометницы дикого типа (фигура 1В).

Связывание положительного контрольного соединения ³H-PIB с мозгом 18-месячной гетерозиготной APP/PS1 мыши представлена на фигуре 2. На фигуре 4 представлены mHTT, которые визуализируются в мозге 10-недельной R6/2 мыши после инкубации с 0,5 нМ 7-метокси-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-карбоксамид (фигура 4А) по сравнению мозгом однопометницы дикого

45 типа (фигура 4В).

ПРИМЕР С:

Получение изображений *in vivo* с помощью [^{11}C]-соединения 1 способа 1 (10-[^{11}C]-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид) в нокин-модели болезни Хантингтона

5 [0250] ^{11}C -меченое соединение 1 способа 1 оценивают на способность проникать в центральную нервную систему мышей после системного введения и количественно определяют его связывание с мозжечком, стриатумом, гиппокампом и корой головного мозга. Сравнивают три группы животных: мышей дикого типа и мышей, которые являются гетерозиготными или гомозиготными для zQ175 нокин в аллеле. (Menalled
10 L.B. *et al.* Comprehensive behavioral и molecular characterization of a new knock-in mouse model of Huntington's disease: zQ175. PloS One 2012, 7, e49838). Сорок восемь девятимесячных животных (16 дикого типа, 16 гетерозиготных и 16 гомозиготный zQ175) получают из Jackson Laboratory (США). Животных содержат в отделении для животных больницы Каролинского университета в среде с контролируемой температурой ($\pm 21^\circ\text{C}$) и
15 влажностью ($\pm 40\%$) с 12-часовым циклом свет/темнота (свет с 7:00 утра) со свободным доступом к пище и воде. Животным предоставляют по меньшей мере одну неделю для привыкания к отделению для животных перед началом сеансов визуализации. Все эксперименты проводят в светлую фазу цикла.

[0251] Животных анестезируют ингаляцией изофлурана (4-5% изофлурана в
20 кислороде). После анестезии концентрацию изофлурана снижают до 1,5-2% в смеси воздух/кислород (50/50) и животных помещают в сканер на специально отведенную лежанку для мыши. Канюлю вводят в хвостовую вену, через которую вводят радиолиганд. 63-минутное динамическое ПЭТ-сканирование начинают сразу после внутривенного введения радиолиганда. После завершения сеансов визуализации, каждое
25 животное возвращают в его клетку.

Получение изображения и статистический анализ

[0252] Данные, полученные в виде списка, реконструируют в 25 временных интервалов (сканирование 63 минуты=4×10 сек., 4×20 сек., 4×60 сек., 7×180 сек., 6×360 сек.). Реконструкции изображения выполняют с полностью 3-мерным алгоритмом
30 максимизации ожидания максимального правдоподобия (maximum-likelihood expectation maximization - MLEM) с 20 итерациями без коррекции разброса и затухания. Реконструированные динамические ПЭТ-изображения совмещают со встроенным шаблоном MPT мыши, доступным в PMOD, который также включает в себя наборы исследуемой объемной области (volumes of interest - VOI) (PMOD Technologies Ltd., Zurich,
35 Switzerland). С помощью этих наборов VOI получают кривые время-активность (time activity curves - TAC), скорректированные затуханием. Значения поглощения области мозга выражают как процент стандартного поглощения (% standard uptake value - % SUV), который нормализует впрыскиваемую радиоактивность и массу тела. Кроме того, вычисляют площадь под кривой (AUC). Выбранными областями интереса (regions
40 of interest - ROI) являются кора головного мозга, гиппокамп, стриатум и мозжечок.

[0253] Средние значения SUV в процентах и AUC для ^{11}C -меченого соединения 1 способа 1 в четырех областях мозга для трех групп мышей представлены в таблице 23. Повышенное связывание радиолиганда наблюдается во всех четырех областях головного мозга у мышей, которые являются гомозиготными по zQ175 аллелю, по сравнению с
45 мышами дикого типа. На фигуре 3 представлены значения AUC в четырех областях головного мозга для трех групп животных.

