

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047105**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.31

(21) Номер заявки
202192808

(22) Дата подачи заявки
2020.04.08

(51) Int. Cl. *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 235/30 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(54) **ИНДУКТОРЫ НМОХ1**

(31) **62/833,031; 62/932,629**

(32) **2019.04.12; 2019.11.08**

(33) **US**

(43) **2022.01.28**

(86) **PCT/US2020/027240**

(87) **WO 2020/210339 2020.10.15**

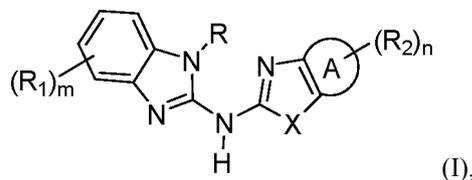
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МИТОБРИДЖ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Биддл Маргарет, Ключе Артур (US),
Сасмал Санджита (IN), Лагу Бхарат,
Ву Синьюань (US), Огияма Такаси
(JP), Белл Эрик (US)**

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

(56) **WO-A2-2012094580
US-A1-2011201604
WO-A1-2011103018
WO-A1-2016089648
WO-A2-2007095124**

(57) Изобретение относится к соединениям структуры (I),



в качестве индукторов гемоксигеназы 1 (НМОХ 1). Изобретение также относится к способу контроля активности, или количества, или и активности, и количества гемоксигеназы 1 у млекопитающего субъекта. Определения переменных представлены в изобретении.

047105 B1

047105 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/833031, поданной 12 апреля 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 62/932629, поданной 8 ноября 2019 г. Полное содержание вышеупомянутых заявок включено в настоящий документ в качестве ссылки.

Область техники

Настоящая заявка относится к индукторам НМОХ1 (гемоксигеназы 1) и способам их применения, например, для контроля активности или количества, или и активности и количества, гемоксигеназы у млекопитающего субъекта.

Уровень техники

Окислительный стресс представляет собой дисбаланс между продуцированием клеточных активных форм кислорода (ROS) и клеточными реакциями на ROS, такими как разложение видов ROS и продуцирование эндогенных антиоксидантных молекул.

ROS служат критическим потребностям подачи клеточных сигналов, но могут оказывать неблагоприятное действие при сверхпродуцировании или оставлении без контроля. Повышенные уровни ROS в клетке может привести к повреждению таких компонентов, как жиры, белки, полисахариды и ДНК. Продолжительный окислительный стресс также связан с хроническими заболеваниями, поражающими почти все основные системы органов. Например, длительный окислительный стресс вовлечен в начало или прогрессирование болезненных состояний, таких как нейродегенеративные заболевания, заболевания легких, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, диабет, воспалительная боль и рак. Соответственно, стратегии смягчения окислительного стресса желательны для ряда терапевтических условий.

В нормальных физиологических условиях, продуцирование ROS уравнивается четко определенным и консервативным набором клеточных путей, которые реагируют на, ограничивают и восстанавливают повреждения, вызванные ROS. Этот адаптивный набор генов называется системой II фазы. Они кодируют ферменты, которые непосредственно разлагают ROS, а также увеличивают уровни клеточных эндогенных антиоксидантных молекул, включая глутатион и билирубин.

Было обнаружено, что в ферментной системе фазы II ключевым компонентом является НМОХ1, ген человека, кодирующий фермент гемоксигеназу 1. Роль НМОХ1 заключается в метаболизме гема в билирубин, оксид углерода и свободное железо с помощью двухстадийного процесса. Первой стадией и ограничивающей скоростью стадией является продуцирование биливердина и монооксида углерода из гема с помощью НМОХ1. Второй стадией является продуцирование билирубина из биливердина биливердин-редуктазой. Было показано, что и билирубин, и оксид углерода поглощают ROS и обладают мощной антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

Было показано, что агенты, индуцирующие продуцирование НМОХ1, обладают полезной активностью на моделях диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии и функции легких. Гем, ионы тяжелых металлов (например, арсенита, кадмия, железа, свинца, хрома и ртути) и электрофилы (например, натуральные продукты, такие как сульфорафан и куркумин) могут вызывать продуцирование НМОХ1. Индукция НМОХ1 и других генов фазы II контролируется рядом факторов транскрипции, которые реагируют на тяжелые металлы, гем и электрофилы. Факторы транскрипции Nrf2, Bach1 и малые белки Maf особенно важны в этом процессе. Например, общая последовательность, называемая антиоксидантно-чувствительным элементом (ARE), присутствует в промоторе каждого гена ферментов фазы II, и ее экспрессия индуцируется фактором транскрипции Nrf2 (фактором 2, связанным с NF-E2).

НМОХ1 также индуцируется как часть общего стрессового ответа на стимулы, такие как тепловой шок, окислительный стресс и цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли и интерлейкин-6 (IL-6). Этот стрессовый ответ рассматривается как полезный, поскольку он приводит к защите уязвимых клеток от множественных атак.

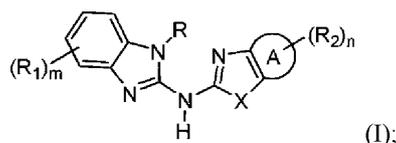
Сообщалось, что НМОХ1 может быть индуцирован малыми молекулами, которые связываются с фактором транскрипции Bach1. Было показано, что связывание гема с Bach1 снижает связывающую активность ДНК Bach1 и индуцирует транскрипцию гена. См. Ogawa K. et al., EMBO J. (2001), 20:2835-284. Кроме того, сообщалось, что малые молекулы индуцируют НМОХ1 через связывание с Bach1. См. Atacks OC et al., PLOS ONE (2014), 9(7):e101044, WO 2011/103018 и WO 2012/094580.

Как таковая, существует потребность в новых индукторах НМОХ1 и/или связывающих/ингибиторах Bach 1 для вышеперечисленных терапевтических показаний.

Сущность изобретения

Заявитель обнаружил новые соединения, которые являются эффективными индукторами НМОХ1 (см. примеры 1-142). В частности, было продемонстрировано, что определенные соединения настоящего изобретения эффективно индуцируют продуцирование НМОХ1 (см. пример 143). Также, определенные соединения по изобретению имеют сочетание желательных свойств, включая мощную активность по индуцированию НМОХ1 (пример 143), значительно пониженное ингибирование hERG по сравнению с определенными конкурентными соединениями (см. пример 145), хорошую растворимость (пример 144) и сильное влияние на экспрессию белка НМОХ1 in vivo (пример 151). Более того, заявитель также обнаружил, что соединения, описанные в настоящем изобретении, связываются с 1 (см. пример 146).

В одном варианте осуществления представлено соединение, представленное следующей структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, определение каждой переменной даны ниже.

Здесь также описаны фармацевтические композиции соединений по настоящему изобретению. Конкретные варианты осуществления включают фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и одно или несколько соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемую соль.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли полезны в качестве агентов, которые индуцируют продуцирование и/или повышают активность НМОХ1, и, таким образом, могут быть полезны для лечения различных хронических заболеваний, которые связаны, по крайней мере частично, с окислительным стрессом, включая, но не ограничиваясь ими: фиброзные заболевания, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, почечные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания печени, заболевания глаз, заболевания щитовидной железы, вирусные инфекции, остеопороз, нарушения, связанные с беременностью, эндометриоз, диабет, рак, кожные заболевания, митохондриальные заболевания, гематологические нарушения и мышечные заболевания.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает лечение вышеупомянутых заболеваний или состояний у субъекта путем введения субъекту эффективного количества одного или нескольких соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей описанные соединения.

В настоящем изобретении также представлено применение одного или нескольких соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений по настоящему изобретению, для приготовления лекарственного средства для лечения указанных выше заболеваний или состояний.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько описанных соединений, для применения при лечении указанных выше заболеваний или состояний.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1А и 1В представлены графики, показывающие значительное кратное изменение генспецифичной мРНК в клетках НерG2, обработанных соединением из примера 17 или Nrf2 активатором ДМФ. На фиг. 1А показано, что соединение из примера 17 индуцирует экспрессию НМОХ1 намного сильнее, чем ДМФ. На фиг. 1В показано, что соединение из примера 17 и ДМФ индуцируют экспрессию FTH1 со сравнимым увеличением кратности.

На фиг. 2 представлен график, показывающий, что соединение из примера 17 дозозависимо ингибирует стаз микрососудов у мышей Townes-SS с серповидными клетками. Мышам Townes-SS один раз в день вводят через зонд носитель или соединение из примера 17 в течение 8 дней. После последнего желудочного зондирования мышам имплантируют камеры спинной кожной складки и 20-22 проточных венулы отбирают и картируют в подкожный слой кожи с помощью интравитальной микроскопии. Затем мышам вводят через хвостовую вену панхематин (3,2 мкмоль гема/кг массы тела). Через 1 ч после инфузии каждую венулу повторно исследуют на предмет стаза микрососудов (отсутствие кровотока) и данные выражают как % стаза. Значения стаза являются средними±СО. Односторонний ANOVA с методом множественных сравнений Даннета с носителем **** p<0,0001.

На фиг. 3 представлен график, показывающий долю увеличения F-клеток у мышей Townes-SS, обработанных соединением из примера 17. Мазки крови получают с использованием гепаринизированной цельной крови для окрашивания F-клеток. Окрашенные F-клетки и общее количество эритроцитов подсчитывают на мазках крови в четырех полях; среднее=77 эритроцитов/поле. F-клетки выражают как долю от общего количества эритроцитов. Значения являются средними значениями±СО. Односторонний ANOVA с методом множественных сравнений Даннета с носителем ** p≤0,01, *** p≤0,001, **** p≤0,0001.

На фиг. 4 представлен график, показывающий уровни глутатиона (GSH) в первичных эндотелиальных клетках человека. Двусторонний непарный t-критерий по сравнению с ДМСО ##### p≤0,0001, односторонний ANOVA с методом множественных сравнений Даннета с гемином (график GSH) **** p≤0,0001.

На фиг. 5 представлен график, показывающий кратное изменение экспрессии генов в первичных эндотелиальных клетках человека. ##### p≤0,0001, односторонний ANOVA с методом множественных сравнений Даннета с TNFα (график VCAM) **** p≤0,0001.

Подробное описание

В ответ на повышенные уровни активных форм кислорода (ROS) клетки индуцируют экспрессию генов, реагирующих на окислительный стресс, таких как гены, кодирующие белки, которые разрушают

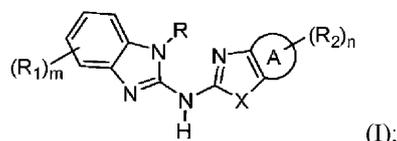
ROS или повышают уровни эндогенных антиоксидантных молекул клетки. Один из таких генов является НМОХ1. Индукция экспрессии НМОХ1 и других генов, чувствительных к окислительному стрессу, частично регулируется фактором транскрипции Nrf2. В базовых условиях, адаптерный белок Keap1 образует гетеродимер с Nrf2, таргетируя Nrf2 для протеолиза и подавляя Nrf2-опосредованную транскрипцию. При воздействии на клетки химических электрофилов или агентов, повышающих ROS, взаимодействие Keap1 с Nrf2 ослабляется и уровни Nrf2 в клетке повышаются, что, в свою очередь, увеличивает уровни Nrf2 в ядре и приводит к индукции генов, чувствительных к окислительному стрессу. Активность Nrf2 также регулируется репрессором транскрипции Bach1, который блокирует связывание Nrf2 с промоторной областью генов, чувствительных к окислительному стрессу.

Чтобы смягчить эффекты окислительного стресса в клетке, например, в условиях болезни, желательно идентифицировать соединения, которые способствуют индукции экспрессии генов, чувствительных к окислительному стрессу, например, соединения, которые модулируют взаимодействие Nrf2 с Keap1 или взаимодействие Bach1 с элементом распознавания Maf (MARE) для увеличения транскрипции цитопротекторного гена. Однако также желательно, чтобы такие соединения не действовали как электрофилы или иным образом не вызывали стрессовый ответ в клетке.

Соединения по изобретению.

В настоящем изобретении описаны варианты осуществления соединений, имеющих общую структуру формулы (I).

В первом варианте осуществления в изобретении представлено соединение, представленное следующей структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо А является 5-7-членным моноциклическим циклоалкилом, 5-7-членным моноциклическим гетероциклом, 5-6-членным гетероариллом или фенилом;

X является -O-;

R представляет собой

(1) -(C₁-C₂)-алкил, необязательно замещенный -(C₁-C₂)-алкокси, -NR^aR^a, или -SO₂R^a; или

(2) -(CH₂)_i4-6-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним -OH или -(C₁-C₄)-алкил;

каждый R₁ независимо является галогеном, -(CH₂)_kCOOH, -(CH₂)_kCO(C₁-C₄)-алкилом, необязательно замещенным галогеном, -(CH₂)_pC(=O)NR^aR₃, -CH(CF₃)NR^aR₃, -C(=NOH)CF₃ или -CH(CF₃)OR₃;

каждый R₂ независимо является галогеном; CN; -(C₁-C₄)-алкилом, необязательно замещенным галогеном; -(C₁-C₄)-алкокси, необязательно замещенным галогеном, гидрокси, метокси или этокси; -C(=O)(C₁-C₄)-алкилом; 3-4-членным моноциклическим циклоалкилом; -O(CH₂)_j4-6-членным моноциклическим гетероциклом; 4-6-членным моноциклическим гетероциклом или 5-6-членным гетероариллом;

каждый R₃ независимо является H, (C₁-C₄)-алкилом, (C₁-C₄)-алкокси, -(CH₂)_{p1}4-6-членным моноциклическим гетероциклом, -(CH₂)_{p1}NH-5-членным моноциклическим гетероциклом, 5-членным гетероариллом, -O(CH₂)_{p2}NR^aC(=O)(C₁-C₄)-алкилом, (CH₂)_{p2}O(CH₂)_{p2}O(C=O)(C₁-C₄)-алкилом или (CH₂)_{p2}NHC(=O)(C₁-C₄)-алкилом, где алкил, алкокси, представленные R₃, или в группе, представленной R₃, необязательно замещены одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из -OH, -(C₁-C₄)-алкила, -(C₁-C₄)-галогеналкила, -(C₁-C₄)-гидроксиалкила, -(C₁-C₄)-алкокси, -S(O)₂(C₁-C₄)-алкил, -(C₁-C₄)-гидроксиалкокси и -NR^aR^a;

каждый R^a независимо является -H или -(C₁-C₄)-алкилом;

i равно 0 или 1;

k равно 0;

m равно 0, 1 или 2;

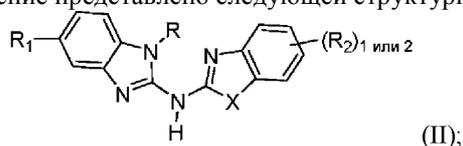
n равно 0, 1 или 2;

p равно 0;

p₁ равно 0, 1, 2 или 3; и

p₂ равно 2 или 3.

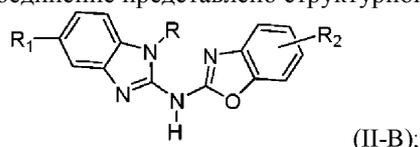
Во втором варианте осуществления в изобретении представлено соединение по предыдущему варианту осуществления, где соединение представлено следующей структурной формулой (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где остальные переменные такие, как определены в

первом варианте осуществления.

В третьем варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому или второму варианту осуществления, где соединение представлено структурной формулой (II-B)



или его фармацевтически приемлемая соль, где остальные переменные такие, как определены в первом варианте осуществления.

В четвертом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R является $-(C_1-C_4)$ -алкилом, необязательно замещенным метокси или $-SO_2CH_3$; $-(CH_2)$ -тетрагидрофуранилом; $-(CH_2)$ -оксетанилом, необязательно замещенным гидрокси; пирролидинилом; пиперидинилом; или тетрагидропиранилом; где пирролидинил или пиперидинил необязательно замещен $-(C_1-C_4)$ -алкилом, где оставшиеся переменные такие, как определены в первом варианте осуществления.

В пятом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему, четвертому, варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R является пирролидинилом; пиперидинилом; или тетрагидропиранилом; где пирролидинил или пиперидинил необязательно замещен $-(C_1-C_4)$ -алкилом, где оставшиеся переменные такие, как определены в первом варианте осуществления.

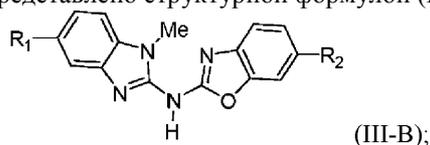
В шестом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему, четвертому, пятому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 является $-COOH$, $-C(=O)CF_3$, $-CH(CF_3)(NH_2)$, $-C(=NOH)CF_3$ или $-C(=O)NHR_3$, где оставшиеся переменные такие, как определены в первом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

В седьмом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему, четвертому, пятому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 0 или R_2 является галогеном; CN; $-(C_1-C_4)$ -алкилом, необязательно замещенным галогеном; $-(C_1-C_4)$ -алкокси, необязательно замещенным галогеном, гидрокси, метокси или этокси; $-C(=O)(C_1-C_4)$ -алкилом; циклопропилом; O-тетрагидропиранилом; N-пирролидинилом; или тиазолилом, где оставшиеся переменные такие, как определены в первом варианте осуществления. В предпочтительном варианте осуществления R_2 является $-OCF_3$.

В восьмом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, вариантам осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 является (C_1-C_4) -алкилом, (C_1-C_4) -алкокси, $(CH_2)_{p1}4-6$ -членным моноциклическим гетероциклилом или $(CH_2)_{p2}NHC(=O)(C_1-C_4)$ -алкилом, где алкил или алкокси, представленные R_3 , или в группе, представленной R_3 необязательно замещены одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из $-OH$, $-(C_1-C_4)$ -алкила, $-(C_1-C_4)$ -галогеналкила, $-(C_1-C_4)$ -гидроксиалкила, $-(C_1-C_4)$ -алкокси, $-S(O)_2(C_1-C_4)$ -алкила, $-(C_1-C_4)$ -гидроксиалкокси и $-NR^aR^a$, где оставшиеся переменные такие, как определены в первом варианте осуществления.

В девятом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому вариантам осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 является галогеном; CN; $-(C_1-C_4)$ -алкилом, необязательно замещенным галогеном; $-(C_1-C_4)$ -алкокси, необязательно замещенным галогеном, гидрокси, метокси или этокси; $-C(=O)(C_1-C_4)$ -алкилом; циклопропилом; O-тетрагидропиранил; N-пирролидинилом; или тиазолилом, где оставшиеся переменные такие, как определены в первом варианте осуществления.

В десятом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по третьему варианту осуществления, где соединение представлено структурной формулой (III-B)



или его фармацевтически приемлемая соль, где остальные переменные такие, как определены в первом варианте осуществления.

В одиннадцатом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 является $-COOH$ или $-C(=O)NHR_3$; R_3 является $-(C_1-C_4)$ -алкилом, $-гидрокси(C_1-C_4)$ -алкилом-, $-метокси(C_1-C_4)$ -алкилом-, $-амино(C_1-C_4)$ -алкилом-, $-(C_1-C_4)$ -гидроксиалкокси (C_1-C_4) -алкилом- или $-(CH_2)_{p2}NHC(=O)(диметиламино(C_1-C_4))$ -алкилом), где оставшиеся переменные такие, как определены в первом варианте осуществления.

В двенадцатом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или R_2 является галогеном, $-(C_1-C_4)$ -галогеналкилом, $-(C_1-C_4)$ -галогеналкокси, $-(C_1-C_4)$ -алкокси, необязательно замещенным метокси, или $-N$ -пирролидинилом, где оставшиеся переменные такие, как определены в первом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом вариантах осуществления. В предпочтительном варианте осуществления R_2 является F, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$ или $-N$ -пирролидинилом.

В тринадцатом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому или десятому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0, R_1 является $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ -алкилом, необязательно замещенный $-OH$, NH_2 или $-(C_1-C_4)$ -гидроксиалкокси, и R_2 является $OCH_2CH_2OCH_3$.

В четырнадцатом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 является $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ -алкилом, замещенным $-(C_1-C_4)$ -гидроксиалкокси, где остальные переменные такие, как определены в двадцать втором варианте осуществления.

В пятнадцатом варианте осуществления в изобретении представлено соединение по первому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 является $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ -алкилом, замещенным $-(C_1-C_4)$ -алкокси, и R_2 является $OCH_2CH_2OCH_3$.

В одном варианте осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль выбирают из соединений, описанных в примерах и табл. 1.

Определения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтической соли, которая в рамках здравого медицинского заключения подходит для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции и соизмерима с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge et al., Describes pharmacologically acceptable salts in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

В настоящее изобретение включены фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем изобретении соединений. Соединения, имеющие основные группы, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. Подходящие фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли описанных в настоящем изобретении соединений включают соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, этансульфоновая, метансульфоновая и янтарная), кислоты). Соединения настоящего изобретения с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция).

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген" означает галоген и включает хлор, фтор, бром и йод.

Термин "алкил", используемый отдельно или как часть более крупной группы, такой как "алкокси" или "галогеналкил" и подобные, означает насыщенный алифатический одновалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа обычно имеет 1-5 атомов углерода, т.е. (C_1-C_5) -алкил. В контексте настоящего описания, группа " (C_1-C_4) -алкил" означает радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении. Примеры включают метил, этил, n -пропил, изопропил и подобные.

Термин "алкокси" означает алкильный радикал, присоединенный через атом, связывающий кислород, представленный $-O$ -алкилом. Например, " (C_1-C_4) -алкокси" включает метокси, этокси, прокси и бутокси.

Термины "галогеналкил" и "галогеналкокси" означают алкил или алкокси, в зависимости от случая, замещенные одним или несколькими атомами галогена.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклической насыщенной углеводородной кольцевой системе. Если не указано иное, циклоалкил имеет 3-7 атомов углерода. Например, C_3 - C_6 -циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если не указано иное, "циклоалкил" имеет от трех до шести атомов углерода.

Термин "гетероарил", "гетероароматическое", "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа", "гетероароматическое кольцо" или "гетероароматическая группа", используемый отдельно или как часть более крупной группы, как в "гетероаралкиле" или "гетероарилалкокси", относится к моноциклическим ароматическим кольцевым группам, имеющим пять или шесть кольцевых атомов (т.е. "5-6-членным"), выбранным из углерода и по меньшей мере одного (обычно от 1 до 4, более типично 1 или 2) гетероатомов (например, кислорода, азота или серы).

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают фуранил (например, 2-фуранил,

3-фуранил), имидазолил (например, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), оксадиазолил (например, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), пиразолил (например, 3-пиразолил, 4-пиразолил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), триазолил (например, 2-триазолил, 5-триазолил), тетразолил (например, тетразолил), тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил), пиримидинил, пиридинил и пиридазинил.

Термин "гетероцикл" относится к моноциклическому не ароматическому кольцевому радикалу, содержащему 3-7 кольцевых атомов (т.е. "3-7-членному"), выбранных из атома углерода и 1 или 2 гетероатомов. Каждый гетероатом независимо выбран из азота, четвертичного азота, окисленного азота (например, NO); кислорода; и серы, включая сульфоксид и сульфон. Типовые гетероциклические группы включают морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гидантоинил, валеролактамил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиридинил и подобные. "Замещенная гетероциклическая группа" замещена в любом одном или нескольких замещаемых кольцевых атомах, которыми являются атом углерода в кольце или атом азота в кольце, связанный с водородом.

В настоящем изобретении многие группы (например, алкил, алкилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, гетероарил, гетероарилен, гетероцикл или гетероциклический) называются либо "замещенными", либо "необязательно замещенными". Если группа модифицирована одним из этих терминов, если не указано иное, это означает, что любая часть группы, которая известна специалисту в данной области техники как доступная для замещения, может быть замещена, что включает один или несколько заместителей. Если присутствует более одного заместителя, каждый заместитель может быть выбран независимо. Такие средства замещения хорошо известны в данной области техники и/или описаны в настоящем изобретении. Необязательные заместители могут быть любыми заместителями, которые подходят для присоединения к группе.

Подходящими заместителями являются такие, которые не оказывают значительного вредного воздействия на способность соединения индуцировать НМОХ1. Если подходящие заместители конкретно не перечислены, типовые заместители включают, но не ограничены ими, (C₁-C₅)-алкил, (C₁-C₅)-гидроксиалкил, (C₁-C₅)-галогеналкил, (C₁-C₅)-алкокси, (C₁-C₅)-галогеналкокси, галогеном, гидроксил, -CN, -NH₂, -NO₂, -OR^{c1}, -NR^{a1}R^{b1}, -S(O)_{ii}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)_{ii}R^{b1}, -S(O)_{ii}NR^{a1}R^{b1}, -C(=O)OR^{a1}, -OC(=O)OR^{a1}, -C(=S)OR^{a1}, -O(C=S)R^{a1}, -C(=O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}C(=O)R^{b1}, -C(=S)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}C(=S)R^{b1}, -NR^{a1}(C=O)OR^{b1}, -O(C=O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}(C=S)OR^{b1}, -O(C=S)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}(C=O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}(C=S)NR^{a1}R^{b1}, -C(=S)R^{a1}, -C(=O)R^{a1}, фенил или 5-6-членный гетероарил. Каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбирают из -H и (C₁-C₅)-алкила, необязательно замещенного гидроксидом или (C₁-C₃)-алкокси; R^{c1} является -H, (C₁-C₃)-галогеналкилом или (C₁-C₅)-алкилом, где (C₁-C₅)-алкил необязательно замещен гидроксидом или (C₁-C₃)-алкокси; и ii равно 1 или 2.

Фармацевтические композиции.