ТАБЛИЦА 23

[0254] Средние значения SUV в процентах и AUC для ^{11}C -меченого соединения 1

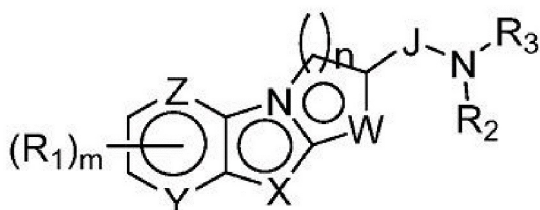
способа 1 в коре головного мозга, гиппокампе, стриатуме и мозжечке животных дикого типа (WT), гетерозиготных (Het) по zQ175 и гомозиготных (Hom) по zQ175. Каждая величина представлена как среднее значение $\pm$ среднеквадратическое отклонение (standard deviation - SD).

	% SUV			AUC		
	WT (n=7)	Het (n=6)	Hom (n=8)	WT (n=7)	Het (n=6)	Hom (n=8)
Кора головного мозга	67,1 $\pm$ 5,7	73,4 $\pm$ 5,1	93,1 $\pm$ 9,6	2036 $\pm$ 131	2236 $\pm$ 116	3542 $\pm$ 397
Гиппокамп	73,3 $\pm$ 6,5	82,0 $\pm$ 6,3	107,1 $\pm$ 10,8	1965 $\pm$ 101	2212 $\pm$ 120	3570 $\pm$ 274
Стриатум	71,9 $\pm$ 6,7	82,7 $\pm$ 7,0	107,6 $\pm$ 9,6	1906 $\pm$ 97	2243 $\pm$ 146	3597 $\pm$ 231
Мозжечок	74,1 $\pm$ 7,1	80,5 $\pm$ 6,5	92,3 $\pm$ 11,3	2043 $\pm$ 96	2219 $\pm$ 135	3024 $\pm$ 221

[0255] Различные модификации, дополнения, замещения и вариации иллюстративных примеров, представленных в описании, будут очевидны специалистам в данной области техники. Такие модификации также включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Радиофармацевтическое средство, включающее соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, где

m равно 0, 1 или 2;

n равно 1 или 2;

J представляет собой C(=O) или -CH₂-;

X представляет собой S или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH;

W представляет собой N или S;

каждый R₁ независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкокси, гидроксильной группы, C₆₋₁₂ арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₃₋₁₀ циклоалкокси или C₁₋₆ алкила, где каждый C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкокси, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₂ арил или 5-10-членный гетероарил является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, -NR₄R₅, галогена или 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одним - тремя C₁₋₆ алкокси;

R₂ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; и

R₃ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₂ арил, аралкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, 3-10-членный гетероциклоалкенил, содержащий один или более гетероатомов,

выбранных из N, O и S, 5-10-членный гетероарил или гетероаралкил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо
 5 выбранными из гидроксильной группы, C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси или галогеном, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена,
 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -(CH₂)_tNR₄R₅, оксо, циано или -C(O)-NR₄R₅, или

R₂ и R₃ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членное
 10 гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкила, галогена или -C(O)-NR₄R₅;

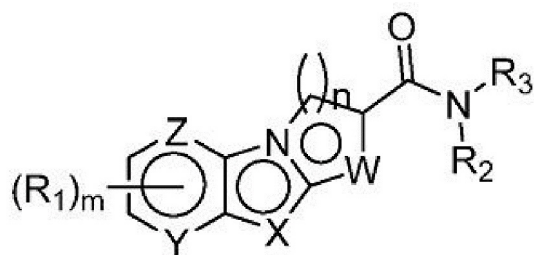
t равно 0, 1 или 2;

каждый R₄ независимо выбран из водорода или C₁₋₆ алкила; и

каждый R₅ независимо выбран из водорода или C₁₋₆ алкила;

15 где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль мечено(а) одним или несколькими позитронно-активными радионуклидами.

2. Радиофармацевтическое средство по п. 1, где соединение представляет собой
 соединение формулы I(a)



Формула I(a)

3. Радиофармацевтическое средство по п. 1 или 2, где Y представляет собой CH.

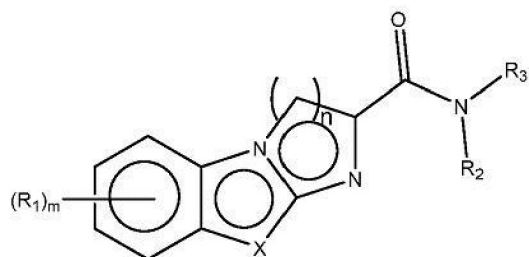
4. Радиофармацевтическое средство по п. 1 или 2, где Y представляет собой N.

5. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-4, где Z представляет собой
 30 CH.

6. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-5, где W представляет собой
 N.

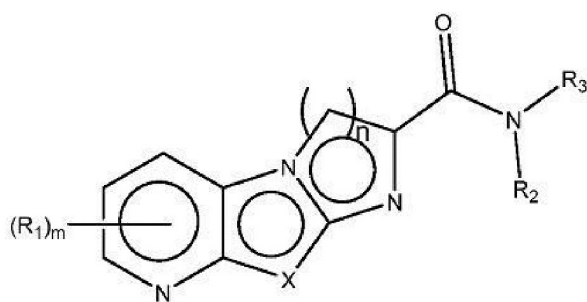
7. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-5, где W представляет собой
 35 S.

8. Радиофармацевтическое средство по п. 1, где соединение представляет собой
 соединение формулы II(a)



Формула II(a)

9. Радиофармацевтическое средство по п. 1, где соединение представляет собой
 соединение формулы II(b)



Формула II(b)

10. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-9, где X представляет собой S.

11. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-9, где X представляет собой N.

12. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-11, где R₂ представляет собой водород.

13. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-11, где R₂ представляет собой метил.

14. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-13, где R₃ выбран из пиридин-3-ила, пиридин-3-илметила, 1-бензофуран-5-ила, 1*H*-пиразол-4-ила, 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, пиримидин-5-ила, этила, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, пиридин-2-ила, пиридин-4-ила, пиразин-2-ила, 2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ила или фенила, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -(CH₂)_tNR₄R₅, циано или -C(O)-NR₄R₅.

15. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-13, где R₃ выбран из пиридин-3-ила, 5-метоксипиридин-3-ила, 6-метоксипиридин-3-ила, 6-фторпиридин-3-ила, 6-метилпиридин-3-ила, 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ила, пиридин-3-илметила, 1-бензофуран-5-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ила, 2-метилпиримидин-5-ила, 6-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ила, 2-(диметиламино)этила, 2-метоксиэтила, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ила, 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ила, 6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, 2-метоксипиридин-4-ила, 5,6-диметоксипиридин-3-ила, 3-цианопиридин-4-ила, 3-циано-2-метоксипиридин-4-ила, 5-метоксипиридин-2-ила, пиридин-4-ила, пиразин-2-ила, 3-пиридинил-1-оксида, 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ила, 3-[(метиламино)метил]фенила, 5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ила или 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ила.

16. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-14, где R₂ и R₃ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ила, индолин-1-ила, 4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-5(1*H*)-ила или 4,6-дигидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкила или галогена.

17. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-16, где n равно 1.

18. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-16, где n равно 2.

19. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-18, где m равно 1.

20. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-18, где m равно 2.

21. Радиофармацевтическое средство по п. 19 или 20, где каждый R_1 независимо

5 выбран из галогена, C_{1-6} алкокси, гидроксильной группы, C_{6-12} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S или C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, C_{6-12} арил или 5-10-членный гетероарил является необязательно замещенным одной или двумя группами, независимо
10 выбранными из C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одним-двумя C_{1-6} алкокси.

22. Радиофармацевтическое средство по п. 19, 20 или 21, где каждый R_1 независимо
15 выбран из брома, метокси, 2-фторэтокси, проп-2-ен-1-илокси, (диметиламино)метила, фенила, 5-метоксипиридин-3-ила, (5-метоксипиридин-2-ил)метокси или гидроксильной группы.

23. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-18, где m равно 0.

24. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-9, где каждый R_4 независимо
20 выбран из водорода или C_{1-3} алкила.

25. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-9, где каждый R_5 независимо выбран из водорода или C_{1-3} алкила.

26. Радиофармацевтическое средство по п. 1, где соединение выбрано из следующих соединений:

25 10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

30 10-метокси-*N*-(пиридин-3-илметил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-метил-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

35 *N*-(1-бензофуран-5-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-гидрокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

40 *N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

45 10-гидрокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-4-{1*H*,2*H*,3*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-карбонил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

10-метокси-*N*-(6-метилпиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-4-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

10-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-[6-(1-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-[2-(диметиламино)этил]-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(2-метоксиэтил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-[5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло

[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5 *N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-цианопиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10 *N*-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

15 5-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-11-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен;

20 4-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

25 *N*-[6-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-цианопиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

30 *N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-циано-2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

35 10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

40 10-метокси-*N*-(пиридин-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиразин-2-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

45 3-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат;

10-(2-фторэтокси)-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-({10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}метил)пиридин-3-амин;

10-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-
5 диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-
2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

11-бром-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
10 (12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тиа-2,5-
диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
15 (12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(2-метилпиримидин-5-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
(8),3,6,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло
20 [7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

11-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-
1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

11-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло
25 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло
[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

10-[(диметиламино)метил]-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло
30 [6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-10-фенил-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N,5-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2
35 (7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N,4-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2
(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2
40 (7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид и

N-[6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2
(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид.