Описанные здесь соединения являются индукторами НМОХ1. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает один или несколько индукторов НМОХ1 или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

"Фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемый разбавитель" относятся к веществу, которое способствует составлению и/или введению активного агента и/или абсорбции субъектом, и могут быть включены в композиции настоящего описания, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на субъекта. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей включают воду, NaCl, нормальные солевые растворы, лактированный Рингер, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие агенты, наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, покрытия, подсластители, ароматизаторы, растворы соли (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, гидроксиметилцеллюлозу, сложные эфиры жирных кислот, поливинилпирролидин и красители и подобные. Такие препараты могут быть стерилизованы и при желании смешаны со вспомогательными агентами, такими как смазывающие агенты, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и подобные, которые не вступают в вредную реакцию с или не препятствуют активности соединений, представленных в настоящем изобретении. Специалист в данной области техники поймет, что другие фармацевтические эксципиенты подходят для использования с описанными соединениями.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению необязательно включают один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей для них, таких как лактоза, крахмал, целлюлоза и декстроза. Также могут быть включены другие эксципиенты, такие как ароматизаторы, подсластители и консерванты, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилпарабены. Более полные списки подходящих эксципиентов можно найти в Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th ed., Pharmaceutical Press (2005)). Специалист в данной области техники должен знать, как приготовить составы, подходящие

для различных типов путей введения. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003-20th edition) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованной в 1999 г. Носители, разбавители и/или эксципиенты являются "приемлемыми" в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не вредны для ее реципиента.

Способы лечения.

В некоторых вариантах осуществления изобретение представляет способы увеличения активности или количества НМОХ1 у человека, включающие введение человеку эффективного количества соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли или эффективного количества их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам активации фактора транскрипции Nrf2 у человека, включающим введение человеку эффективного количества соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли или эффективного количества их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретение представляет способы снижения количества ROS у человека, включающие введение человеку эффективного количества соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли или эффективного количества их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретение представляет способы использования эффективного количества соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли или эффективного количества их фармацевтической композиции. Соединения по изобретению и их фармацевтические композиции могут быть полезны для множества терапевтических применений, включая, например, лечение и/или уменьшение широкого спектра заболеваний и нарушений, включая, например, фиброзные заболевания, нейродегенеративное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание почек, воспалительное заболевание, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание щитовидной железы, вирусную инфекцию, остеопороз, нарушения, связанные с беременностью, эндометриоз, диабет, рак, кожные заболевания, митохондриальные заболевания, гематологические нарушения и заболевания мышц. Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по изобретению, их фармацевтически приемлемой соли и/или их фармацевтических композиций.

Соединения, которые увеличивают уровни или активность НМОХ1, потенциально полезны при лечении заболеваний или состояний, которые могут быть связаны, по меньшей мере, частично, с окислительным стрессом, таких как, но не ограничиваясь ими, фиброзные заболевания, нейродегенеративное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание почек, воспалительное заболевание, заболевание печени, заболевание глаз, заболевание щитовидной железы, вирусную инфекцию, остеопороз, нарушения, связанные с беременностью, эндометриоз, диабет, рак, кожные заболевания, митохондриальные заболевания, гематологические нарушения и заболевания мышц. В настоящем изобретении заболевания или состояния, связанные с окислительным стрессом, также включают хронические эффекты (например, повреждение тканей, хроническое воспаление), связанные со стойким или долгосрочным повышением окислительного стресса из-за заболеваний или состояний, описанных в настоящем изобретении.

Фиброзные заболевания, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, фиброзные заболевания легких, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), идиопатический фиброз легких и саркоидоз; фиброзные заболевания печени, в том числе вызванные алкогольным циррозом, стеатозом, холестазом, побочным действием лекарственных средств и вирусной инфекцией; и фиброзные заболевания кожи, включая аутоиммунные заболевания, такие как склеродермия и псориаз.

Нейродегенеративные заболевания, связанные с окислительным стрессом, включают, помимо прочего, атасию Фридрейха, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, дегенеративное заболевание черепно-мозгового нерва и синдром Шарко-Мари-Тута.

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, гипертонию, сердечную недостаточность, гиперхолестеринемию, атеросклероз, артериосклероз, тромбоз, острый коронарный тромбоз, тромбоз глубоких вен, заболевание периферических сосудов, застойную сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, недостаточность артериальной фистулы для диализа, ишемическое реперфузионное повреждение, первичную легочную гипертензию, первичную легочную артериальную гипертензию и вторичную легочную артериальную гипертензию.

Заболевания почек, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, острое повреждение почек, поликистоз почек, синдром Альпорта, диабетическую нефропатию, гломерулярный нефрит, волчаночный нефрит, серповидно-клеточную нефропатию и острый тубулярный некроз.

Воспалительные заболевания, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, астму, хроническое обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легких, воспалительный синдром кишечника, болезнь Крона, целиакию, язвенный колит, хроническое воспалительное заболевание кишечника, склеродермию, дерматит, системную красную волчанку, эзофагит, васкулит,

панкреатит, тендинит, остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и хроническое воспаление головного мозга.

Заболевания печени, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, токсичность печени, вызванную лекарственными средствами, не алкогольный стеатогепатит и гепатит, например, инфекционный гепатит В и инфекционный гепатит С.

Глазные заболевания и состояния, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, конъюнктивит, глаукому, увеит, заживление ран (например, после операции, такой как LASIK), травмы глаза, трансплантаты роговицы, эндотелиальную дистрофию роговицы Фукса, дегенерацию желтого пятна, катаракту, легкую ретинопатию, пигментный ретинит, диабетическую ретинопатию и ретинопатию недоношенных, а также воспаления и повреждения тканей, связанные с этими заболеваниями.

Заболевания щитовидной железы, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, болезнь Грейвса, фолликулярную аденому и папиллярную и фолликулярную карциномы.

Заболевания легких, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, бронхит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, идиопатический фиброз легких, легочный бронхит, бронхоэктазы, отек легких и эмфизему легких.

Кожные заболевания, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, дерматит, склеродермию и псориаз.

Вирусные инфекции, связанные с окислительным стрессом, включают как вирусную репликацию вирусов, так и повреждение тканей (например, фиброз) из-за окислительного стресса в результате хронической вирусной инфекции, для вирусов, включая, но не ограничиваясь ими, вирус иммунодефицита человека, гепатит В, гепатит С и вирус герпеса.

Диабетические состояния включают, но не ограничиваются ими, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, гестационный диабет, преддиабет, гипергликемию и метаболический синдром, а также вторичные состояния, возникающие в результате диабетических состояний (например, застойную сердечную недостаточность и нефропатию).

Митохондриальные заболевания, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, митохондриальные миопатии, наследственную оптическую невропатию Лебера (LHON), миоклоническую эпилепсию с рваными красными волокнами (MERRF), митохондриальную энцефаломиопатию, лактацидемию и инсультоподобные эпизоды (MELAS) или синдром Лея.

Гематологические нарушения, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, анемию Даймонда-Блэкфана, миелодиспластический синдром, серповидно-клеточную анемию и бета-талассемию.

Заболевания мышц, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Лейдена, мышечную дистрофию Беккера, миотоническую дистрофию и рабдомиолиз.

Раки, связанные с окислительным стрессом, включают, но не ограничиваются ими, рак груди, колоректальный рак, рак легких, рак яичников, рак матки, рак простаты, лейкозы, лимфомы, рак мозга (включая мультиформную глиобластому и нейробластому), рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, меланому, гепатоцеллюлярную карциному, рак почек и саркомы мягких тканей. В одном варианте осуществления раком является рак груди, рак толстой кишки и рак яичников. В другом варианте осуществления раком является рак груди, рака мозга, рака толстой кишки, колоректального рака, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы легкого, метастатической меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака яичников и рака почек. В одном варианте осуществления раком является рак легких, рак толстой кишки, рак мозга, нейробластома, рак простаты, меланома, мультиформная глиобластома или рак яичников. В другом варианте осуществления раком является рак легких, рак груди, рак толстой кишки, рак мозга, нейробластома, рак простаты, меланома, мультиформная глиобластома или рак яичников. В еще одном варианте осуществления раком является рак груди, рак толстой кишки и рак легких. В другом варианте осуществления раком является рак груди. В еще одном варианте осуществления раком является рак груди базального подтипа или люминальный рак груди подтипа В. В еще одном варианте осуществления раком является рак груди базального подтипа. В еще одном варианте осуществления основным подтипом рака груди является ER (рецептор эстрогена), HER2 и PR (рецептор прогестерона) отрицательный рак груди. В еще одном варианте осуществления раком является рак мягких тканей. "Рак мягких тканей" является признанным в данной области термином, который охватывает опухоли, происходящие из любой мягкой ткани тела. Такая мягкая ткань соединяет, поддерживает или окружает различные структуры и органы тела, включая, но не ограничиваясь ими, гладкие мышцы, скелетные мышцы, сухожилия, фиброзные ткани, жировую ткань, кровеносные и лимфатические сосуды, периваскулярную ткань, нервы, мезенхимальные клетки и синовиальные ткани. Таким образом, раки мягких тканей могут возникать в жировой ткани, мышечной ткани, нервной ткани, ткани суставов, кровеносных сосудах, лимфатических сосудах и фиброзных тканях. Рак мягких тканей может быть доброкачественным или злокачественным. Обычно злокачественные опухоли мягких тканей называются сарко-

мами или саркомами мягких тканей. Существует множество типов опухолей мягких тканей, в том числе липома, липобластома, гибернома, липосаркома, лейомиома, лейомиосаркома, рабдомиома, рабдомиосаркома, нейрофиброма, шваннома (неврилемома), неврома, злокачественная шваннома, нейрофибросаркома, невrogenная саркома, узловатый тендосиновит, синовиальная саркома, гемангиома, гломусная опухоль, гемангиоперицитомы, гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, саркома Капоши, лимфангиома, фиброма, эластофиброма, поверхностный фиброматоз, фиброзная гистиоцитома, фибросаркома, фиброматоз, возвышающаяся дерматофибросаркома (DFSP), злокачественная фиброзная гистиоцитома (MFH), миксома, зернистоклеточная опухоль, злокачественные мезенхимомы, альвеолярная саркома мягкой части, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома и десмопластическая мелкоклеточная опухоль. В конкретном варианте осуществления раком мягких тканей является саркома, выбранная из группы, состоящей из фибросаркомы, саркомы желудочно-кишечного тракта, лейомиосаркомы, дедифференцированной липосаркомы, плеоморфной липосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, круглоклеточной саркомы и синовиальной саркомы.

Таким образом, настоящее изобретение представляет способ лечения, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения по меньшей мере одного из заболеваний или состояний, перечисленных выше.

"Субъектом" является млекопитающее, предпочтительно, человек, но также может быть животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашние животные (например, собаки, кошки и подобные), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и подобные) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и подобные).

Способы введения и дозированные формы.

Точное количество соединения, вводимое субъекту для получения "эффективного количества", будет зависеть от способа введения, типа и тяжести заболевания или состояния и от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Специалист в данной области техники сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. При введении в комбинации с другими терапевтическими агентами, например, при введении в комбинации с противораковым агентом, "эффективное количество" любого дополнительного терапевтического агента будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозировки для одобренных терапевтических агентов известны и могут быть скорректированы специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния, которое лечат, и количеством используемого соединения по изобретению в соответствии с, например, дозировками, указанными в литературе и рекомендованными в Physician's Desk Reference (57th ed., 2003).

Термин "эффективное количество" означает количество которое, при введении субъекту, приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая клинические результаты, например, ингибирует, подавляет или уменьшает симптомы состояния, которое лечат, у субъекта, по сравнению с контролем. Например, терапевтически эффективное количество можно вводить в стандартной дозированной форме (например, от 0,1 мг до примерно 50 г/сутки, альтернативно от 1 мг до примерно 5 г/сутки и в другом варианте альтернативно от 10 мг до 1 г/сутки).

Используемые в настоящем изобретении термины "вводить", "введение", "введение" и подобные относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки композиций к желаемому месту биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, внутрисуставные (в суставы), внутривенные, внутримышечные, внутриопухолевые, внутрикожные, внутрибрюшинные, подкожные, пероральные, местные, интратекальные, ингаляционные, трансдермальные, ректальные и подобные.

Методы введения, которые можно использовать с описанными в настоящем изобретении агентами и способами, можно найти, например, в Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; и Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Кроме того, описанные индукторы НМОХ1 можно вводить совместно с другими терапевтическими агентами. Используемые здесь термины "совместное введение", "вводимый в сочетании с" и их грамматические эквиваленты предназначены для охвата введения двух или нескольких терапевтических агентов одному субъекту и предназначены для включения схем лечения, в которых агенты вводят одним и тем же или разными путями введения или в одно и то же или в разное время. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько описанных здесь соединений будут вводиться совместно с другими агентами. Эти термины охватывают введение двух или нескольких агентов субъекту так, чтобы оба агента и/или их метаболиты присутствовали в субъекте одновременно. Они включают одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях и/или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, и другие агенты вводят в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, и другие агенты смешаны в композицию.

Конкретный способ введения и схема дозирования будут выбраны лечащим врачом с учетом конкретных обстоятельств случая (например, субъекта, заболевания, вовлеченного болезненного состояния,

конкретного лечения). Лечение может включать суточные, несколько суточных или менее суточных (например, еженедельные, ежемесячные и т.д.) дозы в течение периода от нескольких дней до месяцев или даже лет. Однако специалист в данной области техники сразу же распознает подходящие и/или эквивалентные дозы, глядя на дозировки одобренных композиций для лечения заболевания с использованием описанных индукторов НМОХ1 в качестве руководства.

Представленные в настоящем изобретении соединения или соответствующие фармацевтические композиции можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области техники. Соединения по настоящему изобретению можно вводить, например, пероральным, парентеральным, буккальным, сублингвальным, назальным, ректальным, пластырным, насосным или трансдермальным введением, и фармацевтические композиции составляют соответствующим образом. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Фармацевтическая композиция по изобретению составлена таким образом, чтобы быть совместимой с предполагаемым путем введения. В варианте осуществления композицию составляют в соответствии с обычными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения человеку. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения.

Обычно для перорального терапевтического введения соединение по настоящему изобретению может быть включено с эксципиентом и использоваться в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и подобных.

Обычно для парентерального введения растворы соединения по настоящему изобретению обычно можно приготовить в воде, подходящей для смешивания с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также могут быть приготовлены дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях с или без спирта, и в маслах. В обычных условиях хранения и использования, эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

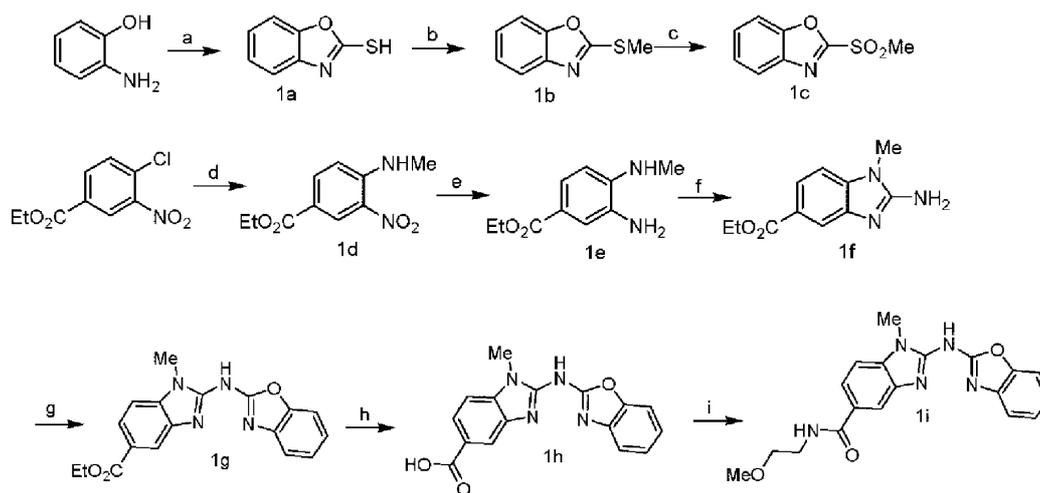
Обычно для инъекций подходят стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки соединения, описанного в настоящем изобретении, для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций.

Примеры

Сокращения, применяемые во всем описании, могут быть суммированы ниже с их конкретным значением.

АЦН - ацетонитрил;
 АсОН - уксусная кислота;
 Ас₂О - уксусный ангидрид;
 АlСl₃ - хлорид алюминия;
 безв. - безводный;
 водн. - водный;
 ВОС - трет-бутилоксикарбонил;
 шс - широкий синглет;
 конц. - концентрированный;
 °С - градусы Цельсия;
 КДИ - карбонилдиимидазол;
 СН₃МgBr - бромид метилмагния;
 CS₂ - дисульфид углерода;
 д - дублет;
 δ - дельта;
 ДХМ - дихлорметан;
 ДИПЭА - N,N-диизопропилэтиламин;
 ДМФА - N,N-диметилформамид;
 ДМСО - диметилсульфоксид;
 ДМСО-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид;
 D₂O - дейтерированная вода;
 ДФФА - дифенилфосфорил азид;
 EDC·HCl - гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида;
 EtOH - этанол;
 EtOAc - этилацетат;
 г - грамм;
 ч - час;

^1H - протон;
 H_2 - водород;
 НАТУ - N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]-пиридин-1-илметилен]-N-метилметанаминия
 гексафторфосфат N-оксид;
 НВТУ - N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат;
 ^1H ЯМР - протонный ядерный магнитный резонанс;
 HNO_3 - азотная кислота;
 H_2O - вода;
 HCl - хлористоводородная кислота;
 Гц - герц;
 H_2SO_4 - серная кислота;
 J - константа сочетания;
 K_2CO_3 - карбонат калия;
 KOH - гидроксид калия;
 K_3PO_4 - фосфат калия;
 ЖХ - жидкостная хроматография;
 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ - моногидрат гидроксида лития;
 M^+ - молекулярный ион;
 м - мультиплет;
 М - моль;
 м-ХПБК - мета-хлорпербензойная кислота;
 MeI - метилйодид;
 MeOH - метанол;
 мг - миллиграммы;
 мин - минуты;
 МГц - мегагерц (частота);
 мл - миллилитр;
 mM - миллимоль;
 МС - масс-спектрокопия;
 m/z - отношение массы к заряду;
 N - нормальность;
 NaNH_4 - боргидрид натрия;
 NaN - гидрид натрия;
 NaHCO_3 - гидрокарбонат натрия;
 NaNO_2 - нитрит натрия;
 NaNO_3 - нитрат натрия;
 NaOEt - этоксид натрия;
 NaOH - гидроксид натрия;
 NaOMe - метоксид натрия;
 NBS - N-бромсукцинимид;
 Pd/C - палладий на угле;
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - ацетат палладия (II);
 POCl_3 - оксихлорид фосфора;
 P_2S_5 - пентасульфид фосфора;
 PtO_2 - диоксид платины;
 % - процент;
 pH - водородный ион;
 ф./кв. д. - фунты на квадратный дюйм;
 кв - квартет;
 к. т. - комнатная температура;
 с - синглет;
 SOCl_2 - тионилхлорид;
 т - триплет;
 ФТБА - фторид тетра-н-бутиламмония;
 TBDMSCl - трет-бутилдиметилхлорсилан;
 ТЭА - триэтиламин;
 ТФК - трифторуксусная кислота;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 ТСХ - тонкослойная хроматография.
 Примеры 1h и 1i. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- Дисульфид углерода, КОН, этанол, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
- K_2CO_3 , метилиодид, ацетонитрил, $0^\circ C$ - к. т., 5 ч.
- м-ХПБК, ДХМ, $0^\circ C$ - к. т., 4 ч.
- Метиламин, ДМФ, $60^\circ C$, 16 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 5 ч.
- Цианоген бромид, ТГФ, H_2O , $50^\circ C$, 16 ч.
- NaH, 2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- LiOH H_2O , ТГФ, этанол, вода, $60^\circ C$, 16 ч.
- 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, $0^\circ C$ - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез бензо[d]оксазол-2-тиола (1a).

К раствору 2-аминофенола (4,0 г, 36,7 ммоль) в этаноле (80 мл) при к. т. добавляют порошковый гидроксид калия (3,59 г, 64,2 ммоль) и дисульфид углерода (20 мл, 330,3 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой (100 мл) и подкисляют 1 N HCl. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 72%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,85 (шс, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 3H);

ЖХ-МС: m/z 152,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез 2-(метилтио)бензо[d]оксазола (1b).

К раствору бензо[d]оксазол-2-тиола (3,0 г, 19,9 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) при $0^\circ C$ добавляют карбонат калия (3,01 г, 21,9 ммоль) и метилиодид (1,36 мл, 21,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (60 мл), экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением продукта, который применяют на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки (2,5 г, 76%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,65-7,62 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 2H), 2,76 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 166,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез 2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола (1c).

К раствору 2-(метилтио)бензо[d]оксазола (500 мг, 3,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при $0^\circ C$ добавляют мета-хлорпербензойную кислоту (938 мг, 9,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (40 мл) и водный слой экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (6×150 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением продукта, который сразу применяют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (300 мг).

ЖХ-МС: m/z 198,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез этил 4-(метиламино)-3-нитробензоата (1d).

К раствору этил 4-хлор-3-нитробензоата (30,0 г, 131 ммоль) в ДМФА (100 мл) при к. т. добавляют метиламин (26,8 мл (40% водный раствор), 262 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при $60^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (1000 мл) и перемешивают при к. т. в течение 1 ч. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением продукта в виде желтого твердого вещества (26,0 г, 89%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,59 (шс, 1H), 7,99 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,01 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 225,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия е: синтез этил 3-амино-4-(метиламино)бензоата (1e).

К раствору этил 4-(метиламино)-3-нитробензоата (13,0 г, 58 ммоль) в метаноле (180 мл) добавляют суспензию 10% Pd/C (1,3 г в 10 мл этанола) под атмосферой азота. Колбу выдерживают в шейкере Парра при к. т. под давлением водорода (60 ф./кв. д.) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 88%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,23 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц 1H), 7,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,38-5,37 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,77 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 195,1 (M+1) $^+$.

Стадия f: синтез этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1f).

К раствору этил 3-амино-4-(метиламино)бензоата (5,6 г, 28,8 ммоль) в ТГФ (23 мл) и водой (56 мл) при к. т. добавляют цианоген бромид (3,7 г, 34,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Водный слой подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют EtOAc (2x250 мл). Объединенный органический слой промывают водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением продукта, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (5,2 г, 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,70 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=1,2 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (с, 2H), 4,27 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 1,32 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия g: синтез этил 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1g).

К раствору этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (150 мг, 0,68 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при к. т. добавляют гидрид натрия (96 мг, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин после добавления 2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола (202 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч и концентрируют, разбавляют водой (20 мл) и подкисляют (pH~6) с 1 N HCl. Полученное твердое вещество фильтруют, сушат под вакуумом и очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 22%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,30 (шс, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 3H), 7,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 337,0 (M+1) $^+$.

Стадия h: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (1h).

К перемешиваемому раствору этил 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (50 мг, 0,15 ммоль) в смеси растворителя ТГФ (1 мл), этанола (1 мл) и воды (0,5 мл), добавляют моногидрат гидроксида лития (19 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде, подкисляют 1 N HCl с получением твердого вещества, которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,60 (шс, 2H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=1,6 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 3,64 (с, 3H); ЖХ-МС: m/z 308,6 (M+1) $^+$.

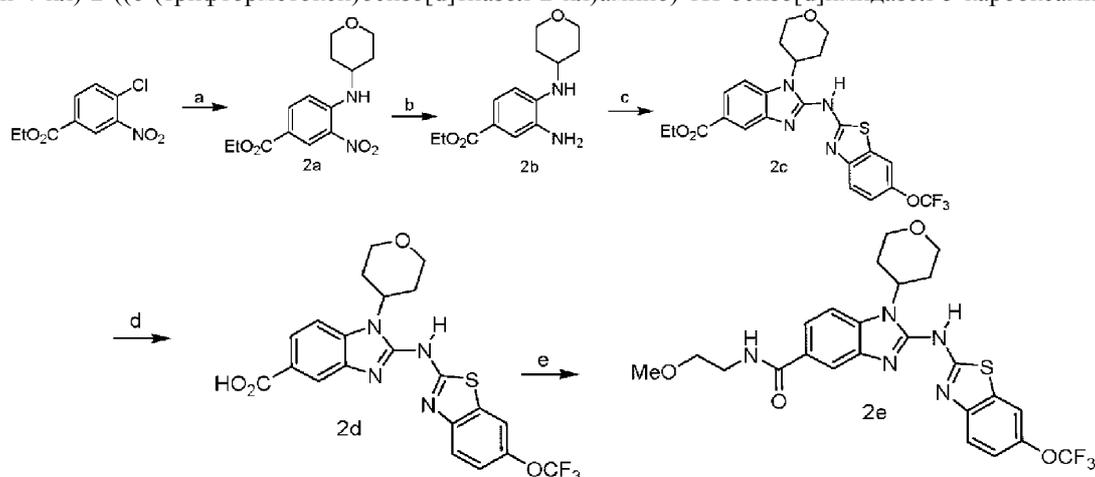
Стадия i: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (1i).

К перемешиваемому раствору 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,02 мл, 0,1 ммоль) и дифенилфосфорил азид (0,02 мл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, после добавления 2-метоксиэтиламина (8 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (15 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 53%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 1H), 8,45 (т, J=4,9 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,76 (дд, J=1,5 Гц, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,13-7,10 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 4H), 3,29 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 364,0 (M-1).

Примеры 2d и 2e. Синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) Тетрагидро-2H-пиран-4-амин, K_2CO_3 , ДМСО, 70°C, 16 ч.

б) 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 5 ч.

с) 2-Амино-(трифторметокси)бензотиазол, 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

д) LiOH H_2O , ТГФ, MeOH, вода, 60°C, 16 ч.

е) 2-Метоксиэтиламин, ДФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез этил 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)бензоата (2a).

К перемешиваемому раствору этил 4-хлор-3-нитробензоата (1,0 г, 4,4 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют карбонат калия (1,2 г, 8,7 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-амин (0,53 г, 5,2 ммоль) при к. т. Затем реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 16 ч и затем охлаждают до к. т. Реакционную смесь разбавляют холодной водой и полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 86%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=1,9$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,96-3,94 (м, 1H), 3,90-3,83 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 2H), 1,66-1,61 (м, 2H), 1,31 (т, $J=7,3$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 294,8 ($M+1$)⁺.