27. Радиофармацевтическое средство по любому из пп. 1-26, в котором один или
несколько позитронно-активных радионуклидов выбраны из ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O или ¹⁸F.

28. Способ получения диагностических изображений пациента, включающий введение
45 эффективного количества радиофармацевтического средства по любому из пп. 1-27
пациенту и получение изображения по меньшей мере части организма указанного
пациента.

29. Способ по п. 28, в котором получение изображения по меньшей мере части организма указанного пациента включает получение изображения для выявления наличия или отсутствия мутантного белка хантингтина (mНТТ белка) или его агрегатов в организме указанного пациента и выявление наличия или отсутствия патологического

процесса.

30. Способ по п. 29, в котором указанный mНТТ белок или его агрегаты присутствуют в головном мозге, печени или мышце указанного пациента.

31. Способ по п. 29, в котором указанный mНТТ белок или его агрегаты присутствуют в головном мозге указанного пациента.

32. Способ по п. 29, в котором указанный mНТТ белок или его агрегаты присутствуют в базальных ганглиях, коре головного мозга, гиппокампе или стволе головного мозга указанного головного мозга указанного пациента.

33. Способ по п. 29, в котором патологический процесс представляет собой нейродегенеративное заболевание.

34. Способ по п. 33, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, прионную болезнь или спиноцеребеллярную атаксию.

35. Способ по п. 33, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (HD).

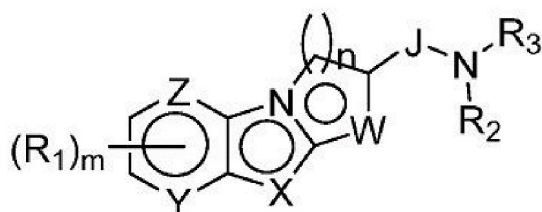
36. Способ по любому из предыдущих пп. 28-34, в котором указанное эффективное количество указанного радиофармацевтического средства содержит от примерно 0,1 до примерно 20 мКи.

37. Способ по п. 36, в котором эффективное количество радиофармацевтического средства содержит примерно 10 мКи.

38. Способ по любому из предыдущих пп. 28-37, в котором получение изображения включает получение изображения позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), получение ПЭТ-изображения с одновременным получением изображения компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), получение ПЭТ-изображения с одновременным получением изображения магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ) или их комбинацию.

39. Способ по п. 38, в котором получение изображения включает получение ПЭТ-изображения.

40. Соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

m равно 0, 1 или 2;

n равно 1 или 2;

J представляет собой C(=O) или -CH₂-;

X представляет собой S или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH;

W представляет собой N или S;

каждый R_1 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкокси, гидроксильной группы, C_{6-12} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, C_{3-10} циклоалкокси или C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-6} алкил, C_{6-12} арил или 5-10-членный гетероарил является
 5 необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, $-NR_4R_5$, галогена или 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одним - тремя C_{1-6} алкокси;

10 R_2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{6-12} арил, аралкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, 3-10-членный гетероциклоалкенил, содержащий один или более гетероатомов,
 15 выбранных из N, O и S, 5-10-членный гетероарил или гетероаралкил, каждый из которых является необязательно замещенным одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси или галогеном, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, 5-10-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из
 20 N, O и S, $-(CH_2)_tNR_4R_5$, оксо, циано или $-C(O)-NR_4R_5$, или

R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила,
 25 галогена или $-C(O)-NR_4R_5$;

t равно 0, 1 или 2;

каждый R_4 независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила; и

каждый R_5 независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила.