Стадия б: синтез этил 3-амино-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)бензоата (2b).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1e с применением этил 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)бензоата в качестве исходного материала (выход: 100%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,19 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,52 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,18 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,89-3,87 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 2H), 1,48-1,38 (м, 2H), 1,25 (т, $J=7,4$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 264,8 ($M+1$)⁺.

Стадия с: синтез этил 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (2c).

К перемешиваемому раствору 2-амино-6-(трифторметокси)бензотиазола (177 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (55 мл) добавляют 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (270 мг, 1,5 ммоль) и раствор нагревают при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. EDC·HCl (291 мг, 1,5 ммоль) добавляют, и реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 10 мин, после добавления этил 3-амино-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)бензоата (200 мг, 0,76 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Ее охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 31%).

ЖХ-МС: m/z 505,0 ($M-1$).

Стадия d: синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (2d).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1h, с применением этил 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного

материала (выход: 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,91 (шс, 1H), 12,57 (шс, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,02-7,64 (м, 4H), 7,37 (с, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 2H), 3,59-3,52 (м, 2H), 2,60-2,44 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 477,0 (M-1).

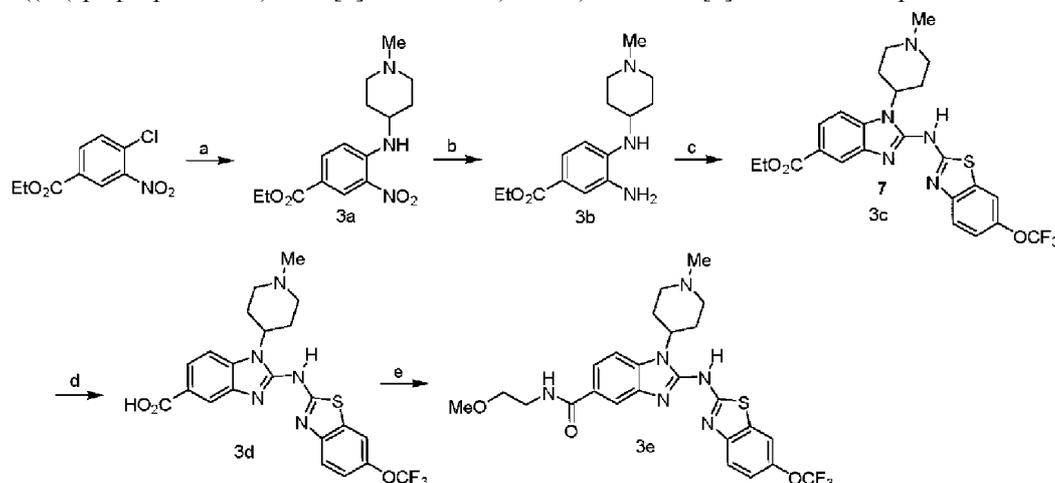
Стадия е: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (2e).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1i с применением 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,33 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 6,87 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,23-5,17 (м, 1H), 4,11-4,10 (м, 2H), 3,65 (т, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,35-3,32 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,66-2,60 (м, 2H), 1,92-1,90 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 536,0 (M+1)⁺.

Пример 3d и 3e. Синтез 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) 1-Метилпиперидин-4-амин, ДИПЭА, ДМФ, 70°C, 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 2 ч.

c) 2-Амино-6-(трифторметокси)бензотиазол, 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, EDC-HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

d) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, вода, 60°C, 16 ч.

e) 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч

Стадия а: синтез этил 4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитробензоата (3a).

К перемешиваемому раствору этил 4-хлор-3-нитробензоата (500 мг, 2,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляют 1-метилпиперидин-4-амин (0,30 мл, 2,6 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (0,8 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивание продолжают в течение 16 ч при той же температуре. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,71 (шс, 1H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,16-2,13 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 2H), 1,67-1,58 (м, 2H), 1,33 (т, $J=7,6$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 307,7 (M+1)⁺.

Стадия б: синтез этил 3-амино-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)бензоата (3b).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1e с применением этил 4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитробензоата в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,19-7,16 (м, 2H), 6,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,78 (шс, 2H), 4,18 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,37-3,31 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,19-2,13 (м, 2H), 1,94-1,91 (м, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H), 1,26 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 278,2 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез этил 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (3с).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 2с с применением этил 3-амино-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)бензоата в качестве исходного материала (выход: 15%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,6 (шс, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,79 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,74-4,68 (м, 1Н), 4,34 (кв, J=6,8 Гц, 2Н), 3,01-2,98 (м, 2Н), 2,67-2,56 (м, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 2,20-2,15 (м, 2Н), 1,79-1,76 (м, 2Н), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 520,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (3d).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1h с применением этил 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 56%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (шс, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,58 (шс, 1Н), 7,34 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 4,79-4,68 (м, 1Н), 3,02-2,99 (м, 2Н), 2,57-2,54 (м, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 2,21-2,15 (м, 2Н), 1,79-1,77 (м, 2Н);

ЖХ-МС: m/z 491,6 (M+1)⁺.

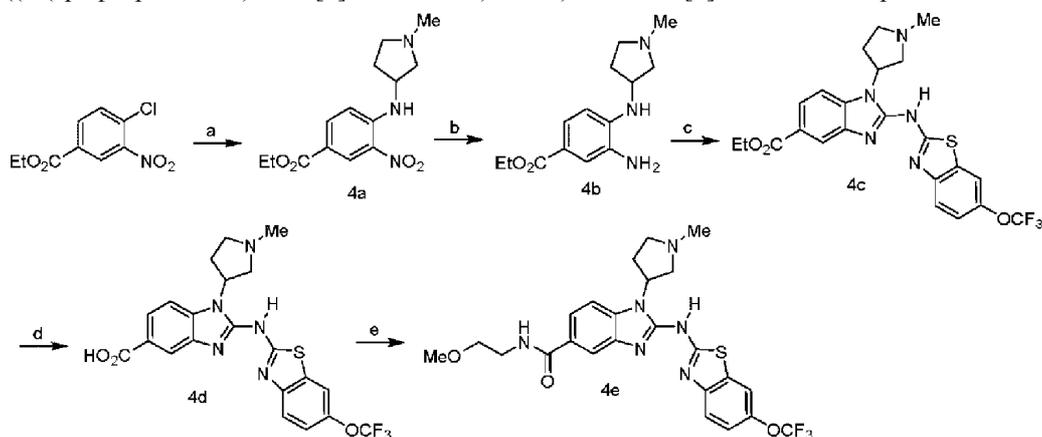
Стадия e: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды (3e).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1i с применением 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 40%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (шс, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,70-7,58 (м, 3Н), 7,35 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 4,75-4,65 (м, 1Н), 3,50-3,43 (м, 4Н), 3,28 (с, 3Н), 3,02-2,99 (м, 2Н), 2,60-2,54 (м, 2Н), 2,31 (с, 3Н), 2,20-2,15 (м, 2Н), 1,79-1,76 (м, 2Н);

ЖХ-МС: m/z 549,2 (M+1)⁺.

Пример 4d и 4e. Синтез 1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.



Условия.

a) 1-Метилпирролидин-3-амин, ДИПЭА, ДМФ, 70°C, 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, 2 ч.

c) 2-Амино-6-(трифторметокси)бензотриазол, 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

d) LiOH·H₂O, ТГФ, MeOH, вода, 60°C, 16 ч.

e) 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез этил 4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)-3-нитробензоата (4а).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 3а с применением этил 4-хлор-3-нитробензоата и 1-метилпирролидин-3-амина в качестве исходных материалов (выход: 79%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,39 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 7,98 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1Н), 7,15 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 4,32-4,36 (м, 3Н), 2,80-2,75 (м, 1Н), 2,70-2,59 (м, 2Н), 2,42-2,30 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 1,73-1,65 (м, 1Н), 1,31 (т, J=7,4 Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 294,1 (M+1)⁺.

Стадия b: синтез этил 3-амино-4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)бензоата (4b).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1e с применением этил 4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)-3-нитробензоата в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,19-7,15 (м, 2H), 6,38 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,16 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 3,95 (шс, 1H), 2,74-2,70 (м, 1H), 2,44-2,34 (м, 2H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,67-1,63 (м, 1H), 1,25 (т, J=7,3 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 264,1 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез этил 1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (4c).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 2c с применением этил 3-амино-4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)бензоата в качестве исходного материала. Полученный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 506,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (4d).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1h с применением этил 1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала, с применением ТГФ, MeOH и воды (2:2:1) в качестве растворителя (выход: 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 5 8,03 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,50 (шс, 1H), 3,86-3,75 (м, 2H), 3,35 (шс, 1H), 3,07-3,05 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,28-2,0 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 478,1 (M+1)⁺.

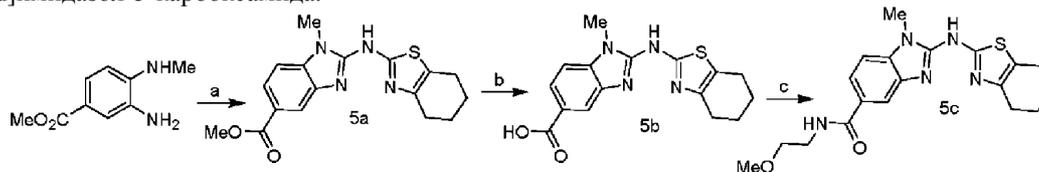
Стадия e: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (4e).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1i с применением 1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (шс, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,76 (шс, 1H), 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,62 (шс, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,50 (шс, 1H), 3,52-3,44 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 2,76-2,65 (м, 2H), 2,50 (с, 3H, сливаясь с пиком ДМСО), 2,31-2,30 (м, 2H), 2,15-2,13 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 535,0 (M+1)⁺.

Пример 5. Синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) 4,5,6,7-Тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин, 1,1'-тиокарбонилдимидазол, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

b) LiOH·H₂O, ТГФ, MeOH, вода, 60°C, 16 ч.

c) 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез метил 1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (5a).

К перемешиваемому раствору 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина (216 мг, 1,4 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляют 1,1'-тиокарбонилдимидазол (494 мг, 2,8 ммоль) и раствор нагревают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. EDC·HCl (533 мг, 2,8 ммоль) добавляют, и реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 10 мин, затем добавляют метил 3-амино-4-(метиламино)бензоат (250 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Ее охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,01 (шс, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,50 (шс, 4H, сливаясь с пиком ДМСО), 1,78 (шс, 4H);

ЖХ-МС: m/z 341,0 (M-1).

Стадия b: синтез 1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (5b).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1h с применением метил 1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала, с применением ТГФ, MeOH и воды (2:2:1) в качестве растворителя (выход: 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=0,8$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,50 (шс, 4H, сливаясь с пиком ДМСО), 1,78 (шс, 4H);

ЖХ-МС: m/z 327,0 (M-1).

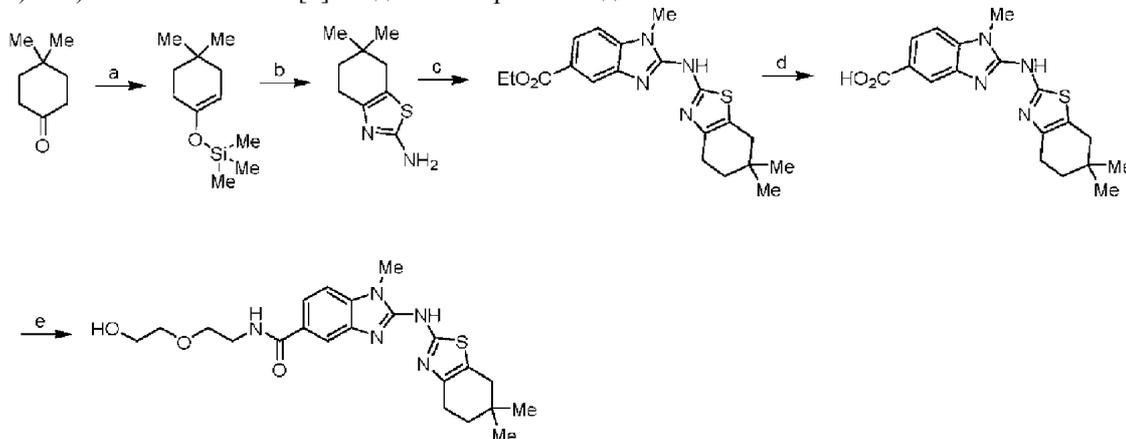
Стадия c: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида (5c).

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,0 (шс, 1H), 8,34 (шс, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,48-3,42 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,50 (шс, 4H, сливаясь с пиком ДМСО), 1,78 (шс, 4H);

ЖХ-МС: m/z 384,0 (M-1).

Пример 6. Синтез 2-((6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) Триметилсилил трифторметансульфонат, ТЭА, ДХМ, 0°C, 1,5 ч.

b) NBS, Ацетат натрия, ТГФ, вода, к. т., 2 ч; тиомочевина, 80°C, 6 ч, к. т., 16 ч.

c) Этил 3-амино-4-(метиламино)бензоат, 1,1'-тиокарбонилдиимдазол, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 18 ч.

d) LiOH H₂O, ТГФ, EtOH, вода, 80°C, 16 ч.

e) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, HBTU, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез ((4,4-диметилциклогексан-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан.

К раствору 4,4-диметилциклогексан-1-он (3,0 г, 23,8 ммоль) в ДХМ (180 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (9,95 мл, 71,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин затем добавляют триметилсилил трифторметансульфонат (6,5 г, 29,28 ммоль в 54 мл ДХМ). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч и затем гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяют и промывают водой (2×50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 81%) который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,74 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,99-1,97 (м, 2H), 1,80 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,16 (с, 6H), 0,15 (с, 9H).

Стадия b: синтез 6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина.

К раствору ((4,4-диметилциклогексан-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (3,8 г, 19,16 ммоль) в ТГФ (40 мл) и водой (40 мл) при к. т. добавляют N-бромсукцинимид (4,09 г, 23,0 ммоль) и ацетат натрия (0,22 г, 2,7 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают в течение 2 ч. Тиомочевину (1,43 г, 18,8 ммоль) добавляют, и реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 6 ч при перемешивании. Затем ее охлаждают до к. т., и перемешивание продолжают в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водой (30 мл) и экстрагируют ДХМ (2×50 мл). Водный слой подщелачивают (pH~9) 2 M гидроксидом натрия и перемешивают в течение 2 ч при к. т. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 37%), который применяют на следующей стадии

без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 6,55 (шс, 2H), 2,35 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,26 (с, 2H), 1,46 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 0,95 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 183,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия с: синтез этил 2-((6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору 6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина (809 мг, 4,44 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (1,58 г, 8,88 ммоль) и раствор нагревают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и добавляют EDC·HCl (1,70 г, 8,88 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 10 мин, затем добавляют этил 3-амино-4-(метиламино)бензоат (800 мг, 4,44 ммоль). Ее затем нагревают при 100°C в течение 16 ч и охлаждают до к. т. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 32%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,10 (шс, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,50 (2H сливаясь с пиком ДМСО), 2,33 (с, 2H), 1,56 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,33 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,00 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 385,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез 2-((6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 2-((6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,30 ммоль) в смеси ТГФ (4 мл), этанола (4 мл) и воды (2 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (136 мг, 3,25 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 16 ч и затем охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде, подкисляют 1 N HCl с получением твердого вещества которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,00 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,50 (2H сливаясь с пиком ДМСО), 2,38 (с, 2H), 1,58 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,01 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 357,1 ($M+1$) $^+$.

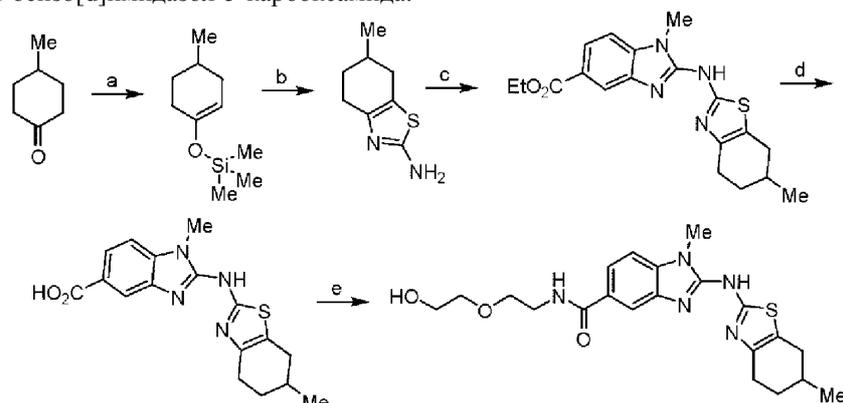
Стадия e: синтез 2-((6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

К перемешиваемому раствору 2-((6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,04 мл, 0,28 ммоль) и HBTU (106 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ол (0,02 мл, 0,28 ммоль) и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (20 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 2% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,0 (шс, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,60 (шс, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,56-3,42 (м, 8H), 2,50 (2H сливаясь с пиком ДМСО), 2,32 (м, 2H), 1,55 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,00 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 444,1 ($M+1$) $^+$.

Пример 7. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

- а) Триметилсилил трифторметансульфонат, ТЭА, ДХМ, 0°C, 1,5 ч.
 б) NBS, ацетат натрия, EtOH, вода, к. т., 2 ч; тиомочевина, 80°C, 6 ч, к. т., 16 ч.
 в) Этил 3-амино-4-(метиламино)бензоат, 1,1'-тиокарбонилдиимдазол, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.
 д) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, вода, 60°C, 16 ч.
 е) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез триметил((4-метилциклогекс-1-ен-1-ил)окси)силана.

К раствору 4-метилциклогексан-1-она (2,0 г, 17,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (7,5 мл, 53,4 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин затем добавляют триметилсилил трифторметансульфонат (4,95 г, 22,3 ммоль в 30 мл ДХМ). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч и затем гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяют и промывают водой (2×100 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,4 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,74-4,71 (м, 1H), 2,66-2,49 (м, 1H), 2,16-1,99 (м, 2H), 1,89-1,88 (м, 1H), 1,62-1,57 (м, 2H), 1,25-1,22 (м, 1H), 0,89 (д, J=2,4 Гц, 3H), 0,27 (с, 9H).

Стадия б: синтез 6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина.

К раствору триметил((4-метилциклогекс-1-ен-1-ил)окси)силан (3,3 г, 17,9 ммоль) в ТГФ (25 мл) и воде (25 мл) при к. т. добавляют N-бромсукцинимид (3,83 г, 21,5 ммоль) и ацетат натрия (0,20 г, 2,5 ммоль) и затем перемешивают в течение 2 ч. Тиомочевину (1,43 г, 18,8 ммоль) добавляют, и реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 6 ч при перемешивании. Реакционную смесь затем охлаждают до к. т. и перемешивание продолжают в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водой (30 мл) и экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Водный слой подщелачивают (pH~9) 2 М гидроксидом натрия и экстрагируют ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,55 (шс, 2H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,40-2,36 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,35-1,34 (м, 1H), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 169,2 (M+1)⁺.

Стадия в: синтез этил 1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору 6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина (400 мг, 2,38 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют 1,1'-тиокарбонилдиимдазол (848 мг, 4,76 ммоль) и раствор нагревают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и EDC·HCl (914 мг, 4,76 ммоль) добавляют. Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 10 мин, затем добавляют этил 3-амино-4-(метиламино)бензоат (462 мг, 2,38 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Ее охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,03 (шс, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,73 (дд, J=1,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,30 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,50 (2H сливаясь с пиком ДМСО), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,87-1,84 (м, 2H), 1,46-1,42 (м, 1H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,05 (д, J=6,3 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 371,05 (M+1)⁺.

Стадия г: синтез 1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h, с применением этил 1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,01 (шс, 1H), 12,83 (шс, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,67-2,66 (м, 1H), 2,52 (2H сливаясь с пиком ДМСО), 2,33-2,21 (м, 1H), 1,91-1,86 (м, 2H), 1,48-1,43 (м, 1H), 1,06 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 343,05 (M+1)⁺.

Стадия д: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксиамида.

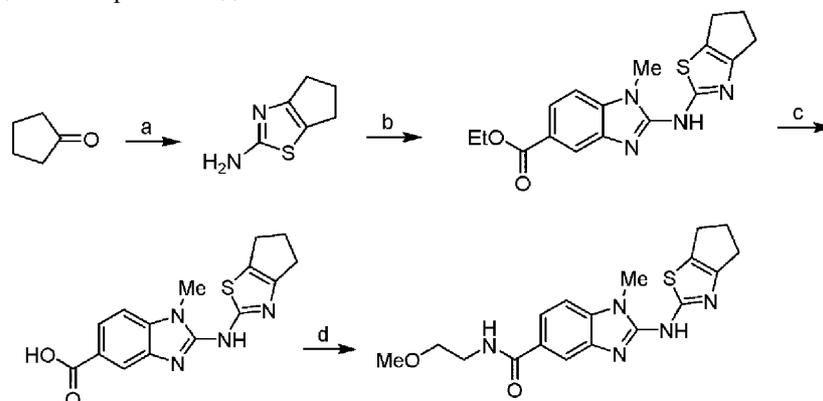
Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 48%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,99 (шс, 1H), 8,35 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,62 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,55-3,50 (м, 4H), 3,47-3,42 (м, 4H), 2,67-2,66

(м, 1H), 2,52 (2H сливаясь с пиком ДМСО), 2,17-2,16 (м, 1H), 1,90-1,88 (м, 2H), 1,45-1,40 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 430,10 (M+1)⁺.

Пример 8. Синтез 2-((5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) Йод, тиомочевина, 110°C, 12 ч.

б) Этил 3-амино-4-(метиламино)бензоат, 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

с) LiOH H₂O, ТГФ, этанол, вода, 60°C, 16 ч.

д) 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-амин.

Смесь циклопентанона (1,0 г, 11,9 ммоль), тиомочевины (1,8 г, 23,8 ммоль) и йода (3,0 г, 11,9 ммоль) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и добавляют горячую воду (30 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (2×20 мл), водный слой подщелачивают (pH~8) твердым бикарбонатом натрия и экстрагируют ДХМ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают хроматографией combiflash с применением 10% метанола в ДХМ и 0,1% водного аммиака в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,77 (шс, 2H), 2,79-2,74 (м, 2H), 2,68-2,64 (м, 2H), 2,41-2,34 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 141,1 (M+1)⁺.

Стадия б: синтез этил 2-((5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 5а с применением этил 3-амино-4-(метиламино)бензоата и 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-амин в качестве исходных материалов (выход: 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,0 (шс, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,30 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,80-2,72 (м, 4H), 2,36-2,33 (м, 2H), 1,33 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 343,0 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез 2-((5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h, с применением этил 2-((5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 55%).

ЖХ-МС: m/z 315,1 (M+1)⁺.

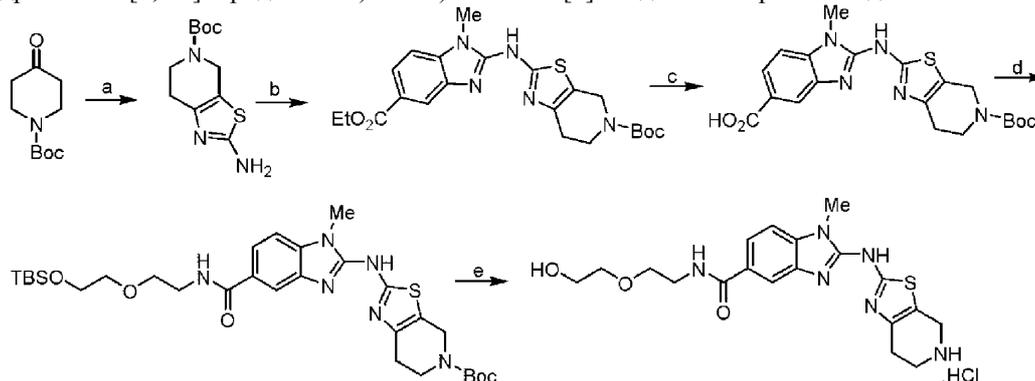
Стадия d: синтез 2-((5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,0 (шс, 1H), 8,36 (шс, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,47-3,42 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,77-2,67 (м, 4H), 2,36-2,33 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 372,0 (M+1)⁺.

Пример 9. Синтез гидрохлорида N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- i) Гидробромид пирролидона, ТГФ, кипение с обратным холодильником, 10 мин;
- ii) тиомочевина, EtOH, кипение с обратным холодильником, 3 ч.
- Этил 3-амино-4-(метиламино)бензоат, 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, EDC, ДМФ, 100°C, 18 ч.
- LiOH·H₂O, ТГФ, MeOH, H₂O, 50°C, 16 ч.
- 2-(2-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этан-1-амин, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.
- 4 М HCl в 1,4-Диоксане, 1,4-диоксан, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез трет-бутил 2-амино-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,0 г, 15,07 ммоль) в ТГФ (70 мл) при к. т. добавляют гидробромид пирролидона (7,47 г, 15,07 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждают до к. т., выпавшее в осадок твердое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют. Полученный остаток растворяют в этаноле (80 мл) затем добавляют тиомочевину (1,53 г, 20,14 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 5% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 12%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,80 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,56 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,43 (шс, 2H), 1,41 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 256,2 (M+1)⁺.

Стадия b: синтез трет-бутил 2-((5-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-амино-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (424 мг, 1,66 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляют 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (593 мг, 3,33 ммоль), и раствор нагревают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и добавляют EDC·HCl (639 мг, 3,33 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 10 мин, затем добавляют этил 3-амино-4-(метиламино)бензоат (300 мг, 1,66 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Ее охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 0,4% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 18%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,10 (шс, 1H), 8,03 (шс, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,39 (шс, 2H), 4,30 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,67-3,59 (м, 5H), 2,50 (2H сливаясь с пиком ДМСО), 1,43 (с, 9H), 1,34 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 458,2 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез 2-((5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением трет-бутил 2-((5-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата в качестве исходного материала и ТГФ, метанола, воды (2:2:1) в качестве растворителя (выход: 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (шс, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,66 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,66-2,63 (м, 2H), 1,43 (с, 9H);

ЖХ-МС: m/z 430,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез трет-бутил 2-((2-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этил)карбамоил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-6,7-дигидротиазоло [5,4-с] пиридин-5(4Н)-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера б стадии e с применением 2-((5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-

с]пиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этан-1-амина в качестве исходных материалов (выход: 40%).

ЖХ-МС: m/z 631,2 ($M+1$)⁺.

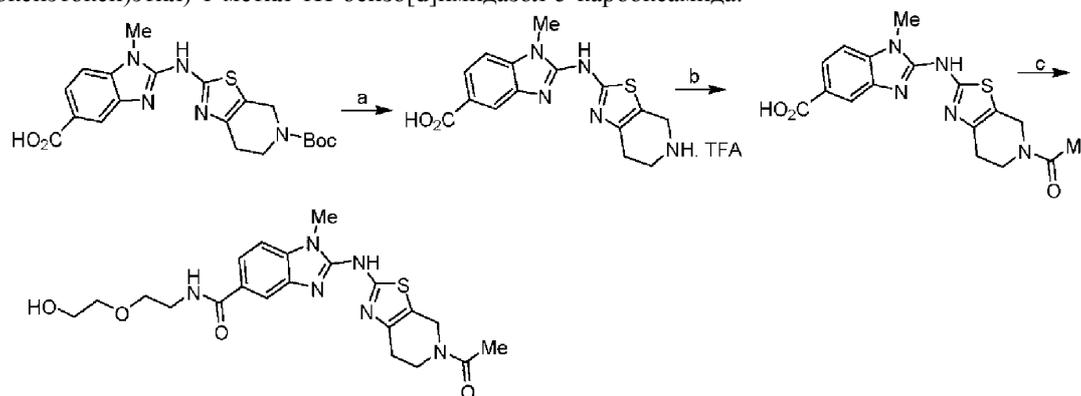
Стадия е: синтез гидрохлорида N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-((5-((2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этил)карбамоил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (50 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл) при 0°C добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,3 мл) и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с диэтиловым эфиром и растворитель отгоняют. Полученное твердое вещество сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,01 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,71-3,53 (м, 10H), 3,05 (т, J=6,0 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 417,1 ($M+1$)⁺.

Пример 10. Синтез 2-((5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) ТФК, ДХМ, 0°C - к. т., 16 ч.

б) Ac₂O, пиридин, 0°C - к. т., 16 ч.

с) 2-(2-Аминоэтокси)этан-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез соли трифторуксусной кислоты 1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору 2-((5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (170 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляют ТФК (0,1 мл, 1,19 ммоль) и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток растирают с диэтиловым эфиром и растворитель отгоняют. Остаток сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,22 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,48-3,46 (м, 2H), 2,89 (шс, 2H);

ЖХ-МС: m/z 330,1 ($M+1$)⁺.

Стадия б: синтез 2-((5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору соли трифторуксусной кислоты 1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (180 мг, 0,55 ммоль) в пиридине (2 мл) при 0°C добавляют уксусный ангидрид (0,06 мл, 0,6 ммоль) и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают 1 N HCl (30 мл), водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом и полученный остаток растирают с диэтиловым эфиром и растворитель отгоняют. Полученное твердое вещество сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 46%).

ЖХ-МС: m/z 372,1 ($M+1$)⁺.

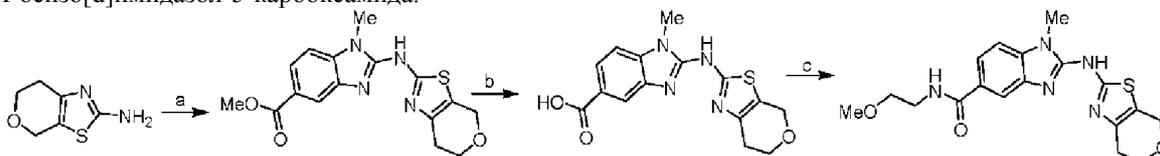
Стадия с: синтез 2-((5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-((5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 29%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,0 (шс, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,96 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,62-4,49 (м, 3H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,60-3,41 (м, 10H), 3,30 (2H сливаясь с пиком влажного ДМСО), 2,09 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 459,1 ($M+1$) $^+$.

Пример 11. Синтез 2-((6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-*d*]тиазол-2-ил)амино)-*N*-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) Метил 3-амино-4-(метиламино)бензоат, 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, EDC, ДМФ, 100°C, 16 ч.

б) LiOH·H₂O, ТГФ, MeOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

с) 2-Метоксиэтан-1-амин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез метил 2-((6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-*d*]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 5а с применением метил 3-амино-4-(метиламино)бензоата и 6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-*d*]тиазол-2-амин в качестве исходных материалов и перемешивают 16 ч (выход: 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,93 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,50 (2H, сливаясь с пиком ДМСО);

ЖХ-МС: m/z 343,0 ($M-1$).

Стадия б: синтез 2-((6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-*d*]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением метил 2-((6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-*d*]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала и с применением ТГФ, метанола и воды (2:2:1) в качестве растворителя (выход: 52%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,40 (шс, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,92 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,50 (2H, сливаясь с пиком ДМСО);

ЖХ-МС: m/z 330,7 ($M+1$) $^+$.

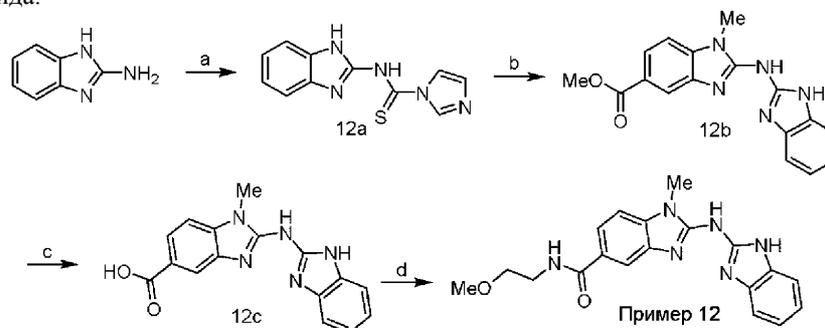
Стадия с: синтез 2-((6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-*d*]тиазол-2-ил)амино)-*N*-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-*d*]тиазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 1,2% метанола в ДХМ в качестве элюента (выход: 34%);

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 8,40 (шс, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,66 (шс, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,58 (шс, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,48-3,42 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 2,50 (2H, сливаясь с пиком ДМСО);

ЖХ-МС: m/z 387,6 ($M+1$) $^+$.

Пример 12. Синтез 2-((1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)амино)-*N*-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) 1,1'-Тиокарбонилдиимидазол, ацетонитрил, к. т., 16 ч.

б) Метил 3-амино-4-(метиламино)бензоат, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

с) LiOH·H₂O, ТГФ, MeOH, вода, 60°C, 16 ч.

д) 2-Метоксиэтан-1-амин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез N-(1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-карботиоамида.

К раствору 1Н-бензо[d]имидазол-2-амина (1,0 г, 7,5 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при к. т. добавляют 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (1,34 г, 7,5 ммоль) и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и полученное твердое вещество сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 60%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,18 (шс, 2Н), 8,55 (с, 1Н), 7,93 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,63-7,59 (м, 2Н), 7,36-7,32 (м, 2Н), 6,99 (д, J=1,2 Гц, 1Н).

Стадия b: синтез метил 2-((1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору N-(1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1Н-имидазол-1-карботиоамида (188 мг, 0,77 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляют EDC·HCl (297 мг, 1,5 ммоль) и нагревают до 60°C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждают до к. т., затем добавляют метил 3-амино-4-(метиламино)бензоат (150 мг, 0,77 ммоль) и нагревают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 2% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 16%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,12 (шс, 2Н), 8,05 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1Н), 7,37-7,34 (м, 3Н), 7,12-7,08 (м, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 3,65 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 322,0 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез 2-((1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1h, с применением метил 2-((1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала, и метанола, ТГФ и воды в качестве растворителя (выход: 92%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,0 (шс, 3Н), 7,92 (с, 1Н), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,45-7,41 (м, 2Н), 7,29-7,26 (м, 2Н), 3,68 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 308,1 (M+1)⁺.

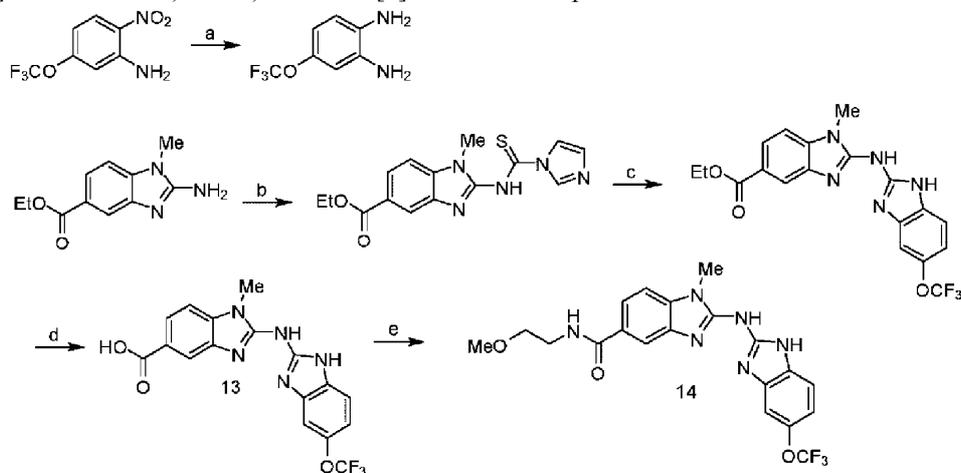
Стадия d: синтез 2-((1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 14%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,10 (шс, 2Н), 8,33 (т, J=4,8 Гц, 1Н), 7,98 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,62 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1Н), 7,35-7,30 (м, 3Н), 7,11-7,07 (м, 2Н), 3,64 (с, 3Н), 3,50-3,42 (м, 4Н), 3,29 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 365,0 (M+1)⁺.

Пример 13 и 14. Синтез 1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.

b) 1,1'-Тиокарбонилдиимидазол, ацетонитрил, 60°C, 16 ч.

c) 4-(Трифторметокси)бензол-1,2-диамин, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

d) LiOH H₂O, ТГФ, EtOH, вода, 60°C, 16 ч.

е) 2-Метоксиэтан-1-амин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамина.

К раствору метил 2-нитро-5-(трифторметокси)анилина (2,0 г, 9,0 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляют 10% Pd/C (1,0 г) под атмосферой азота. Затем реакционную смесь перемешивают под газообразным водородом в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 93%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,45 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=2,0 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,58 (с, 2H);

ЖХ-МС: m/z 193,0 (M+1)⁺.

Стадия b: синтез этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К раствору этил 2-амино-1-метил-7H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (500 мг, 2,28 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при к. т. добавляют 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (529 мг, 2,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Ее охлаждают до к. т. и перемешивают в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,40 (шс, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (дд, J=1,2 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,35 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 328,2 (M-1).

Стадия с: синтез этил 1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 12 стадии b, с применением этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамина в качестве исходных материалов (выход: 27%).

¹H ЯМР-VT при 90°C (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,0 (шс, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,0 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,35 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 420,0 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которая применяется для промежуточного соединения 1h, с применением этил 1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (выход: 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,60 (шс, 3H), 8,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,09 (дд, J=1,2 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 392,0 (M+1)⁺.

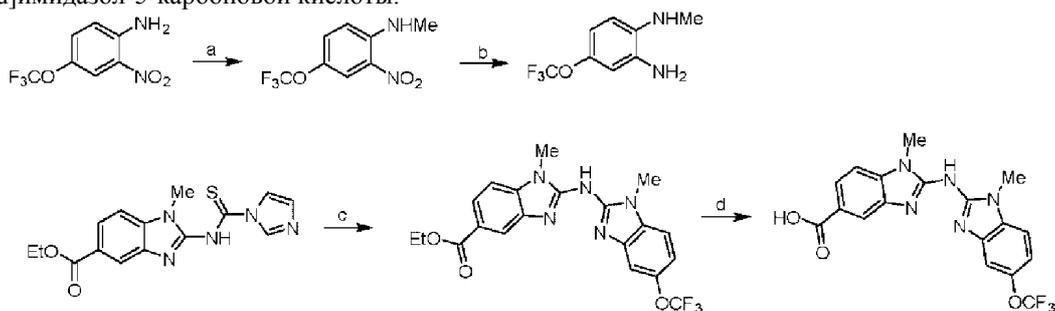
Стадия e: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 2H), 8,37 (шс, 1H), 8,0 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=1,2 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,59-3,43 (м, 4H), 3,29 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 449,0 (M+1)⁺.

Пример 15. Синтез 1-метил-2-((1-метил-5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.



Условия.

a) NaH, метилйодид, ДМФ, 0°C - к. т., 1 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 6 ч.

с) N¹-метил-4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамин, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

д) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

Стадия а: синтез N-метил-2-нитро-4-(трифторметокси)анилина.

К перемешиваемому раствору 2-нитро-4-(трифторметокси)анилина (2,0 мг, 9,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (0,4 г, 10,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Метилйодид (0,56 мл, 9,0 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 5% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,28 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,98 (д, J=5,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 237,0 (M+1)⁺.

Стадия б: синтез N¹-метил-4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамина.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1е с применением N-метил-2-нитро-4-(трифторметокси)анилина в качестве исходного материала и перемешивают в течение 6 ч (выход: 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,44 (с, 1H), 6,42 (д, J=10,4 Гц, 1H), 6,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,84 (шс, 2H), 2,70 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 207,0 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез этил 1-метил-2-((1-метил-5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 12 стадии б с применением этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и N¹-метил-4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамина в качестве исходных материалов (выход: 37%).

ЖХ-МС: m/z 434,2 (M+1)⁺.

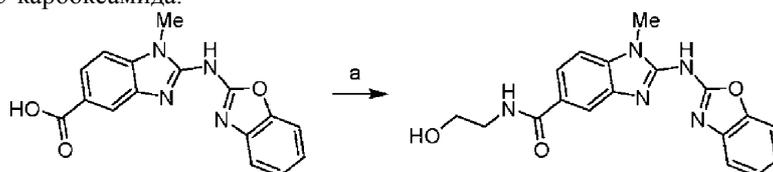
Стадия d: синтез 1-метил-2-((1-метил-5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-((1-метил-5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 53%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,5 (шс, 2H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,68 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 406,1 (M+1)⁺.

Пример 16. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

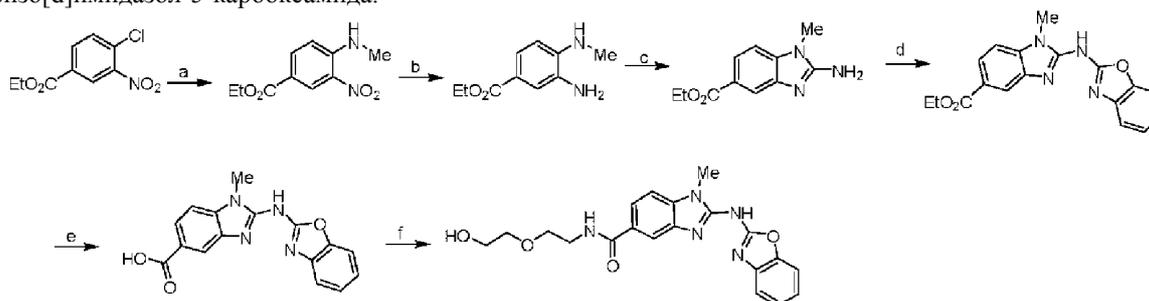
2-Аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

К перемешиваемому раствору 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,03 мл, 0,16 ммоль) и НВТУ (62 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 2-аминоэтан-1-ол (10 мг, 0,16 ммоль) и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (20 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 44%) виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,36 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,72 (шс, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,54 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,37-3,34 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 352,2 (M+1)⁺.

Пример 17. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) Метиламин, ДМФ, 60°C, 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 3 ч.

c) Цианоген бромид, ТГФ, H₂O, 60°C, 16 ч.

d) NaH, 2-хлорбензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

e) LiOH H₂O, ТГФ, этанол, вода, 60°C, 16 ч.

f) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез этил 4-(метиламино)-3-нитробензоата.

К раствору этил 4-хлор-3-нитробензоата (30,0 г, 131 ммоль) в ДМФА (100 мл) при к. т. добавляют метиламин (26,8 мл (40% водный раствор), 262 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (1000 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением продукта виде желтого твердого вещества (28,0 г, 96%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,59 (шс, 1H), 7,99 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,29 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,01 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 225,0 (M+1)⁺.

Стадия b: синтез этил 3-амино-4-(метиламино)бензоата.

К раствору этил 4-(метиламино)-3-нитробензоата (27,0 г, 120 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляют суспензию 10% Pd/C (2,8 г в 15 мл этанола) под атмосферой азота. Колбу выдерживают в шейкере Парра при к. т. под водородом (60 ф./кв. д.) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (19,0 г, 82%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,23 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц 1H), 7,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,38-5,37 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,77 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 195,1 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К раствору этил 3-амино-4-(метиламино)бензоата (17,0 г, 87,6 ммоль) в ТГФ (68 мл) и водой (170 мл) при к. т. добавляют бромид цианогена (11,13 г, 105,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия, полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (18,0 г, 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,70 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=1,2 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (с, 2H), 4,27 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 1,32 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 220,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез этил 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К раствору этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (4,0 г, 18,3 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1,09 г, 27,4 ммоль) порциями и перемешивают в течение 10 мин. 2-хлорбензо[d]оксазол (2,79 г, 18,3 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в холодную воду (100 мл) и перемешивают при к. т. в течение 5-10 мин. Полученное твердое вещество фильтруют, сушат под вакуумом и очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 60%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 3H), 7,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 337,0 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (4,0 г, 11,90 ммоль) в смеси растворителя ТГФ (20 мл), этанола (20 мл) и водой (10 мл) до-

бавляют моногидрат гидроксида лития (1,25 г, 29,76 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (60 мл), подкисляют 1 N HCl с получением твердого вещества которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,4 г, 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,60 (шс, 2H), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 3,64 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 309,1 ($M+1$) $^+$.

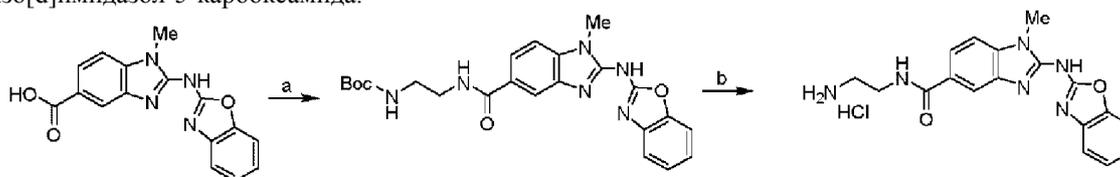
Стадия f: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (3,0 г, 9,74 ммоль) в ДМФА (30 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (4,36 мл, 24,25 ммоль) и НВТУ (4,06 г, 10,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ол (1,02 г, 9,74 ммоль) и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (300 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтруют, сушат под вакуумом и очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 5% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 75%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 8,43 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,60 (шс, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,57-3,42 (м, 8H);

ЖХ-МС: m/z 396,2 ($M+1$) $^+$.

Пример 18. Синтез гидрохлорида N-(2-аминоэтил)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) трет-Бутил (2-аминоэтил)карбамат, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

b) 4 N HCl в 1,4-диоксане, ТГФ, 0°C - к. т., 3.

Стадия a: синтез трет-бутил (2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и трет-бутил (2-аминоэтил)карбамата в качестве исходных материалов (выход: 51%);

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 8,41 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,14- 7,09 (м, 1H), 6,92 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,34-3,33 (м, 2H сливаясь с влажным пиком ДМСО), 3,15-3,10 (м, 2H), 1,38 (с, 9H);

ЖХ-МС: m/z 451,55 ($M+1$) $^+$.

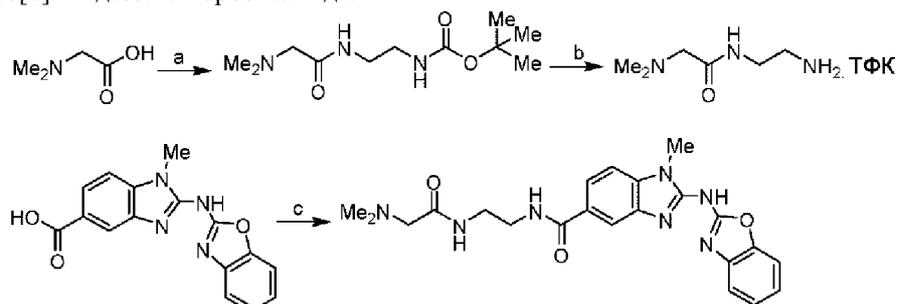
Стадия b: синтез гидрохлорида N-(2-аминоэтил)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К раствору трет-бутил (2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этил)карбамата (50 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют 4 N HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе и перемешивают в диэтиловом эфире (10 мл). Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,40 (шс, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96 (шс, 3H), 7,86 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,25 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,55 (кв, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,03-2,99 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 351,10 ($M+1$) $^+$.

Пример 19. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-(диметиламино)ацетида)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

а) трет-Бутил (2-аминоэтил)карбамат, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

б) ТФК, ДХМ, 0°C - к. т., 16 ч.

с) N-(2-аминоэтил)-2-(диметиламино)ацетамид трифторацетат, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез трет-бутил (2-(2-(диметиламино)ацетида)этил)карбамата.

К перемешиваемому раствору диметилглицина (1,0 г, 9,71 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (1,69 мл, 9,71 ммоль) и НВТУ (3,68 г, 9,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют трет-бутил (2-аминоэтил)карбамат (1,55 г, 9,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3×30 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Полученное твердое вещество перемешивают в диэтиловом эфире (20 мл) в течение 5 мин, фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,83 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,11 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 2,99 (кв, J=6,1 Гц, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,18 (с, 6H), 1,37 (с, 9H);

ЖХ-МС: m/z 246,15 (M+1)⁺.

Стадия б: синтез N-(2-аминоэтил)-2-(диметиламино)ацетамид трифторацетат.

К раствору трет-бутил (2-(2-(диметиламино)ацетида)этил)карбамата (600 мг, 2,45 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляют ТФК (0,56 мл, 7,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,75 (шс, 1H), 8,75 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,90 (шс, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,38 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 2,91 (кв, J=5,9 Гц, 2H), 2,82 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 146,20 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-(диметиламино)ацетида)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

К перемешиваемому раствору 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (4 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,17 мл, 0,97 ммоль) и НВТУ (123 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют трифторацетат N-(2-аминоэтил)-2-(диметиламино)ацетида (145 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (15 мл). Полученное твердое вещество фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 1H), 8,44 (т, J=4,9 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92 (шс, 1H), 7,74 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,47 (м, 2H), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,37 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,35 (2H сливаясь с влажным пиком ДМСО), 2,86 (с, 2H), 2,19 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 436,0 (M+1)⁺.

Пример 20. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-N-(2-морфолиноэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-морфолиноэтан-1-амина и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,21 (шс, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,11 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,58 (т, J=3,6 Гц, 4H), 3,41 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 3,30 (2H сливаясь с влажным пиком ДМСО), 2,43 (шс, 4H);

ЖХ-МС: m/z 421,2 (M+1)⁺.

Пример 21. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(диметиламино)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением N,N-диметилаэтан-1,2-диамина и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,21 (шс, 1H), 8,29 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 3H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,39-3,35 (м, 2H), 2,50-2,42 (м, 2H), 2,19 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 379,2 (M+1)⁺.

Пример 22. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-((4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением N¹-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)этане-1,2-диамина и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 2H), 8,52 (шс, 1H), 8,20 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,12 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 3,45-3,43 (м, 2H), 3,36-3,34 (м, 4H);

ЖХ-МС: m/z 417,05 (M-1)⁻.

Пример 23. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-гидроксипропил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 1-аминопропан-2-ола и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,36 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=1,2 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,36 (м, 3H), 7,21-7,19 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 3,81 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,24-3,20 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 366,2 (M+1)⁺.

Пример 24. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 3-аминопропан-1,2-диола и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,31 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,77 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 3H), 7,21 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,82 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,58 (шс, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,45-3,37 (м, 3H), 3,26-3,19 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 382,1 (M+1)⁺.

Пример 25. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-гидроксипропокси)этил)-1,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 1-(2-аминоэтокси)пропан-2-ола и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,42 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,75 (дд, J=1,2 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 3H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,57 (шс, 1H), 3,75 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,57-3,54 (м, 2H), 3,46-3,43 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 1,03 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 410,2 (M+1)⁺.

Пример 26. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-((3-гидроксиокетан-3-ил)метил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 3-(аминометил)оксетан-3-ола и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,55 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,51-7,42 (м, 3H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,52 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,41 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,59 (д, J=6,0 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 394,2 (M+1)⁺.

Пример 27. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 1-(2-аминоэтокси)-2-метилпропан-2-ола и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,43 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=2,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 3H), 7,21 (дд, J=1,2 Гц, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=1,2 Гц, J=7,6 Гц,

1H), 4,34 (шс, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,57 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,47-3,43 (м, 2H), 3,20 (с, 2H), 1,09 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 424,2 (M+1)⁺.