41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из следующих соединений:

10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
 35 (12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-3-илметил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
 (12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-метил-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
 40 (12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-бензофуран-5-ил)-10-метокси-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
 (12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-гидрокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1
 45 (12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-фторпиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-

гексаен-11-карбоксамид;

10-гидрокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

5 10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10 *N*-(6-фторпиридин-3-ил)-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

15 10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

20 10-метокси-4-{1*H*,2*H*,3*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-карбонил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

10-метокси-*N*-(6-метилпиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-4-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен;

25 10-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

30 *N*-[6-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиримидин-5-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

35 *N*-[2-(диметиламино)этил]-10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(2-метоксиэтил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

40 10-метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-[5-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

45 10-метокси-*N*-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(пиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-цианопиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-11-{1-метил-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-5-карбонил}-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен;

4-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-[6-(1*H*-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил]-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-цианопиридин-4-ил)-5-метокси-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N-(3-циано-2-метоксипиридин-4-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

5-метокси-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-2-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиридин-4-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(пиразин-2-ил)-7-тия-2,5-диазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-

пентаен-4-карбоксамид;

3-{10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-амидо}пиридин-1-ий-1-олат;

10-(2-фторэтоксид)-*N*-(пиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-({10-метокси-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-ил}метил)пиридин-3-амин;

10-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

11-бром-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-10-(проп-2-ен-1-илокси)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,6,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-(2-метилпиримидин-5-ил)-5-тиа-2,7-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,6,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

11-метокси-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

11-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7-тиа-2,5,9-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

10-метокси-*N*-{3-[(метиламино)метил]фенил}-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),3,5,9,11-пентаен-4-карбоксамид;

10-[(диметиламино)метил]-*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-10-фенил-7-тиа-2,5-дiazатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),3,5,8,10-пентаен-4-карбоксамид;

N,5-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

N,4-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид;

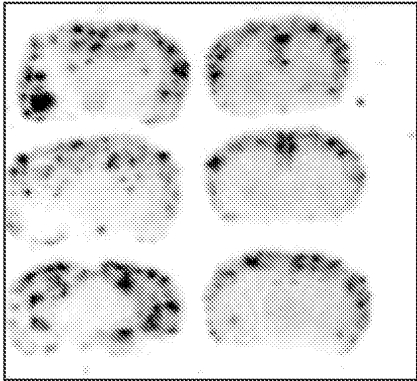
N-[5-(2-метоксиэтоксид)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид и

N-[6-(2-метоксиэтоксид)пиридин-3-ил]-1,8,10-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-2(7),3,5,8,10,12-гексаен-11-карбоксамид.