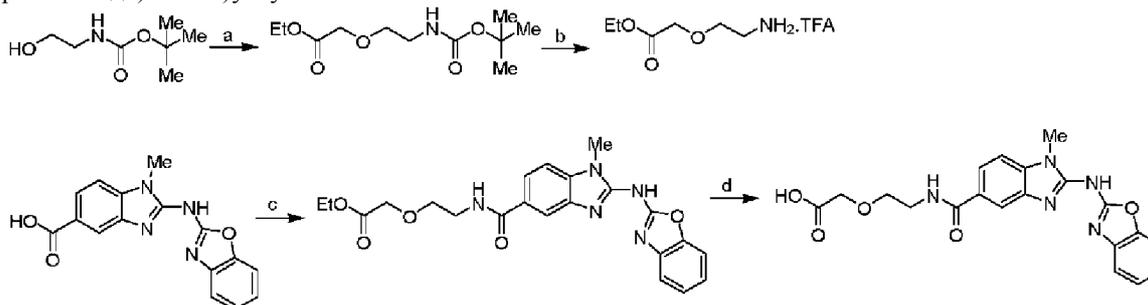
Пример 28. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амина и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,24 (шс, 1H), 8,38 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 3H), 7,21 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,2 Гц, 1H) 3,69 (с, 3H), 3,48-3,37 (м, 2H), 2,64-2,57 (м, 2H), 2,50 (4H сливаясь с пиком ДМСО), 1,66 (шс, 4H);

ЖХ-МС: m/z 405,2 (M+1)⁺.

Пример 29. Синтез 2-(2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)уксусной кислоты.



Условия.

a) Этил 2-бромацетат, NaH, KI, ТГФ, 0°C - к. т., 2 ч.

b) ТФК, ДХМ, к. т., 5 ч.

c) Этил 2-(2-аминоэтокси)ацетат трифторацетат, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

d) LiOH·H₂O, этанол, ТГФ, вода, к. т., 3 ч.

Стадия а: синтез этил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)ацетата.

К раствору трет-бутил (2-гидроксиэтил)карбамата (1,0 г, 6,21 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (397 мг, 9,93 ммоль) порциями, затем добавляют йодид калия (164 мг, 0,99 ммоль) и этилбромацетат (2,07 г, 12,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют холодной водой (60 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 1% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,74 (шс, 1H), 4,14-4,08 (м, 4H), 3,45 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,08 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,19 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 148,1 (M-Вос)⁺.

Стадия b: синтез соль трифторуксусной кислоты этил 2-(2-аминоэтокси)ацетата.

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)ацетата (1,0 г, 4,05 ммоль) в ДХМ (5 мл) при к. т. добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл) и перемешивают при к. т. в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 100%) которое применяют на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (шс, 3H), 4,17 (с, 2H), 4,14 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,01 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 148,2 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез этил 2-(2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)ацетата.

К перемешиваемому раствору 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (150 мг, 0,48 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,26 мл, 1,46 ммоль) и НВТУ (184 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют трифторацетат этил 2-(2-аминоэтокси)ацетата (129 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (6 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,47 (м, 2H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,12 (кв,

J=7,0 Гц, 2H), 3,65-3,62 (м, 5H), 3,47 (кв, J=5,8 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7,0 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 438,1 (M+1)⁺.

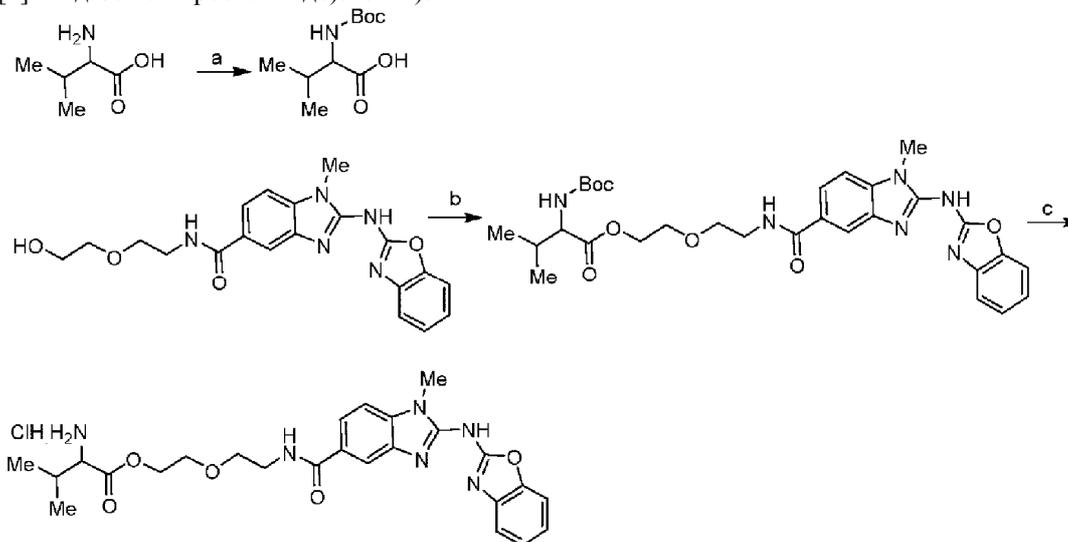
Стадия d: синтез 2-(2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)уксусной кислоты.

К раствору этил 2-(2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)ацетата (110 мг, 0,25 ммоль) в смеси растворителей ТГФ (1 мл), этанола (1 мл) и воды (0,5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (26 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток растворяют в воде (5 мл) и подкисляют 1 N HCl с получением твердого вещества которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,60 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 3H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,64 (шс, 5H), 3,45 (кв, J=5,2 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 410,4 (M+1)⁺.

Пример 30. DL-валинат гидрохлорид 2-(2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)этила.



Условия.

a) Ди-трет-бутилдикарбонат, гидроксид натрия, ТГФ, вода, к. т., 16 ч.

b) (трет-Бутоксикарбонил)валин, НАТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

c) 4 N HCl в 1,4-диоксане, 1,4-диоксан, 10°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез (трет-бутоксикарбонил)-DL-валина.

К перемешиваемому раствору DL-валина (2,0 г, 17,07 ммоль) в ТГФ (25 мл) и водой (20 мл) при к. т. добавляют гидроксид натрия (0,82 г, 20,5 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (4,09 г, 18,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Смесь охлаждают до 0°C, подкисляют 1 N HCl и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт (1,8 г) применяют на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

Стадия b: синтез 2-(2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)этил (трет-бутоксикарбонил)-DL-валината.

К перемешиваемому раствору 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо (70 мг, 0,18 ммоль) и (трет-бутоксикарбонил)-DL-валина (42 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,04 мл, 0,21 ммоль) и НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 4,1% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 38%).

ЖХ-МС: m/z 595,7 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез DL-валината гидрохлорида 2-(2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)этила.

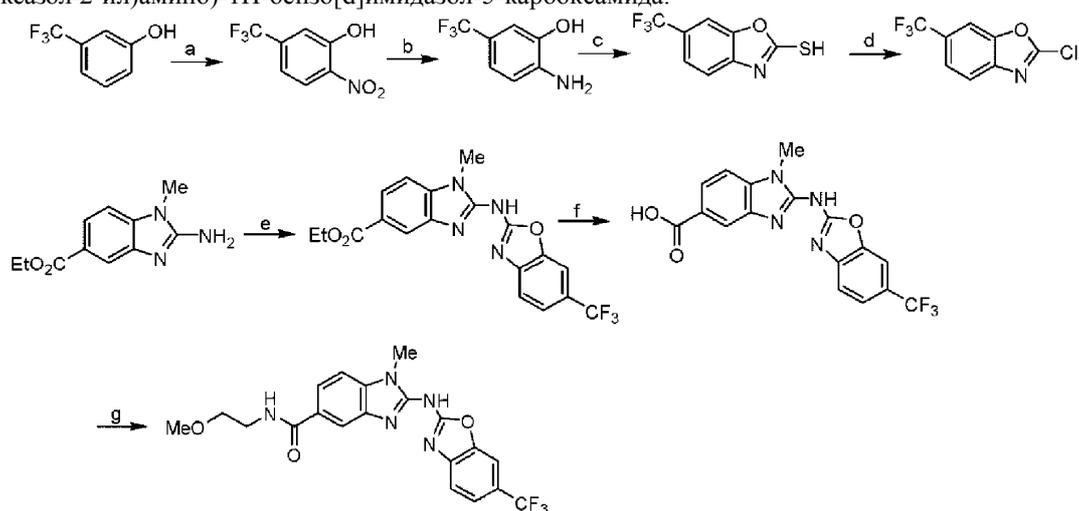
К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)этил(трет-бутоксикарбонил)-DL-валината (40 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 10°C добавляют 4 N HCl в 1,4-диоксане (0,03 мл, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивают

при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и лиофилизируют в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 53%) в виде гидрохлорида.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,50 (с, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,40 (шс, 3H), 8,09 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,25 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,43-4,40 (м, 2H), 4,28-4,25 (м, 2H), 3,95 (шс, 1H), 3,70-3,67 (с, 3H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,45-3,44 (м, 2H), 2,15-2,11 (м, 1H), 0,97 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,92 (д, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 495,1 ($M+1$) $^+$.

Примеры 31 и 32. Синтез 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.



Условия.

- HNO_3 , уксусная кислота, 0°C - к. т., 16 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 16 ч.
- Этилксантан калия, этанол, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
- SOCl_2 , кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 3 ч.
- NaH, 2-хлор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- LiOH H_2O , ТГФ, этанол, вода, 60°C , 16 ч.
- 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 2-нитро-5-(трифторметил)фенола.

К раствору 3-(трифторметил)фенола (5,0 г, 30,86 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляют 60% водную азотную кислоту (3,5 мл) по каплям при 0°C . Затем смесь перемешивают при этой температуре в течение 1,5 ч, и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. Смесь выливают в ледяную воду (80 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 5% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,75 (шс, 1H), 8,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=1,4$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 206,0 ($M-1$) $^-$.

Стадия б: синтез 2-амино-5-(трифторметил)фенола.

К раствору 2-нитро-5-(трифторметил)фенола (1,0 г, 4,83 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляют 10% Pd/C (100 мг) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивают под баллоном водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и фильтрат концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,58 (шс, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,66 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H);

ЖХ-МС: m/z 178,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия с: синтез 6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиола.

К раствору 2-амино-5-(трифторметил)фенола (850 мг, 4,8 ммоль) в этаноле (10 мл) при к. т. добавляют этилксантан калия (1,69 г, 10,56 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и разбавляют холодной водой (50 мл), подкисляют 1 N HCl. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,2 (шс, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 217,9 (M-1)⁻.

Стадия d: синтез 2-хлор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазола.

К раствору 6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиола (500 мг, 2,28 ммоль) в тионилхлориде (4 мл) при к. т. добавляют диметилформамид (каталитическое количество) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют холодной водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,3 Гц, 1H).

Стадия e: синтез этил 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К раствору этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (240 мг, 1,09 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (109 мг, 2,74 ммоль) затем добавляют 2-хлор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол (290 мг, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют холодной водой (15 мл) и перемешивают при к. т. в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтруют, сушат под вакуумом и очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (шс, 1H), 8,25 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=1,5 Гц, J=8,3 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,61-7,51 (м, 3H), 4,33 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 405,30 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (пример 31).

К перемешиваемому раствору этил 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (80 мг, 0,20 ммоль) в смеси растворителя ТГФ (0,5 мл), этанола (0,5 мл) и водой (0,25 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (20 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде, подкисляют 1 N HCl с получением твердого вещества которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,80 (шс, 1H), 12,40 (шс, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63-7,53 (м, 3H), 3,67 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 377,05 (M+1)⁺.

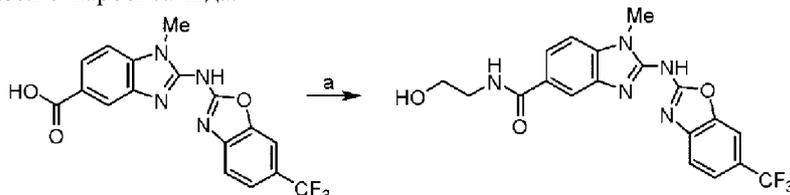
Стадия g: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды (пример 32).

К перемешиваемому раствору 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,02 мл, 0,13 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,02 мл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 2-метоксиэтиламин (0,01 мл, 0,13 ммоль) и реакционную смесь затем перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (15 мл) и перемешивают в течение 15 мин. полученное твердое вещество фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 49%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (шс, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 4H), 3,30 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 434,1 (M+1)⁺.

Пример 33. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.



Условия.

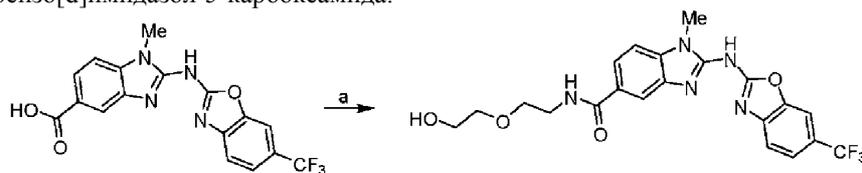
2-Аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов (выход: 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (шс, 1H), 8,39 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 3H), 4,72 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,37-3,34 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 420,0 (M+1)⁺.

Пример 34. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

2-(2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 3H), 4,60 (шс, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,58-3,44 (м, 8H);

ЖХ-МС: m/z 464,20 (M+1)⁺.

Пример 35. Синтез N-(2-гидроксипропил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения li с применением 1-аминопропан-2-ола и 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,35 (т, J=1,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,82-7,79 (м, 2H), 7,61-7,51 (м, 3H), 4,76 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,26-3,21 (м, 2H), 1,09 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 434,2 (M+1)⁺.

Пример 36. Синтез 1-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения li с применением 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амина и 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,39 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,43-3,38 (м, 2H), 2,61 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,5 (м, 4H) слитый с пиком ДМСО), 1,69 (шс, 4H);

ЖХ-МС: m/z 473,1 (M+1)⁺.

Пример 37. Синтез 1-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединении синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения li с применением 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амина и 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,32 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,43-2,32 (м, 6H), 1,53-1,38 (м, 6H);

ЖХ-МС: m/z 487,15 (M+1)⁺.

Пример 38. Синтез N-(2-(2-гидроксипропокси)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединении синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения li с применением 1-(2-аминоэтокси)пропан-2-ола и 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,46 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 3H), 4,58 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,56 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,45 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,29-2,23 (м, 2H), 1,04 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 478,2 (M+1)⁺.

Пример 39. Синтез N-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединении синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения li с применением 3-аминопропан-1,2-диола и 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,40 (шс, 1H), 8,39 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 3H), 4,87 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,62 (шс, 1H), 3,67 (с, 4H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,30 (2H сливаясь с влажным пиком ДМСО), 3,25-3,19 (м, 1H);

ЖХ-МС: m/z 450,15 ($M+1$) $^+$.

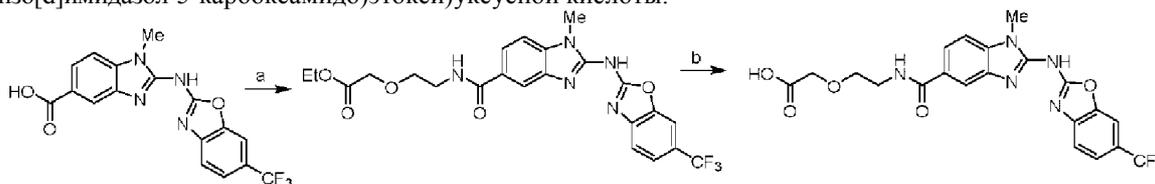
Пример 40. Синтез N-(2-(2-(диметиламино)ацетида)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 19 стадии с с применением N-(2-аминоэтил)-2-(диметиламино)ацетат трифторацетата и 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,30 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,92 (шс, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,38-3,35 (м, 4H), 2,86 (с, 2H), 2,19 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 504,2 ($M+1$) $^+$.

Пример 41. Синтез 2-(2-(1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)уксусной кислоты.



Условия.

а) Этил 2-(2-аминоэтокси)ацетата трифторацетат, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

б) LiOH·H₂O, этанол, ТГФ, вода, к. т., 3 ч.

Стадия а: синтез этил 2-(2-(1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)ацетат.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 29 стадии с с применением 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и этил 2-(2-аминоэтокси)ацетата трифторацетат в качестве исходных материалов (выход: 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,38 (шс, 1H), 8,49 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,79 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 3H), 4,15-4,09 (м, 4H), 3,66-3,62 (м, 5H), 3,48-3,46 (м, 2H), 1,19 (т, $J=7,0$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 506,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия б: синтез 2-(2-(1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)уксусной кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 29 стадии d с применением этил 2-(2-(1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)ацетата в качестве исходного материала (выход: 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,70 (шс, 1H), 12,30 (шс, 1H), 8,49 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82-7,78 (м, 2H), 7,61-7,51 (м, 3H), 4,06 (с, 2H), 3,66-3,62 (м, 5H), 3,48-3,41 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 478,2 ($M+1$) $^+$.

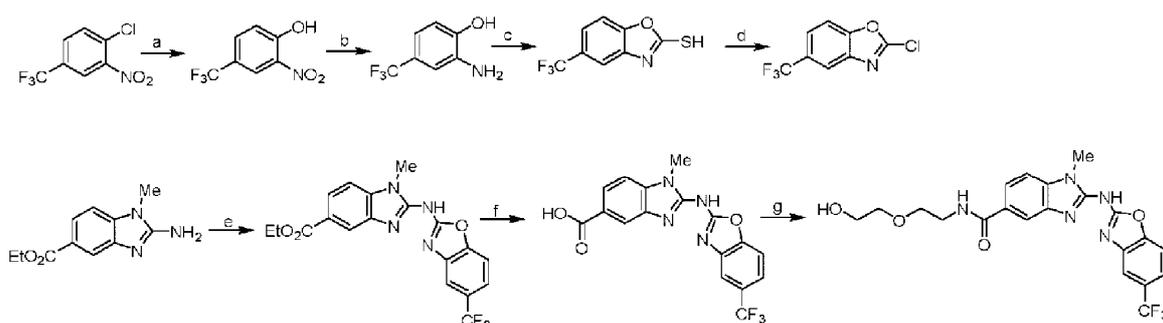
Пример 42. Синтез N-(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-(2-аминоэтокси)-2-метилпропан-2-ола и 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,40 (шс, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 3H), 4,32 (шс, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,58-3,56 (м, 2H), 3,46-3,44 (м, 2H), 3,21 (с, 2H), 1,08 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 492,1 ($M+1$) $^+$.

Пример 43. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- а) NaOH, ДМСО, 60°C, 16 ч.
 б) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.
 в) Этилксантан калия, этанол, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
 г) SOCl₂, кат. ДМФ кипение с обратным холодильником, 1 ч.
 е) NaH, 2-хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
 ф) LiOH·H₂O, ТГФ, метанол, вода, 50°C, 16 ч.
 г) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 2-нитро-4-(трифторметил)фенола.

К раствору 1-хлор-2-нитро-4-(трифторметил)бензола (10,0 г, 44,3 ммоль) в ДМСО (100 мл) при к. т. добавляют гидроксид натрия (4,44 г, 110,7 ммоль) и смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (250 мл) и экстрагируют EtOAc (200 мл). Водный слой подкисляют до pH~1 с 3 N HCl и экстрагируют EtOAc (2×250 мл), органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,99 (шс, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Стадия б: синтез 2-амино-4-(трифторметил)фенола.

К раствору 2-нитро-4-(трифторметил)фенола (5,0 г, 24,15 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют 10% Pd/C (2,5 г) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивают под баллоном водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и фильтрат концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,85 (шс, 1H), 6,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,77-6,70 (м, 2H), 5,0 (шс, 2H);
 ЖХ-МС: m/z 178,1 (M+1)⁺.

Стадия в: синтез 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиола.

К раствору 2-амино-4-(трифторметил)фенола (3,0 г, 16,9 ммоль) в этаноле (45 мл) при к. т. добавляют этилксантан калия (6,78 г, 42,4 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и разбавляют холодной водой (100 мл), подкисляют 3 N HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,2 (шс, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H);
 ЖХ-МС: m/z 220,0 (M+1)⁺.

Стадия г: синтез 2-хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазола.

К раствору 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиола (2,0 г, 9,1 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) при к. т. добавляют N,N-диметилформамид (каталитическое количество) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют холодной водой (60 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Стадия д: синтез этил 1-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К раствору этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,91 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (91 мг, 2,27 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин затем добавляют 2-хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол (222 мг, 1,0 ммоль), и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют холодной водой (50 мл) и подкисляют 3 N HCl и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% дихлорметана в качестве элюента с получением указан-

ного в заголовке соединения (150 мг, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,41 (шс, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,90 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 405,00 ($M+1$) $^+$.

Стадия f: синтез 1-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 1-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (150 мг, 0,37 ммоль) в смеси растворителей ТГФ (2 мл), метанола (2 мл) и водой (2 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (78 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (30 мл), подкисляют до pH~2 с 3 N HCl и перемешивают в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,85 (шс, 1H), 12,40 (шс, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 377,1 ($M+1$) $^+$.

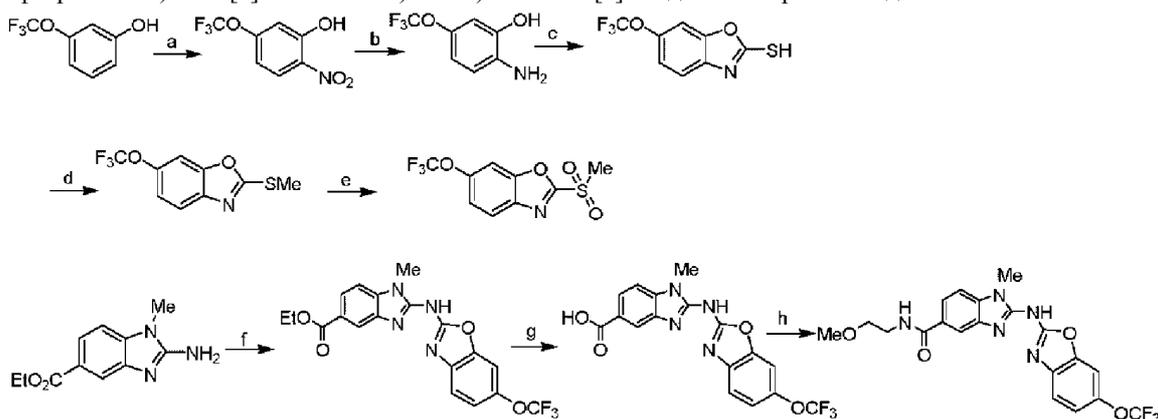
Стадия g: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 1-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (80 мг, 0,21 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,04 мл, 0,21 ммоль) и НВТУ (81 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, затем добавляют 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ол (22 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (30 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом. Твердое вещество перемешивают в диэтиловом эфире (15 мл), фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (шс, 1H), 8,46 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,58-3,43 (м, 8H);

ЖХ-МС: m/z 464,2 ($M+1$) $^+$.

Примеры 44 и 45. Синтез 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- HNO_3 , уксусная кислота, 15°C - к. т., 16 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 5 ч.
- Дисульфид углерода, KOH, этанол, кипение с обратным холодильником, 6 ч.
- K_2CO_3 , метилиодид, ацетонитрил, к. т., 16 ч.
- m-XПБК, ДХМ, 0°C - к. т., 6 ч.
- NaN, 2-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, ТГФ, этанол, вода, 60°C, 16 ч.
- 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 2-нитро-5-(трифторметокси)фенола.

К раствору 3-(трифторметокси)фенола (1 г, 5,6 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляют 60% водную азотную кислоту (1 мл) по каплям при 10~15°C. Смесь перемешивают при этой температуре в

течение 1,5 ч и продолжают перемешивать при к. т. в течение 16 ч. Смесь выливают в ледяную воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 5% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 24%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,73 (с, 1H), 8,18 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,83 (д, J=9,2 Гц, 1H);
ЖХ-МС: m/z 222,0 (M-1).

Стадия b: синтез 2-амино-5-(трифторметокси)фенола.

К раствору 2-нитро-5-(трифторметокси)фенола (300 мг, 1,35 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляют 10% Pd/C (60 мг) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивают под газообразным водородом в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,60 (с, 1H), 6,59-6,57 (м, 2H), 6,53-6,50 (м, 1H), 4,68 (шс, 2H);
ЖХ-МС: m/z 194,0 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез 6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-тиола.

К раствору 2-амино-5-(трифторметокси)фенола (250 мг, 1,3 ммоль) в этаноле (5 мл) при к. т. добавляют порошковый гидроксид калия (127 мг, 2,3 ммоль) и дисульфид углерода (1 мл, 17,0 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до КТ, смесь концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют холодной водой (100 мл), подкисляют 1 N HCl. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 14,10 (шс, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,32 (с, 2H);
ЖХ-МС: m/z 235,9 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 2-(метилтио)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1b с применением 6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала и перемешивают при к. т. в течение 16 ч (выход: 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 2,77 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 250,1 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез 2-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1c с применением 2-(метилтио)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола в качестве исходного материала и перемешивают при к. т. в течение 6 ч (выход: 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,22 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H).

Стадия f: синтез этил 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К раствору этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при к. т. добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (64 мг, 1,6 ммоль) затем добавляют 2-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол (167 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Ее затем концентрируют, разбавляют холодной водой (15 мл) и подкисляют 1 N HCl. Полученное твердое вещество фильтруют, сушат под вакуумом и очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,40 (шс, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 3H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 421,0 (M+1)⁺.

Стадия g: синтез 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h, с применением этил 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,80 (шс, 1H), 12,30 (шс, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 393,0 (M+1)⁺.

Стадия h: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид/

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,30 (шс, 1H), 8,47 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц,

1H), 7,57 (с, 1H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 4H), 3,28 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 450,0 (M+1)⁺.

Пример 46. Синтез 1-метил-N-(1H-пиразол-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 1H-пиразол-4-амина и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,65 (шс, 1H), 12,30 (шс, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,17 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,02 (шс, 1H), 7,89 (дд, J=1,2 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (шс, 1H), 7,58-7,49 (м, 3H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 458,0 (M+1)⁺.

Пример 47. Синтез N-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (д, J=5,8 Гц, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,83 (шс, 3H), 3,71 (шс, 6H), 3,65 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 496,3 (M+1)⁺.

Пример 48. Синтез N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 2-аминопропан-1,3-диола и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,21 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 4,66 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,54 (т, J=6,0 Гц, 4H);

ЖХ-МС: m/z 466,0 (M+1)⁺.

Пример 49. Синтез N-(2-(2-(диметиламино)ацетиламино)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 19 стадии с применением N-(2-аминоэтил)-2-(диметиламино)ацетиламин трифторацетата и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,0 (шс, 1H), 8,45 (т, J=4,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,36 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,30 (2H сливаясь с влажным пиком ДМСО), 2,85 (с, 2H), 2,18 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 520,5 (M+1)⁺.

Пример 50. Синтез 1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 1-метил-1H-пиразол-4-амина и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 4H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,66 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 472,0 (M+1)⁺.

Пример 51. Синтез 1-метил-N-(оксетан-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением оксетан-3-амина и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 9,07 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,52 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,78 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,62 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 448,0 (M+1)⁺.

Пример 52. Синтез N-(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую приме-

няют для соединения 1i с применением 3-(аминометил)оксетан-3-ола и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,54 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=1,2 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,21 (дд, J=1,6 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,52 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,41 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,59 (д, J=6,0 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 478,2 (M+1)⁺.

Пример 53. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-аминоэтан-1-ола и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,38 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=1,6 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,72 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,54 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 3,37-3,30 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 436,0 (M+1)⁺.

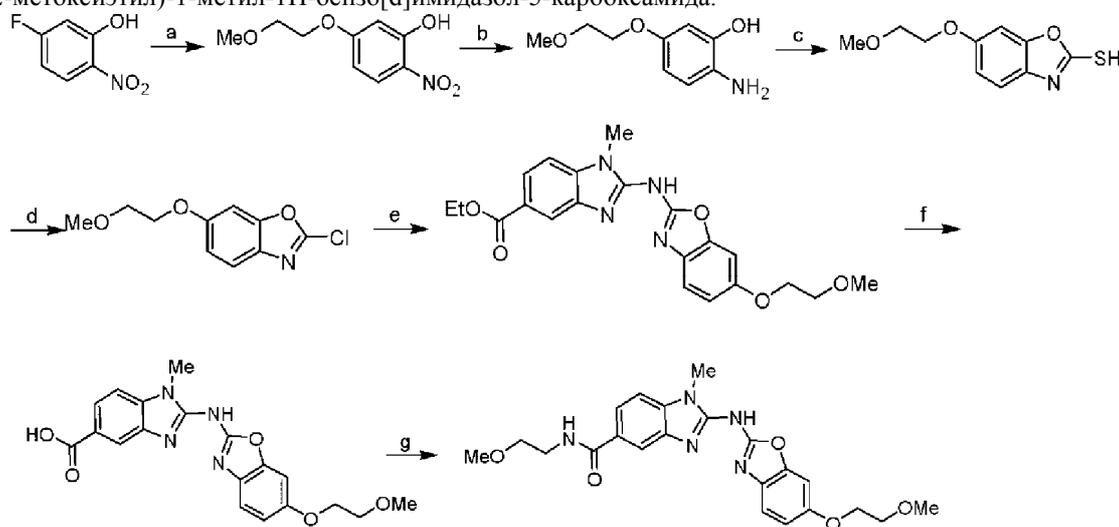
Пример 54. Синтез 1-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением гидрохлорида 2-(метилсульфонил)этан-1-амина и 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,68 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 1H), 3,70 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,40 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 497,9 (M+1)⁺.

Примеры 55 и 56. Синтез 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- 2-Метоксиэтан-1-ол, натрий, 100°C, 16 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.
- Этилксантан калия, этанол, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
- SOCl₂, кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 2 ч.
- NaN, этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- LiOH·H₂O, ТГФ, этанол, вода, 60°C, 8 ч.
- 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 5-(2-метоксиэтокси)-2-нитрофенола.

К перемешиваемому 2-метоксиэтан-1-олу (50 мл) при 0°C добавляют металлический натрий (2,29 г, 95,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 30 мин, затем добавляют 5-фтор-2-нитрофенол (5,0 г, 31,82 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь охлаждают до 0°C, разбавляют холодной водой (200 мл) и подкисляют 1 N HCl. полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 59%) виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,93 (с, 1Н), 7,96 (д, $J=9,3$ Гц, 1Н), 6,64-6,58 (м, 2Н), 4,19-4,17 (м, 2Н), 3,67-3,65 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н).

Стадия b: синтез 2-амино-5-(2-метоксиэтокси)фенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением 5-(2-метоксиэтокси)-2-нитрофенола в качестве исходного материала (выход: 96%);

ЖХ-МС: m/z 184,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез 6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии c с применением 2-амино-5-(2-метоксиэтокси)фенола в качестве исходного материала (выход: 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,78 (с, 1Н), 7,29 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 7,19 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 6,96 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1Н), 4,18-4,16 (м, 2Н), 3,73-3,71 (м, 2Н), 3,36 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 226,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез 2-хлор-6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 69%).

ЖХ-МС: m/z 228,05 ($M+1$) $^+$.

Стадия e: синтез этил 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 24%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 1Н), 8,21 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,86 (дд, $J=1,5$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,49 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 6,83 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1Н), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 4,12 (т, $J=4,6$ Гц, 2Н), 3,67 (т, $J=4,6$ Гц, 2Н), 3,62 (с, 3Н), 3,32 (с, 3Н), 1,35 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 411,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия f: синтез 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h, с применением этил 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 77%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,15 (шс, 2Н), 8,17 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,85 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,47 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,36 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 6,82 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1Н), 4,12 (т, $J=4,6$ Гц, 2Н), 3,67 (т, $J=4,6$ Гц, 2Н), 3,62 (с, 3Н), 3,32 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 383,0 ($M+1$) $^+$.

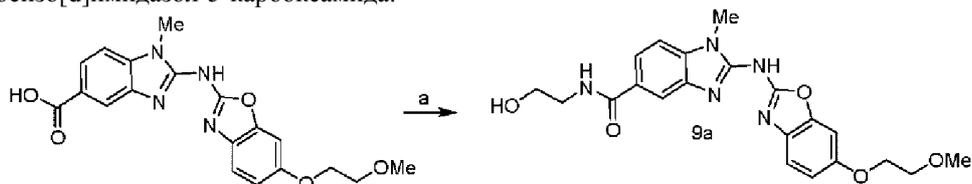
Стадия g: синтез 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 29%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,15 (шс, 1Н), 8,44 (т, $J=5,4$ Гц, 1Н), 8,05 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,75 (дд, $J=1,4$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,45 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,35 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 6,82 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1Н), 4,12-4,10 (м, 2Н), 3,68-3,66 (м, 2Н), 3,62 (с, 3Н), 3,49-3,43 (м, 4Н), 3,32 (с, 3Н), 3,28 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 440,60 ($M+1$) $^+$.

Пример 57. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

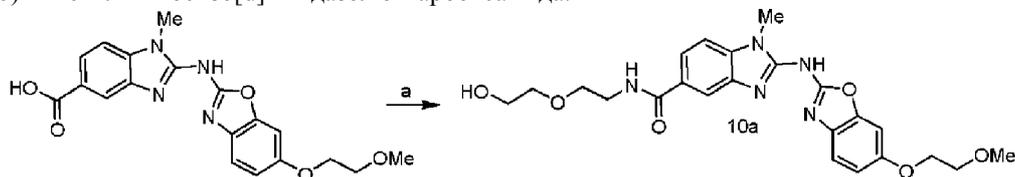
а) 2-Аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 27%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,16 (шс, 1H), 8,35 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=1,5$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,81 (дд, $J=2,5$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,72 (шс, 1H), 4,11 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,53 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,35 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,32 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 426,45 ($M+1$) $^+$.

Пример 58. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

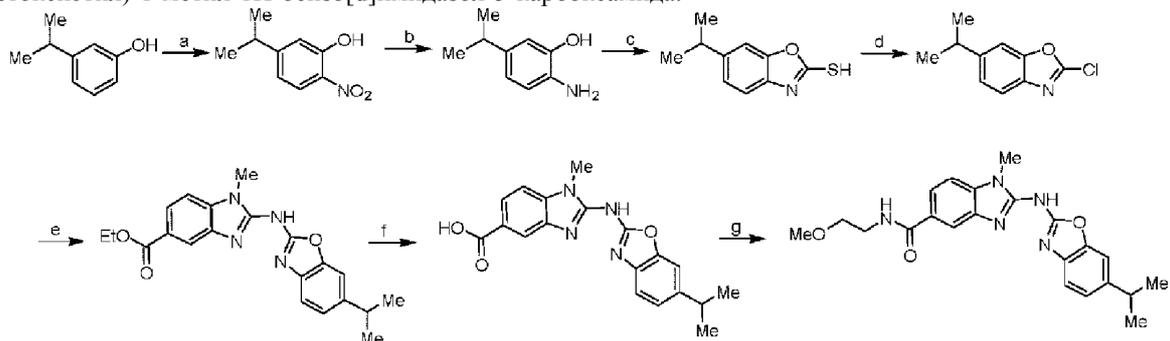
а) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 61%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,15 (шс, 1H), 8,41 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=1,5$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,60 (шс, 1H), 4,13 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,57-3,42 (м, 8H), 3,32 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 470,25 ($M+1$) $^+$.

Примеры 59 и 60. Синтез 2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) NaNO_3 , NaNO_2 , 3 М H_2SO_4 , ДХМ, к. т., 24 ч.

б) 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 16 ч.

с) Этилксантат калия, этанол, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

д) SOCl_2 , кат. ДМФ кипение с обратным холодильником, 2 ч.

е) NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

ф) LiOH· H_2O , ТГФ, этанол, вода, 60°C, 5 ч.

г) 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 5-изопропил-2-нитрофенола.

К раствору 3-изопропилфенола (2,0 г, 14,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) и 3 М серной кислоты (25 мл) добавляют нитрат натрия (1,37 г, 16,18 ммоль) и нитрит натрия (10 мг, 0,14 ммоль) при к. т. Затем смесь перемешивают в течение 24 ч. Смесь выливают в ледяную воду (100 мл) и экстрагируют ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 5% этилацетатом в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 19%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,76 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J=1,5$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1H), 2,92-2,89 (м, 1H), 1,19 (д, $J=6,9$ Гц, 6H);

ЖХ-МС: m/z 180,0 ($M-1$).

Стадия б: синтез 2-амино-5-изопропилфенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1е с применением 5-изопропил-2-нитрофенола в качестве исходного материала (выход: 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (шс, 1H), 6,50 (дд, J=1,9 Гц, J=10,7 Гц, 1H), 6,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 2,68-2,61 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 6H);

ЖХ-МС: m/z 152,15 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез 6-изопропилбензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-изопропилфенола в качестве исходного материала (выход: 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,74 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 3,0-2,93 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 6H);

ЖХ-МС: m/z 194,15 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 2-хлор-6-изопропилбензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 6-изопропилбензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,17 (с, 1H), 7,02-6,97 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6H);

ЖХ-МС: m/z 196,0 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез этил 2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-изопропилбензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,15 (шс, 1H), 8,22 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,01-2,95 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 6H);

ЖХ-МС: m/z 379,1 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала и перемешивают при 60°C в течение 5 ч (выход: 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,98-2,97 (м, 1H), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 6H);

ЖХ-МС: m/z 351,20 (M+1)⁺.

Стадия g: синтез 2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (выход: 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,15 (шс, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,98-2,97 (м, 1H), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 6H);

ЖХ-МС: m/z 408,0 (M+1)⁺.

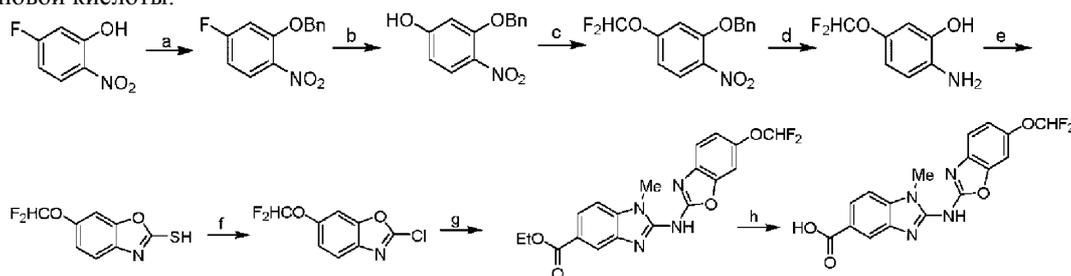
Пример 61. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,38-7,36 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,54 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,36 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 3,02-2,99 (м, 1H), 1,25 (д, J=7,2 Гц, 6H);

ЖХ-МС: m/z 394,0 (M+1)⁺.

Пример 62. Синтез 2-((6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.



Условия.

- K_2CO_3 , бензилбромид, ДМФ, к. т., 16 ч.
- KOH, вода, 100°C, 30 ч.
- Диэтил(бромдиформетил)фосфонат, KOH, АНН и вода (1:1), к. т., 1 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 16 ч.
- Этилксантан калия, этанол, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
- $SOCl_2$, кат. ДМФ кипение с обратным холодильником, 2 ч.
- NaH, этил 2-амино-1-метил-177-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- LiOH H_2O , ТГФ, этанол, вода, 60°C, 16 ч.

Стадия а: синтез 2-(бензилокси)-4-фтор-1-нитробензола.

К перемешиваемому раствору 5-фтор-2-нитрофенола (10 г, 63,7 ммоль) в ДМФА (100 мл) при к. т. добавляют карбонат калия (10,54 г, 76,43 ммоль) и бензилбромид (7,56 мл, 63,7 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (300 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают холодной водой (2×200 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 5% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 76%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,04 (д, $J=5,8$ Гц, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,48-7,34 (м, 6H), 7,02-6,97 (м, 1H), 5,33 (с, 2H).

Стадия b: синтез 3-(бензилокси)-4-нитрофенола.

К перемешиваемому раствору KOH (7,93 г, 141,7 ммоль) в воде (70 мл) при к. т. добавляют 2-(бензилокси)-4-фтор-1-нитробензол (7,0 г, 28,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 30 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (100 мл), подкисляют 3 N HCl и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 20% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 29%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,88 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,41-7,39 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 6,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H);

ЖХ-МС: m/z 244,0 (M-1).

Стадия c: синтез 2-(бензилокси)-4-(дифторметокси)-1-нитробензола.

К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)-4-нитрофенола (1,1 г, 4,49 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0°C добавляют гидроксид калия (5,02 г, 89,79 ммоль) в воде (6 мл) и диэтил(бромдиформетил)фосфонат (1,58 мл, 8,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 1 ч и разбавляют водой (100 мл). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 10% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 91%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,04 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,64-7,27 (м, 6H), 7,26 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J=2,5$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H).

Стадия d: синтез 2-амино-5-(дифторметокси)фенола.

К раствору 2-(бензилокси)-4-(дифторметокси)-1-нитробензола (1,2 г, 4,07 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют 10% Pd/C (300 мг) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивают под баллоном водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 84%);

ЖХ-МС: m/z 176,0 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез 6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую приме-

няют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-(дифторметокси)фенола в качестве исходного материала (выход: 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,96 (шс, 1H), 7,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (т, J=73,2 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 218,0 (M+1) $^+$.

Стадия f: синтез 2-хлор-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H).

Стадия g: синтез этил 2-((6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 27%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 8,23 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=1,5 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,38-7,37 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,07-7,00 (м, 1H), 4,33 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 403,0 (M+1) $^+$.

Стадия h: синтез 2-((6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,80 (шс, 1H), 12,40 (шс, 1H), 8,19 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=1,4 Гц, J=8,3 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,38-7,00 (м, 3H), 3,64 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 375,0 (M+1) $^+$.

Пример 63. Синтез 2-((6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтан-1-амин в качестве исходных материалов.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (шс, 1H), 8,45 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 4H), 3,28 (с, 3H).

ЖХ-МС: m/z 432,0 (M+1) $^+$.

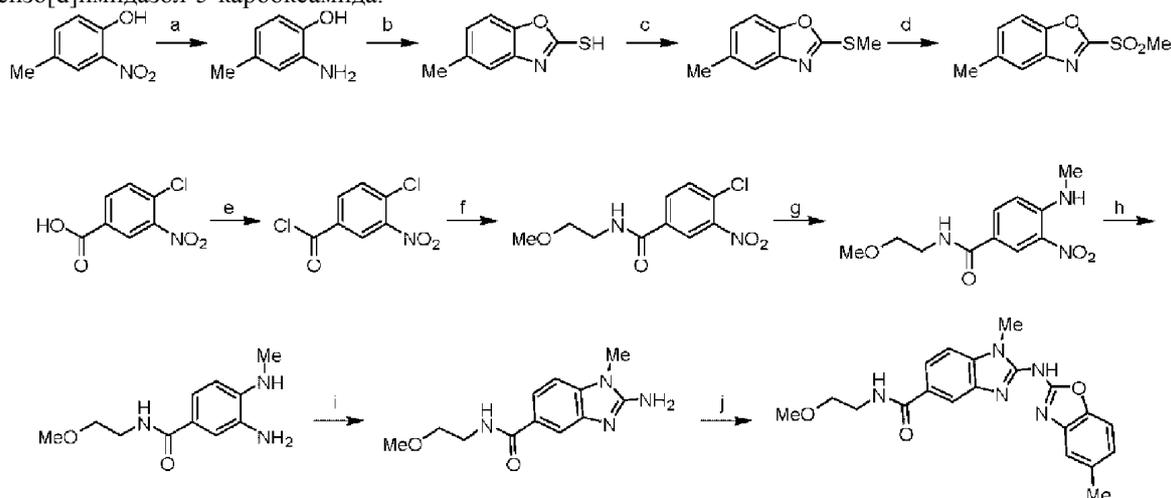
Пример 64. Синтез 2-((6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,30 (шс, 1H), 8,38 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38-7,00 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,53 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,35 (кв, J=6,0 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 418,0 (M+1) $^+$.

Пример 65. Синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.
- Этилсанта́н калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
- K₂CO₃, MeI, АЦН, 0°C - к. т., 3 ч.
- м-ХПБК, ДХМ, 0°C - к. т., 3 ч.
- SOCl₂, кат. ДМФ, ДХМ, кипение с обратным холодильником, 4 ч.
- 2-Метоксиэтан-1-амин, ГЭА, ДХМ, 0°C - к. т., 16 ч.
- 2 М метиламин в ТГФ, ДИПЭА, ДМФ, 70°C, 24 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.
- Цианоген бромид, ТГФ, H₂O, 50-60°C, 16 ч.
- NaN, 5-метил-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 2-амино-4-метилфенола.

К раствору 4-метил-2-нитрофенола (1,75 г, 11,4 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляют суспензию 10% Pd/C (500 мг в 5 мл метанола) под атмосферой азота. Затем реакционную смесь перемешивают под баллоном с газообразным водородом в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 93%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62 (шс, 1H), 6,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,36 (шс, 2H), 2,07 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 124,2 (M+1)⁺.

Стадия b: синтез 5-метилбензо[d]оксазол-2-тиола.

К раствору 2-амино-4-метилфенола (1,3 г, 10,5 ммоль) в этаноле (15 мл) при к. т. добавляют этилсанта́т калия (3,7 г, 22,2 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и разбавляют холодной водой (30 мл), подкисляют 1 N HCl. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,78 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-7,05 (м, 2H), 2,36 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 166,1 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез 5-метил-2-(метилтио)бензо[d]оксазола.

К раствору 5-метилбензо[d]оксазол-2-тиола (1,3 г, 7,9 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при 0°C добавляют карбонат калия (1,3 г, 9,4 ммоль) и метилиодид (0,53 мл, 8,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и разбавляют водой (30 мл), подкисляют 1 N HCl. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,40 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 180,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 5-метил-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола.

К раствору 5-метил-2-(метилтио)бензо[d]оксазола (350 мг, 1,95 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют мета-хлорпербензойную кислоту (2,14 г, 6,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (100 мл), промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×30 мл), водным 1N гидроксидом натрия (30 мл), водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением продукта который сразу применяют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (340 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84-7,79 (м, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).

Стадия e: синтез 4-хлор-3-нитробензоилхлорида.

К раствору 4-хлор-3-нитробензойной кислоты (15,0 г, 74,6 ммоль) в ДХМ (150 мл) при 10°C добавляют тионилхлорид (15,9 мл, 223,8 ммоль) и ДМФА (1 мл) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом с получением продукта который сразу применяют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (15,0 г).

Стадия f: синтез 4-хлор-N-(2-метоксиэтил)-3-нитробензамида.

К раствору 2-метоксиэтан-1-амина (5,1 г, 68,2 ммоль) в ДХМ (60 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (20 мл, 138,6 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Затем раствор 4-хлор-3-нитробензоилхлорида (15,0 г, 68,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют к реакционной смеси и перемешивают содержимое при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (150 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяют и промывают водой (150 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (18,5 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (шс, 1H), 8,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=2,0 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,49-3,42 (м, 4H), 3,30 (с, 3H).

Стадия g: синтез N-(2-метоксиэтил)-4-(метиламино)-3-нитробензамида.

К раствору 4-хлор-N-(2-метоксиэтил)-3-нитробензамида (18,0 г, 69,8 ммоль) в ДМФА (180 мл) при 0°C добавляют ДИПЭА (12,5 мл, 69,8 ммоль) и 2 М метиламин в ТГФ (70 мл, 139,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (200 мл) и экстрагируют EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением продукта который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (17,0 г, 96%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,54 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,42 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=1,6 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,46-3,40 (м, 4H), 2,98 (д, J=3,2 Гц, 3H), 3,26 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 254,1 (M+1)⁺.

Стадия h: синтез 3-амино-N-(2-метоксиэтил)-4-(метиламино)бензамида.

К раствору N-(2-метоксиэтил)-4-(метиламино)-3-нитробензамида (6,0 г, 23,7 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют суспензию 10% Pd/C (1,2 г в 20 мл метанола) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивают под баллоном с газообразным водородом в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,07 (шс, 1H), 4,54 (шс, 2H), 3,42-3,34 (м, 4H) 3,27 (с, 3H), 2,75 (д, J=2,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 224,2 (M+1)⁺.

Стадия i: синтез 2-амино-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

К раствору 3-амино-N-(2-метоксиэтил)-4-(метиламино)бензамида (2,0 г, 8,92 ммоль) в ТГФ (10 мл) и водой (20 мл) при к. т. добавляют бромид цианогена (1,04 г, 9,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 50°C - 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением неочищенного продукта которое очищают хроматографией combiflash с применением 5% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (шс, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,52 (шс, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,45-3,41 (м, 4H), 3,26 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 249,2 (M+1)⁺.

Стадия j: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

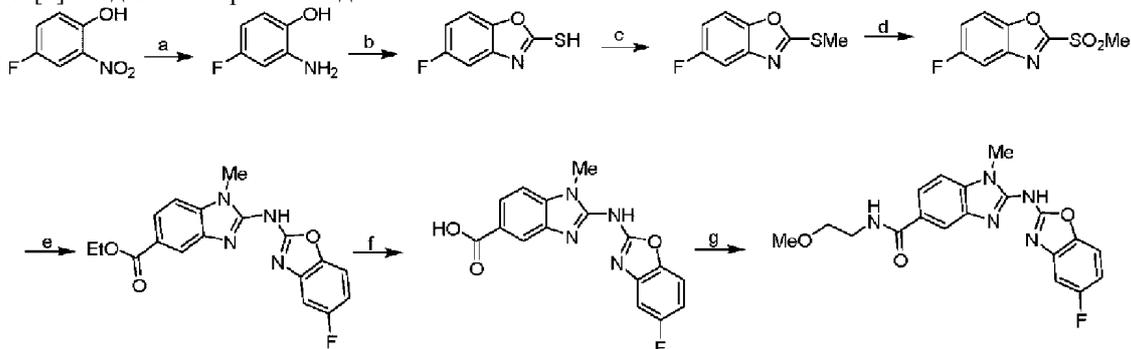
К раствору 2-амино-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида (300 мг, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 10°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (96 мг, 2,4 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин затем добавляют 5-метил-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол (306 мг, 1,45 ммоль) и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят холодной водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением неочищенного продукта, которое очищают хроматографией combiflash с применением 2% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 1%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,2 (шс, 1H), 8,45 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,93 (д, J=7,6 Гц, 1H),

3,62 (с, 3H), 3,50-3,42 (м, 4H), 3,29 (с, 3H), 2,49 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 380,2 ($M+1$)⁺.

Примеры 66 и 67. Синтез 2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.

b) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

c) K₂CO₃, MeI, АНН, к. т., 16 ч.

d) м-ХПБК, ДХМ, 0°C - к. т., 4 ч.

e) NaN, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

f) LiOH·H₂O, ТГФ, этанол, вода, 60°C, 16 ч;

g) 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 2-амино-4-фторфенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии b с применением 4-фтор-2-нитрофенола в качестве исходного материала (выход: 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (шс, 1H), 6,56-6,53 (м, 1H), 6,35 (дд, J=2,0 Гц, J=10,4 Гц, 1H), 6,13-6,08 (м, 1H), 4,78 (шс, 2H);

ЖХ-МС: m/z 128,1 ($M+1$)⁺.

Стадия b: синтез 5-фторбензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии c с применением 2-амино-4-фторфенола в качестве исходного материала (выход: 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,01 (шс, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 170,0 ($M+1$)⁺.

Стадия c: синтез 5-фтор-2-(метилтио)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1b с применением 5-фторбензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала (перемешивают в течение 16 ч) (выход: 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,69-7,65 (м, 1H), 7,53 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 2,76 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 184,1 ($M+1$)⁺.

Стадия d: синтез 5-фтор-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1c с применением 5-фтор-2-(метилтио)бензо[d]оксазола в качестве исходного материала (перемешивают в течение 4 ч) (выход: 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05-8,01 (м, 1H), 7,94 (дд, J=2,4 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 3,67 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 216,0 ($M+1$)⁺.

Стадия e: синтез этил 2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 5-фтор-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,34 (шс, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,88 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,23 (дд, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 4,34 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,36 (т, J=4,4 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 355,2 ($M+1$)⁺.