1

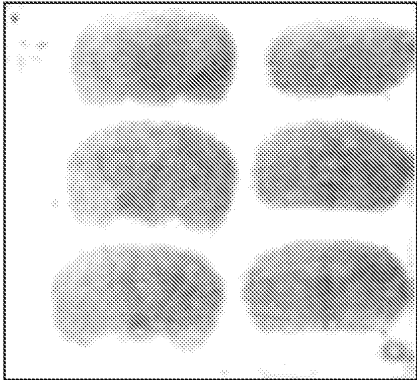
1/4

APP/PS1



ФИГ. 1А

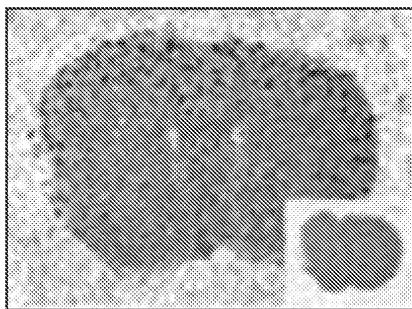
WT



ФИГ. 1В

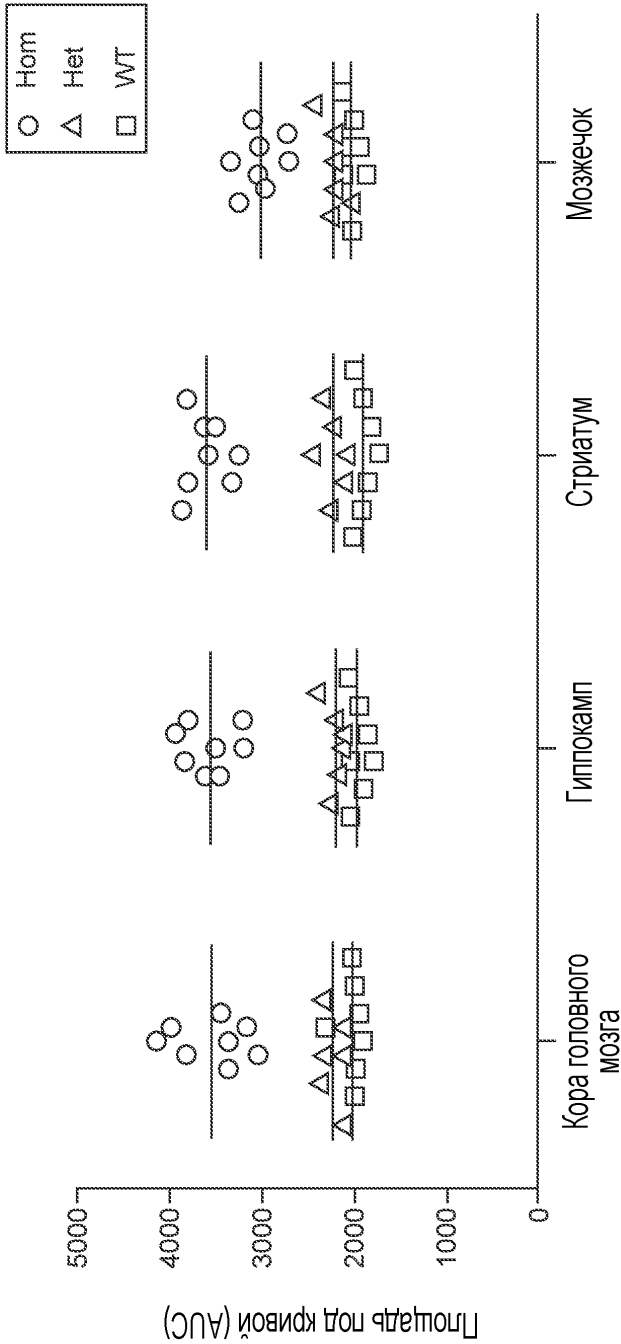
2

2/4



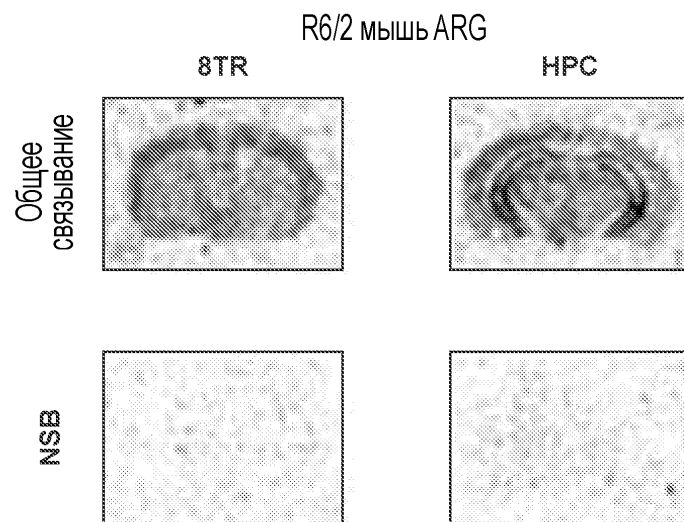
ФИГ. 2

3/4

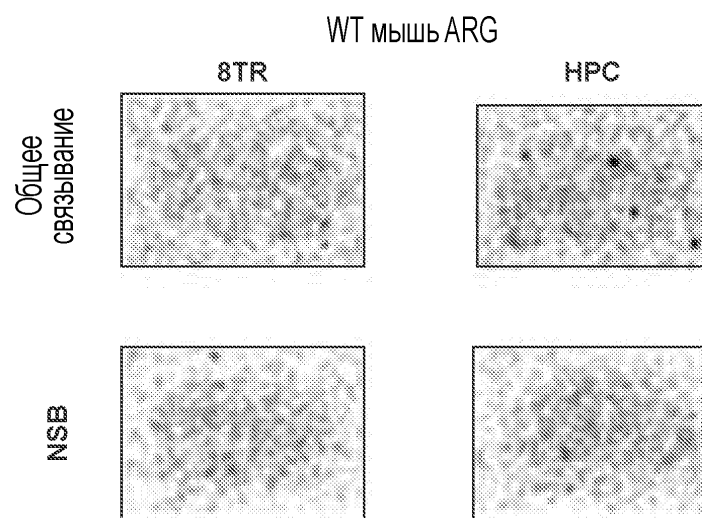


ФИГ.3

4/4



ФИГ. 4А



ФИГ. 4В