Стадия f: синтез 2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,24 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 3,64 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 327,2 ($M+1$) $^+$.

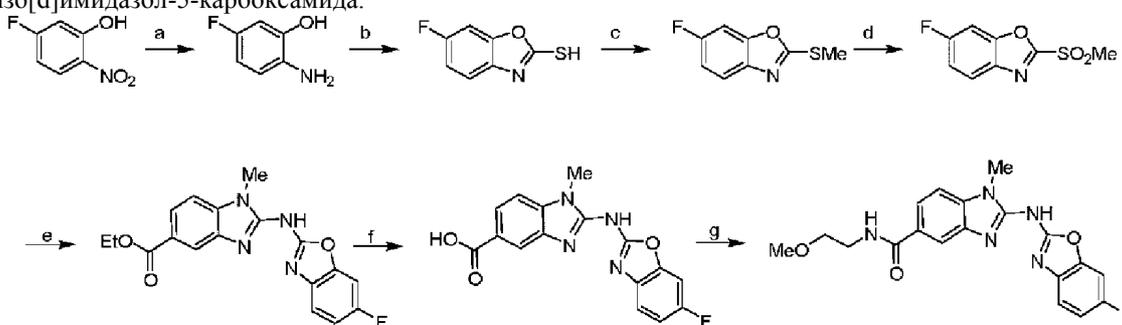
Стадия g: синтез 2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 7,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,50-3,45 (м, 4H), 3,09 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 384,2 ($M+1$) $^+$.

Примеры 68 и 69. Синтез 2-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 16 ч.

b) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

c) K_2CO_3 , MeI, АЦН, 0°C - к. т., 5 ч.

d) м-ХПБК, ДХМ, 0°C - к. т., 4 ч.

e) NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

f) LiOH H_2O , ТГФ, этанол, вода, 60°C , 16 ч.

g) 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 2-амино-5-фторфенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии b с применением 5-фтор-2-нитрофенола в качестве исходного материала (выход: 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,5 (шс, 1H), 6,54-6,51 (м, 1H), 6,46 (дд, $J=2,8$ Гц, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,37-6,32 (м, 1H);

ЖХ-МС: m/z 128,2 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез 6-фторбензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии c с применением 2-амино-5-фторфенола в качестве исходного материала (выход: 89%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,94 (шс, 1H), 7,57 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H);

ЖХ-МС: m/z 170,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез 6-фтор-2-(метилтио)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1b с применением 6-фторбензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала (перемешивают в течение 5 ч) (выход: 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,67-7,63 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 2,75 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 184,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез 6-фтор-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1c с применением 6-фтор-2-(метилтио)бензо[d]оксазола в качестве исходного мате-

риала (перемешивают в течение 4 ч) (выход: 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08-8,02 (м, 1Н), 8,01-7,99 (м, 1Н), 7,56-7,46 (м, 1Н), 3,67 (с, 3Н).

Стадия е: синтез этил 2-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 6-фтор-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 1Н), 8,23 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,88 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,45-7,41 (м, 2Н), 7,10-7,04 (м, 1Н), 4,33 (кв, $J=6,8$ Гц, 2Н), 3,64 (с, 3Н), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 355,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия f: синтез 2-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 2-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (45 мг, 0,13 ммоль) в смеси растворителя ТГФ (1 мл), этанола (1 мл) и воды (0,5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (10 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (15 мл), подкисляют 1 N HCl с получением твердого вещества которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,8 (шс, 1Н), 12,3 (шс, 1Н), 8,19 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,87 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,46-7,41 (м, 2Н), 7,09-7,03 (м, 1Н), 3,63 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 327,05 ($M+1$) $^+$.

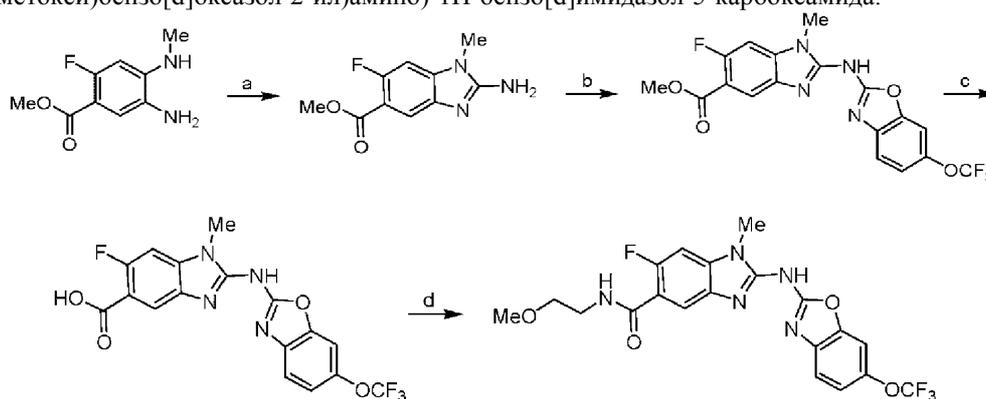
Стадия g: синтез 2-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

К перемешиваемому раствору 2-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,03 мл, 0,18 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,02 мл, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 2-метоксиэтиламин (6 мг, 0,09 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (6 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 58%) виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 1Н), 8,45 (т, $J=5,2$ Гц, 1Н), 8,07 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,75 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,49-7,40 (м, 3Н), 7,08-7,03 (м, 1Н), 3,63 (с, 3Н), 3,50-3,43 (м, 4Н), 3,39 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 384,1 ($M+1$) $^+$.

Примеры 70 и 71. Синтез 6-фтор-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 6-фтор-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) Цианоген бромид, ТГФ, H_2O , 60°C, 16 ч.

b) NaH, 2-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

c) LiOH H_2O , ТГФ, MeOH, H_2O , 60°C, 16 ч.

d) 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез метил 2-амино-6-фтор-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением метил 5-амино-2-фтор-4-(метиламино)бензоата в качестве исходного материала и нагревают 60°C в течение 16 ч (выход: 89%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,54 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 6,69 (шс, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,51 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 224,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез метил 6-фтор-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением метил 2-амино-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 1H), 8,10 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,95-7,51 (м, 3H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,61 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 425,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез 6-фтор-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением метил 6-фтор-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала и ТГФ, метанола и воды в качестве растворителей (2:2:1) (выход: 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,0 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,08 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,22 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,61 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 411,1 ($M+1$) $^+$.

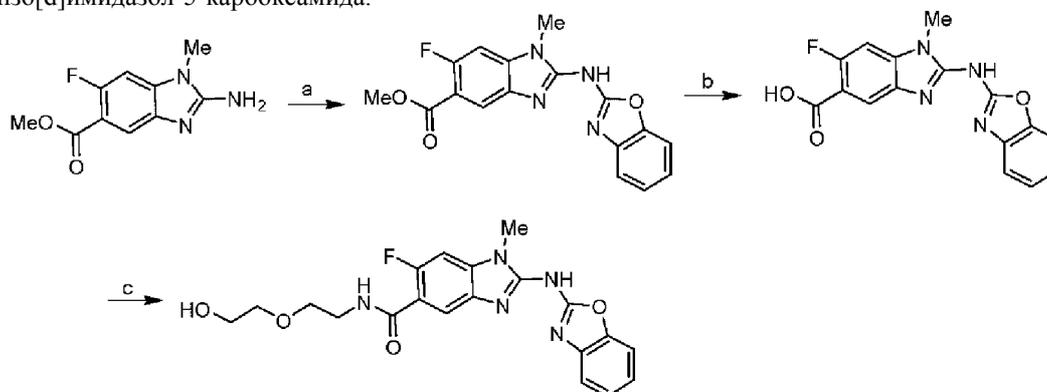
Стадия d: синтез 6-фтор-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 6-фтор-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 48%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 1H), 8,18 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,21 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,47-3,44 (м, 4H), 3,29 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 468,1 ($M+1$) $^+$.

Пример 72. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-6-фтор-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) NaH, 2-хлорбензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

f) LiOH H_2O , ТГФ, MeOH, H_2O , 60°C, 16 ч.

g) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез метил 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением метил 2-амино-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлорбензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (шс, 1H), 8,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,55-7,44 (м, 3H), 7,24-7,22 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,60 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 341,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением метил 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-6-фтор-1-метил-1H-

бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала и метанола, ТГФ и воды (2:2:1) в качестве растворителя (выход: 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,80 (шс, 2H), 8,07 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 3H), 7,22 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 3,60 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 327,0 ($M+1$) $^+$.

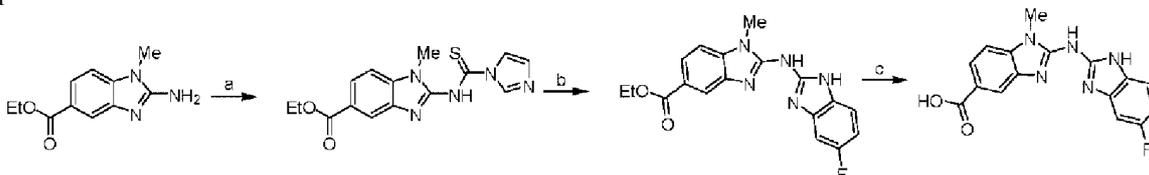
Стадия с: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-6-фтор-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 49%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 8,15 (шс, 1H), 7,86 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 4,60 (шс, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,57-3,51 (м, 4H), 3,48-3,31 (м, 4H);

ЖХ-МС: m/z 414,05 ($M+1$) $^+$.

Пример 73. Синтез 2-((5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.



Условия.

- 1,1'-Тиокарбонилдиимидазол, АЦН, 60°C, 16 ч.
- 4-Фторбензол-1,2-диамин, EDC HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.
- LiOH·H₂O, ТГФ, MeOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

Стадия а: синтез этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К раствору этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1,0 г, 4,5 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при к. т. добавляют 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (1,06 г, 5,9 ммоль) и перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и перемешивают в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (1,1 г, 73%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,4 (шс, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,35 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 1,36 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

Стадия b: синтез этил 2-((5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (900 мг, 2,74 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляют EDC·HCl (1,05 г, 5,47 ммоль) и нагревают до 60°C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждают до к. т., затем добавляют 4-фторбензол-1,2-диамин (345 мг, 2,74 ммоль) и ее нагревают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают хроматографией combiflash с применением 0,5% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 21%);

ЖХ-МС: m/z 354,2 ($M+1$) $^+$.

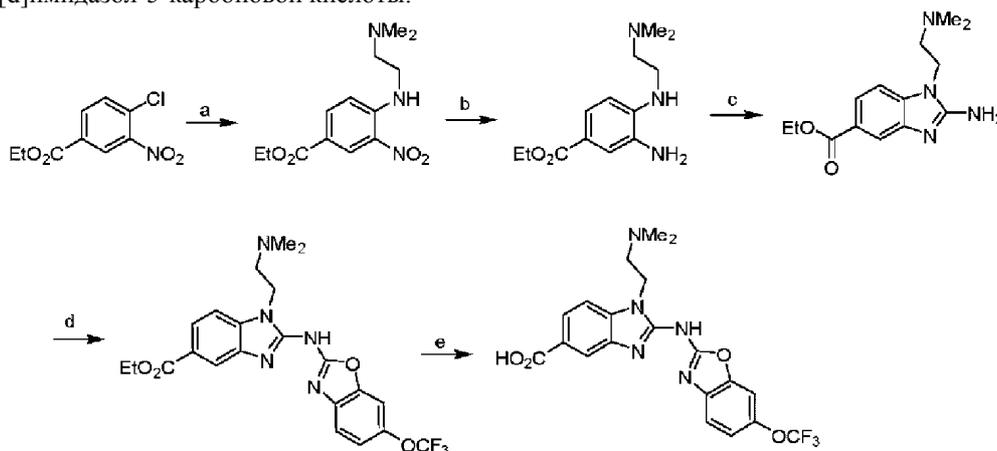
Стадия с: синтез 2-((5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 2-((5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,57 ммоль) в смеси растворителя ТГФ (5 мл), метанола (5 мл) и воды (5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (119 мг, 2,83 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (15 мл), подкисляют 1 N HCl с получением твердого вещества, которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,13 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,88 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 326,05 ($M+1$) $^+$.

Пример 74. Синтез 1-(2-(диметиламино)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.



Условия.

- N^1, N^1 -диметилаэтан-1,2-диамин, ДИПЭА, ДМФ, 60°C, 16 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 16 ч.
- Цианоген бромид, ТГФ, H_2O , 60°C, 16 ч.
- NaH, 2-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- LiOH H_2O , ТГФ, EtOH, H_2O , 60°C, 16 ч.

Стадия а: синтез этил 4-((2-(диметиламино)этил)амино)-3-нитробензоата.

К раствору этил 4-хлор-3-нитробензоата (5,0 г, 21,8 ммоль) в ДМФА (40 мл) при к. т. добавляют ДИПЭА (9,5 мл, 54,4 ммоль) и N^1, N^1 -диметилаэтан-1,2-диамин (2,87 г, 32,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (250 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, 92%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,32-4,26 (м, 2H), 3,47-3,43 (м, 2H), 2,57-2,52 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,33-1,28 (м, 3H);

ЖХ-МС: m/z 282,2 ($M+1$)⁺.

Стадия б: синтез этил 3-амино-4-((2-(диметиламино)этил)амино)бензоата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением этил 4-((2-(диметиламино)этил)амино)-3-нитробензоата в качестве исходного материала и перемешивают в течение 16 ч (выход: 67%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,23 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,09 (шс, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,18 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,49-2,46 (м, 2H), 2,18 (с, 6H), 1,26 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 252,2 ($M+1$)⁺.

Стадия с: синтез этил 2-амино-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением этил 3-амино-4-((2-(диметиламино)этил)амино)бензоата в качестве исходного материала и нагревают 60°C в течение 16 ч. (выход: 26%);

ЖХ-МС: m/z 277,2 ($M+1$)⁺.

Стадия d: синтез этил 1-(2-(диметиламино)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением этил 2-амино-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-(метилсульфонил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 26%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,4 (шс, 1H), 8,25 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,36-4,26 (м, 4H), 2,68 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,35 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

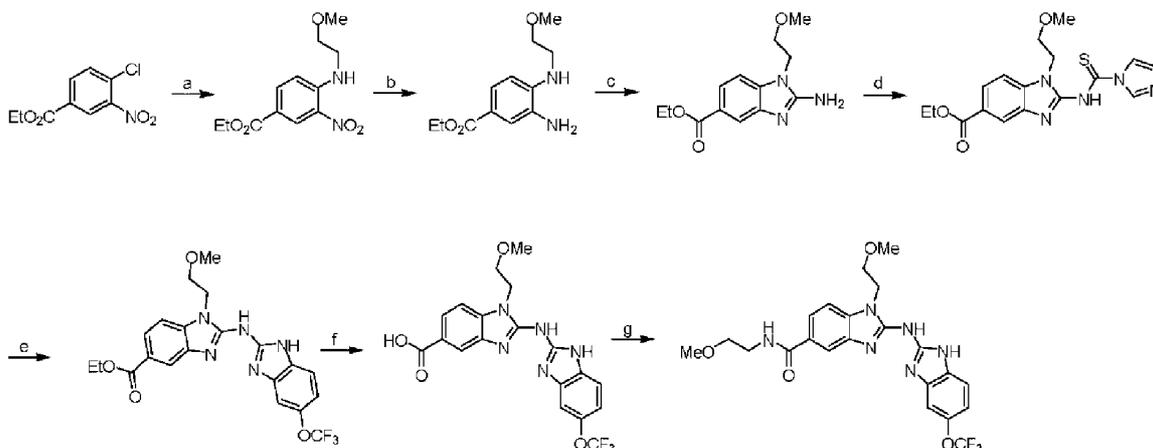
ЖХ-МС: m/z 478,1 ($M+1$)⁺.

Стадия e: синтез 1-(2-(диметиламино)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-(2-(диметиламино)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 3H), 7,21 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,79-2,66 (м, 2H), 2,21 (с, 6H); ЖХ-МС: m/z 450,1 ($M+1$) $^+$.

Примеры 75 и 76. Синтез 1-(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N,1-бис(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.



Условия.

- 2-метоксиэтан-1-амин, ДМСО, 60°C, 16 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 16 ч.
- Цианоген бромид, ТГФ, H_2O , 60°C, 16 ч.
- 1,Т-тиокарбонилдиимидазол, АЦН, 60°C, 16 ч.
- 4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамин, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.
- LiOH H_2O , ТГФ, MeOH, H_2O , 60°C, 16 ч;
- 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C-КТ, 16 ч.

Стадия а: синтез этил 4-((2-метоксиэтил)амино)-3-нитробензоата.

К раствору этил 4-хлор-3-нитробензоата (10 г, 43,7 ммоль) в ДМСО (100 мл) при к. т. добавляют 2-метоксиэтан-1-амин (7,5 мл г, 87,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (250 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,60 (шс, 4H), 3,31 (с, 3H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 269,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез этил 3-амино-4-((2-метоксиэтил)амино)бензоата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением этил 4-((2-метоксиэтил)амино)-3-нитробензоата в качестве исходного материала (выход: 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,22-7,17 (м, 2H), 6,46 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,74 (шс, 2H), 4,18 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,53 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,30-3,26 (м, 5H), 1,26 (т, $J=7,6$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 239,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез этил 2-амино-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением этил 3-амино-4-((2-метоксиэтил)амино)бензоата в качестве исходного материала и нагревают при 60°C в течение 16 ч. (выход: 73%);

ЖХ-МС: m/z 264,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 12a с применением этил 2-амино-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 1,1'-тиокарбонилдиимидазола в качестве исходных материалов (выход: 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,5 (шс, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,01-7,97 (м, 2H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,54 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,35 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия e: синтез этил 1-(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую приме-

няют для соединения 12b с применением этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамина в качестве исходных материалов (выход: 38%);

ЖХ-МС: m/z 464,0 ($M+1$)⁺.

Стадия f: синтез 1-(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала и ТГФ, метанола и воды в качестве растворителей. (выход: 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 3H), 8,08 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,32 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,71 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 436,0 ($M+1$)⁺.

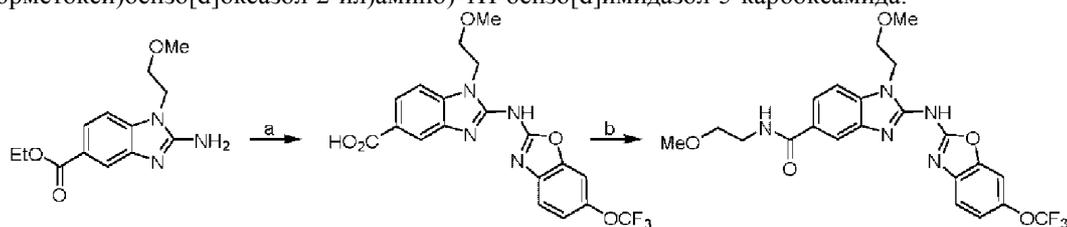
Стадия g: синтез N,1-бис(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 2%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (шс, 1H), 8,26-8,23 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,30-6,37 (м, 5H), 4,50-4,48 (м, 2H), 3,86-3,80 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,27-3,25 (м, 4H), 3,16 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 493,1 ($M+1$)⁺.

Примеры 77 и 78. Синтез 1-(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N,1-бис(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) NaH, 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, 0-90°C, 16 ч.

б) 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 1-(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К раствору этил 2-амино-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,76 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (107 мг, 2,66 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. 2-Хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол (270 мг, 1,14 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. Растворитель выпаривают, и остаток разбавляют холодной водой (20 мл), подкисляют 1N HCl. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 2% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 3H), 7,22 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,36 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,74 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 437,05 ($M+1$)⁺.

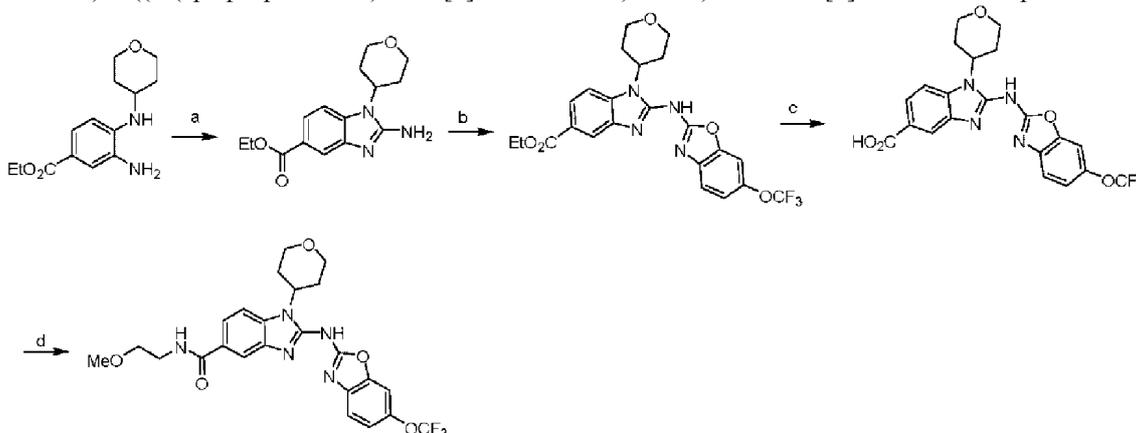
Стадия б: синтез N,1-бис(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 2%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,35 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,48-3,43 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,24 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 494,15 ($M+1$)⁺.

Пример 79 и 80. Синтез 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.



Условия.

а) Цианоген бромид, ТГФ, Н₂О, 60°С, 16 ч.

б) NaH, 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

с) LiOH·Н₂О, ТГФ, EtOH, Н₂О, 60°С, 16 ч.

д) 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°С - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез этил 2-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением этил 3-амино-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)бензоата в качестве исходного материала и нагревают до 60°С (выход: 92%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,71 (с, 1Н), 7,55 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,65 (шс, 2Н), 4,50-4,48 (м, 1Н), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2Н), 4,05-4,01 (м, 2Н), 3,47 (т, J=11,2 Гц, 2Н), 2,36-2,32 (м, 2Н), 1,72 (д, J=10,4 Гц, 2Н), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 290,1 (M+)⁺.

Стадия б: синтез этил 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К раствору этил 2-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,35 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при к. т. добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (34 мг, 0,86 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. 2-Хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол (99 г, 0,41 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют и разбавляют холодной водой (30 мл) и перемешивают при к. т. в течение 5-10 мин. полученное твердое вещество фильтруют, сушат под вакуумом и очищают хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 35%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (шс, 1Н), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,86 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1Н), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,21 (дд, J=1,6 Гц, J=8,8 Гц, 1Н), 4,97-4,93 (м, 1Н), 4,33 (кв, J=7,6 Гц, 2Н), 4,07-4,03 (м, 2Н), 3,56 (т, J=9,2 Гц, 2Н), 2,63-2,55 (м, 2Н), 1,79 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 491,1 (M+)⁺.

Стадия в: синтез 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 71%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,8 (шс, 1Н), 12,50 (шс, 1Н), 8,24 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,86 (дд, J=1,2 Гц, J=8,8 Гц, 1Н), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=10,4 Гц, 1Н), 5,01-4,92 (м, 1Н), 4,05 (дд, J=4,0 Гц, J=11,2 Гц, 2Н), 3,58-3,53 (м, 2Н), 2,67-2,57 (м, 2Н), 1,78 (д, J=10,0 Гц, 2Н);

ЖХ-МС: m/z 463,1 (M+)⁺.

Стадия г: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.

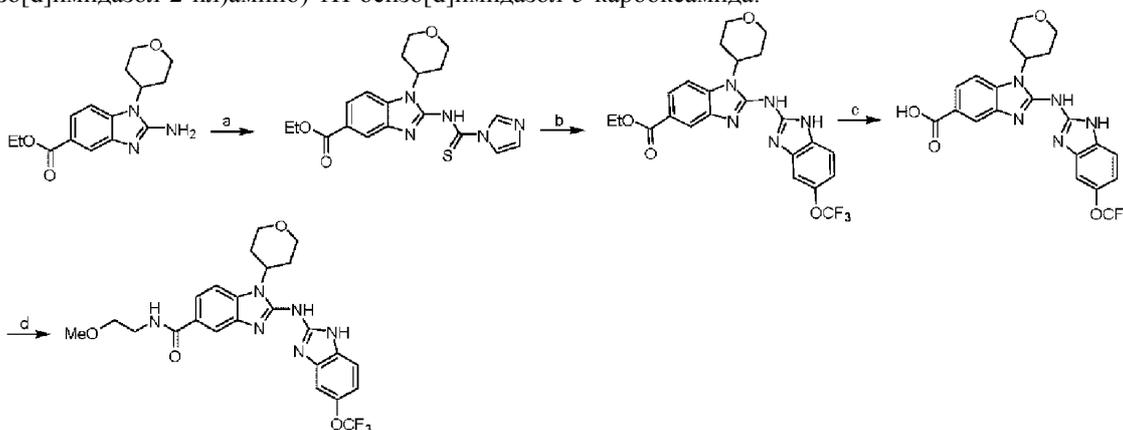
Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных ма-

териалов (выход: 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 1H), 8,48 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,07-4,04 (м, 2H), 3,56 (т, $J=1,2$ Гц, 2H), 3,49-3,44 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,67-2,58 (м, 2H), 1,78 (д, $J=9,6$ Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 520,2 ($M+1$) $^+$.

Пример 81. Синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- 1,1'-Тиокарбонилдиимидазол, АЦН, 60°C, 16 ч.
- 4-(Трифторметокси)бензол-1,2-диамин, EDC·HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.
- LiOH H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.
- 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 12а с применением этил 2-амино-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 1,1'-тиокарбонилдиимидазола в качестве исходных материалов (выход: 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,50 (шс, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,98 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,72 (шс, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,36-4,26 (м, 2H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,60 (т, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,54-2,50 (м, 2H), 1,86 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,37-1,33 (м, 3H).

Стадия b: синтез этил 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 12b с применением этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамина в качестве исходных материалов (выход: 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 1H), 8,12 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,74 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,06 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,32 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,08-4,05 (м, 2H), 3,51 (т, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,67-2,55 (м, 2H), 1,75 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,07 (т, $J=8,4$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 490,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,7 (шс, 3H), 8,04 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,93 (шс, 1H), 4,08-4,05 (м, 2H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,61-2,58 (м, 2H), 1,77 (д, $J=10,0$ Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 462,15 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

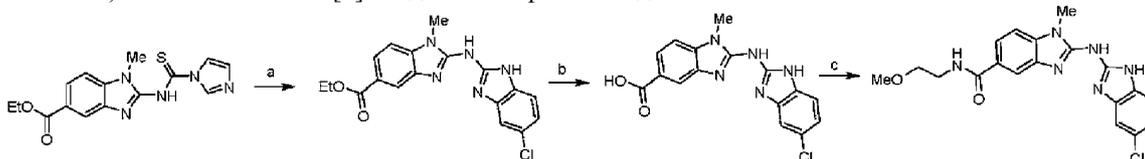
Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-

бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 2H), 8,37 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53-7,30 (м, 2H), 7,03 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,98-4,89 (м, 1H), 4,08-4,05 (м, 2H), 3,51-3,43 (м, 6H), 3,28 (с, 3H), 2,67-2,58 (м, 2H), 1,75-1,73 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 519,1 ($M+1$) $^+$.

Примеры 82 и 83. Синтез 2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) 4-хлорбензол-1,2-диамин, EDC-HCl, ДМФ, 100°C, 16 ч.

b) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

c) 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез этил 2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 12b с применением этил 2-(1H-имидазол-1-карботиоамидо)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 4-хлорбензол-1,2-диамина в качестве исходных материалов (выход: 24%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 3H), 7,09 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,31 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,35 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 370,05 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез 2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 3H), 8,07 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 3H), 7,07 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,63 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 342,0 ($M+1$) $^+$.

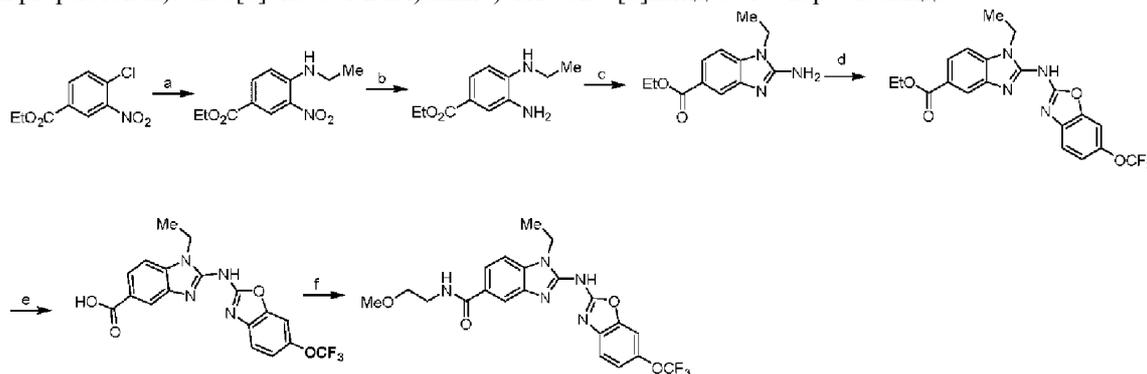
Стадия c: синтез 2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 49%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,66 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,48-3,43 (м, 4H), 3,17 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 399,1 ($M+1$) $^+$.

Примеры 84 и 85. Синтез 1-этил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 1-этил-N-(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) Водн. этиламин, ДМФ, 60°C, 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, КТ, 16 ч.

c) Цианоген бромид, ТГФ, H₂O, 60°C, 16 ч.

d) NaH, 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

e) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

f) 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез этил 4-(этиламино)-3-нитробензоата.

К раствору этил 4-хлор-3-нитробензоата (4,0 г, 17,5 ммоль) в ДМФА (100 мл) при к. т. добавляют этиламин (2,24 мл (70% водный раствор), 34,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (200 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта (3,0 г, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,51 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=2,0 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,29 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,49-3,42 (м, 2H), 1,33 (т, J=5,2 Гц, 3H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 239,0 (M+1)⁺.

Стадия b: синтез этил 3-амино-4-(этиламино)бензоата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением этил 4-(этиламино)-3-нитробензоата в качестве исходного материала (выход: 79%) и неочищенное соединение применяют на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия c: синтез этил 2-амино-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением этил 3-амино-4-(этиламино)бензоата в качестве исходного материала (выход: 74%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 7,70 (с, 1H), 7,58 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,66 (шс, 2H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,05 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (т, J=7,6 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 234,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез этил 1-этил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением этил 2-амино-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=1,6 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,37-1,31 (м, 6H);

ЖХ-МС: m/z 435,05 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез 1-этил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-этил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,57 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,22 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,33 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 407,0 (M+1)⁺.

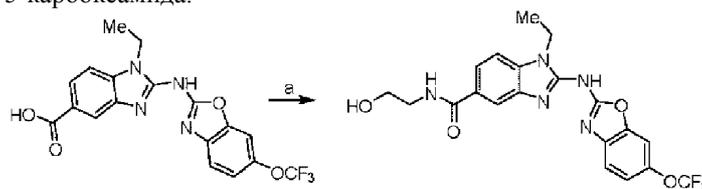
Стадия f: синтез 1-этил-N-(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-этил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 3H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,22 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,48-3,44 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,6 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 464,1 (M+1)⁺.

Пример 86. Синтез 1-этил-N-(2-гидроксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

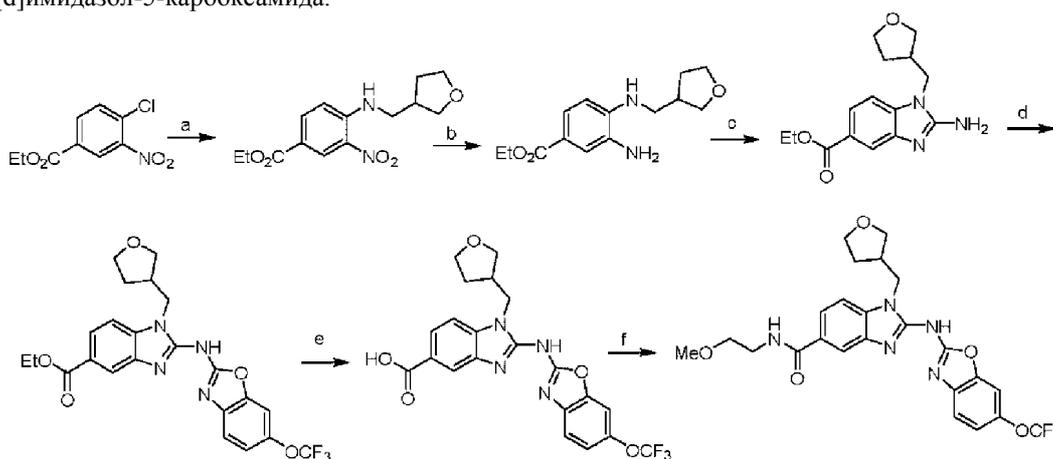
а) 2-аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

К перемешиваемому раствору 1-этил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (60 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляют N-этилдипропиламин (0,02 мл, 0,14 ммоль) и НВТУ (52 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 2-аминоэтан-1-ол (8 мг, 0,14 ммоль) и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (15 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,37 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 3H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,72 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,22 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,53 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 3,39-3,37 (м, 2H), 1,32 (т, J=8,0 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 450,1 (M+1)⁺.

Примеры 87 и 88. Синтез 1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

а) (тетрагидрофуран-3-ил)метанамин, ДИПЭА, ТГФ, 60°C, 16 ч.

б) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.

с) Цианоген бромид, ТГФ, H₂O, 50°C, 16 ч.

д) NaH, 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4- Диоксан, к. т., 16 ч.

е) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

ф) 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез этил 3-нитро-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензоата.

К раствору этил 4-хлор-3-нитробензоата (2,0 г, 8,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) при к. т. добавляют ДИПЭА (4,6 мл, 26,1 ммоль) и (тетрагидрофуран-3-ил)метанамин (1,06 г, 10,5 ммоль), затем реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (200 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62-8,59 (м, 2H), 7,97 (дд, J=2,0 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,29 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 2H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,69-1,63 (м, 1H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 295,0 (M+1)⁺.

Стадия б: синтез этил 3-амино-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензоата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1е с применением этил 3-нитро-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензоата в

качестве исходного материала (выход: 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,20 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,26 (шс, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,18 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,77-3,73 (м, 2H), 3,64-3,62 (м, 1H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,07 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,63-1,48 (м, 1H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 265,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия с: синтез этил 2-амино-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением этил 3-амино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)аминобензоата в качестве исходного материала (выход: 79%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,70 (с, 1H), 7,58 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,71 (с, 2H), 4,27 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,03 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 1H), 2,72-2,68 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 1H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 290,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез этил 1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,4 (шс, 1H), 8,26 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,20-4,18 (м, 2H), 3,88-3,86 (м, 1H), 3,70-3,56 (м, 3H), 3,80-3,78 (м, 1H), 1,94-1,91 (м, 1H), 1,73-1,71 (м, 1H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 491,15 ($M+1$) $^+$.

Стадия e: синтез 1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,89-3,84 (м, 1H), 3,70-3,58 (м, 3H), 2,89-2,85 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H);

ЖХ-МС: m/z 463,1 ($M+1$) $^+$.

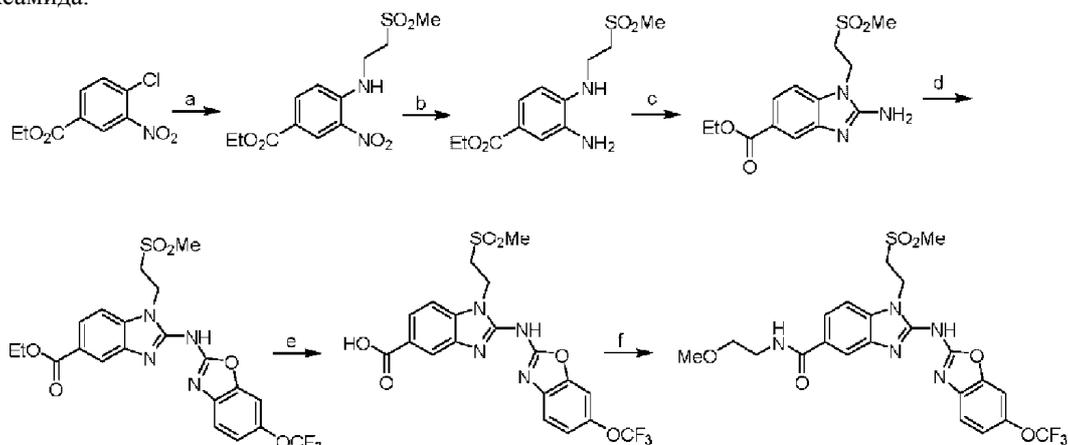
Стадия f: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 3H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,18 (шс, 2H), 3,87 (шс, 1H), 3,67-3,57 (м, 3H), 3,47 (шс, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,88 (шс, 1H), 1,92 (шс, 1H), 1,73 (шс, 1H);

ЖХ-МС: m/z 520,15 ($M+1$) $^+$.

Примеры 89 и 90. Синтез 1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) Гидрохлорид 2-(метилсульфонил)этан-1-амина, ДИПЭА, ДМФ, 60°C, 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.

c) Цианоген бромид, ТГФ, H₂O, 50°C, 16 ч.

d) NaN, 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

e) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

f) 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез этил 4-((2-(метилсульфонил)этил)амино)-3-нитробензоата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 3a с применением этил 4-хлор-3-нитробензоата и гидрохлорида 2-(метилсульфонил)этан-1-амина в качестве исходных материалов и нагревают до 60°C. (выход: 89%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,30 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,89 (кв, J=5,6 Гц, 2H), 3,52 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,08 (с, 3H), 1,30 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 317,0 (M+1)⁺.

Стадия b: синтез этил 3-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)амино)бензоата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением этил 4-((2-(метилсульфонил)этил)амино)-3-нитробензоата в качестве исходного материала (выход: 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,24-7,20 (м, 2H), 6,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,45 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,19 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,58 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 3,38 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 287,0 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез этил 2-амино-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением этил 3-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)амино)бензоата в качестве исходного материала (выход: 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,71 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 4,47-4,40 (м, 2H), 4,30 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия d: синтез этил 1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением этил 2-амино-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 24%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,4 (шс, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,61 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 4,61 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,34 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,73 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,6 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 513,05 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез 1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую приме-

няют для соединения 1h с применением этил 1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 17%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,8 (шс, 1H), 12,4 (шс, 1H), 8,20 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,61 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,14 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 484,9 ($M+1$) $^+$.

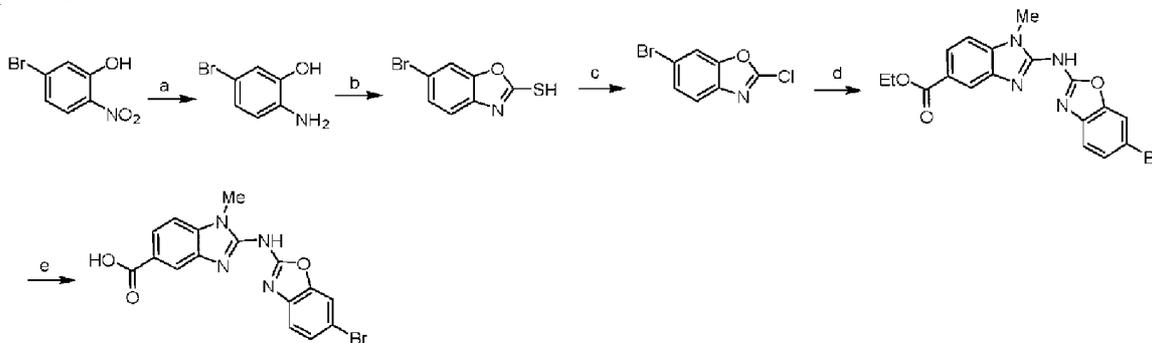
Стадия f: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 32%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,30 (шс, 1H), 8,48 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67-7,54 (м, 3H), 7,21 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J=10,8$ подтверждение константы сочетания Гц, 2H), 3,48-3,44 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,14 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 542,0 ($M+1$) $^+$.

Пример 91. Синтез 2-((6-бромбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.



Условия.

- $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, кипение с обратным холодильником, 4 ч.
- Этилсанта́н калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
- SOCl_2 , кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 3 ч.
- NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, ТГФ, EtOH, H_2O , 60°C, 16 ч.

Стадия а: синтез 2-амино-5-бромфенола.

К раствору 5-бром-2-нитрофенола (4,0 г, 18,35 ммоль) в этаноле (60 мл) при к. т. добавляют $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20,6 г, 91,74 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (20 мл) и подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,44 (шс, 1H), 6,75 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,65 (шс, 2H);

ЖХ-МС: m/z 190,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез 6-бромбензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-бромфенола в качестве исходного материала (выход: 98%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,0 (шс, 1H), 7,84 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,4$ Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 227,9 ($M-1$) $^-$.

Стадия c: синтез 6-бром-2-хлорбензо[d]оксазола.

К раствору 6-бромбензо[d]оксазол-2-тиола (2,89 г, 12,56 ммоль) в тионилхлориде (20 мл) при к. т. добавляют N,N-диметилформамид (0,2 мл), и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют холодной водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,14 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H).

Стадия d: синтез этил 2-((6-бромбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 6-бром-2-хлорбензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,56 (шс, 1H), 8,23 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38-7,36 (м, 2H), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 416,9 ($M+1$) $^+$.

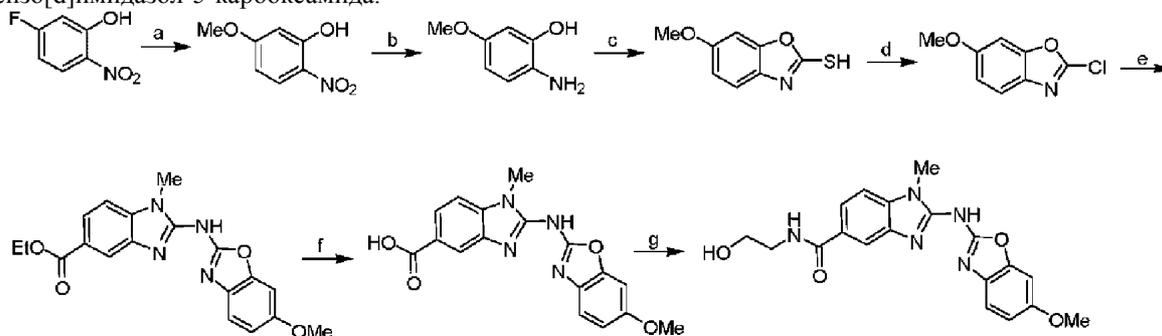
Стадия e: синтез 2-((6-бромбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((6-бромбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 3,64 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 388,9 ($M+1$) $^+$.

Пример 92. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-2-((6-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) NaOMe, MeOH, 60°C, 40 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.

c) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

d) SOCl₂, кат. ДМФ,

Кипение с обратным холодильником, 2 ч.

e) NaN, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

f) LiOH H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч;

g) 2-аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 5-метокси-2-нитрофенола.

К перемешиваемой суспензии метоксида натрия (0,86 г, 18,35 ммоль) в метаноле (50 мл) при к. т. добавляют раствор 5-фтор-2-нитрофенола (3,0 г, 19,1 ммоль) в метаноле (40 мл) через шприц, и реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., гасят холодной водой (50 мл), подкисляют 1 N HCl и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 3% этилацетатом в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (с, 1H), 7,97 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,59 (дд, $J=3,0$ Гц, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 167,95 ($M-1$) $^-$.

Стадия b: синтез 2-амино-5-метоксифенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением 5-метокси-2-нитрофенола в качестве исходного материала (выход: 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,8 (шс, 1H), 6,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,18-6,14 (м, 1H), 3,58 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 140,15 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез 6-метоксибензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую приме-

няют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-метоксифенола в качестве исходного материала (выход: 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,7 (с, 1H), 7,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 182,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез 2-хлор-6-метоксибензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 6-метоксибензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 91%).

ЖХ-МС: m/z 184,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия e: синтез этил 2-((6-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-метоксибензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,3 (шс, 1H), 8,21 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 367,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия f: синтез 2-((6-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((6-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 79%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,5 (шс, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,85 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,62 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 339,0 ($M+1$) $^+$.

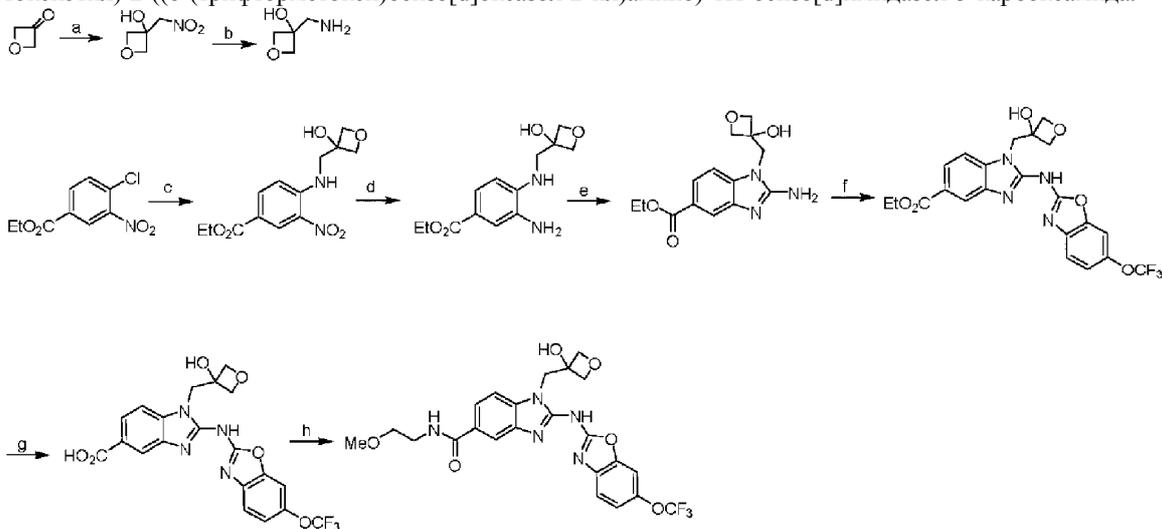
Стадия g: синтез N-(2-гидроксиэтил)-2-((6-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((6-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,18 (шс, 1H), 8,35 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,81 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,72 (шс, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,53 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,35-3,30 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 382,0 ($M+1$) $^+$.

Примеры 93 и 94. Синтез 1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) Нитрометан, ТЭА, к. т., 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 3 ч.

- с) 3-(аминометил)оксетан-3-ол, ДИПЭА, ДМФ, 60°C, 16 ч.
 d) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.
 e) Цианоген бромид, ТГФ, H₂O, 50°C, 16 ч.
 f) NaH, 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
 g) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.
 h) 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 3-(нитрометил)оксетан-3-ола.

К раствору оксетан-3-ола (10,0 г, 138,9 ммоль) в нитрометане (25 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (5 мл, 347,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией combi-flash с применением 40% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, 77%) в виде бледно-желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,82 (с, 2H), 4,71 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,53 (с, 1H).

Стадия b: синтез 3-(аминометил)оксетан-3-ола.

К раствору 3-(нитрометил)оксетан-3-ол (5,0 г, 37,6 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляют а суспензию 10% Pd/C (2,0 г в 20 мл метанола) под атмосферой азота. Затем реакционную смесь перемешивают под баллоном с газообразным водородом в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 98%).

ЖХ-МС: m/z 104,2 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез этил 4-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)-3-нитробензоата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 3a с применением этил 4-хлор-3-нитробензоата и 3-(аминометил)оксетан-3-ола в качестве исходных материалов, нагревают до 60°C (выход: 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (шс, 1H), 7,99 (дд, J=2,0 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,51 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,44 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,29 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,75 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 297,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез этил 3-амино-4-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)бензоата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением этил 4-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)-3-нитробензоата в качестве исходного материала (выход: 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,23-7,20 (м, 2H), 6,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,96 (шс, 1H), 5,04 (шс, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,46-4,43 (м, 4H), 4,19 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,40 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 267,1 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез этил 2-амино-1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением этил 3-амино-4-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)бензоата в качестве исходного материала (выход: 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,72 (с, 1H), 7,59 (дд, J=1,6 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,56 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 4,55 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,43 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,28 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,32 (т, J=5,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 292,1 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез этил 1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 18%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,4 (шс, 1H), 8,24 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=1,2 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,79 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,50 (шс, 2H), 4,46 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,33 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,6 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 493,0 (M+1)⁺.

Стадия g: синтез 1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 49%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,22 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,79 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,51 (с,

2H), 4,46 (д, J=6,4 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 465,1 (M+1)⁺.

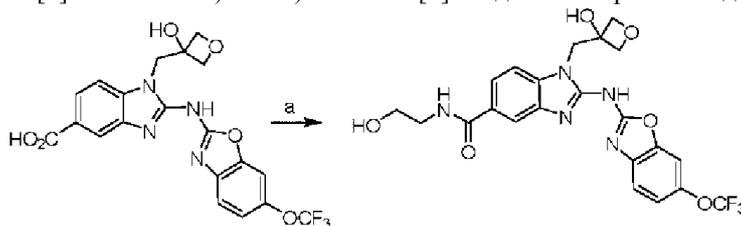
Стадия h: синтез 1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 2% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (выход: 28%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,43 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,79 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,46 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,49-3,43 (м, 4H), 3,28 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 522,0 (M+1)⁺.

Пример 95. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

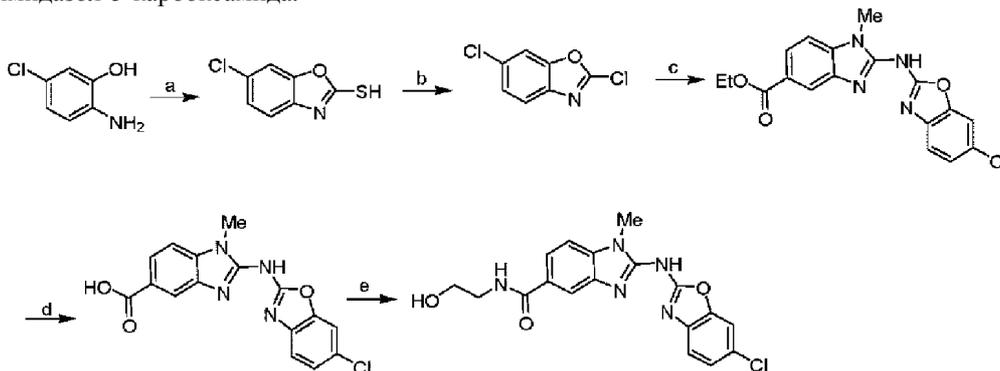
а) 2-Аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 3% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (выход: 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,35 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,07(д, J=1,2 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,22 (дд, J=1,2 Гц, J=10,0 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,80 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,71 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,46 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,55-3,51 (м, 2H), 3,37-27 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 508,45 (M+1)⁺.

Примеры 96 и 97. Синтез 2-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

а) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

б) SOCl₂, кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 3 ч.

с) NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

д) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

е) 2-Аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 6-хлорбензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-хлорфенола в качестве исходного материала (выход: 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 14,0 (шс, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=1,6 Гц, J=8,0 Гц,

1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 184,0 (M-1)⁻.

Стадия b: синтез 2,6-дихлорбензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 6-хлорбензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала (выход: 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=2,0 Гц, J=8,4 Гц, 1H).

Стадия c: синтез этил 2-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2,6-дихлорбензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 24%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=2,0 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 369,0 (M-1)⁻.

Стадия d: синтез 2-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=2,0 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 342,9 (M+1)⁺.

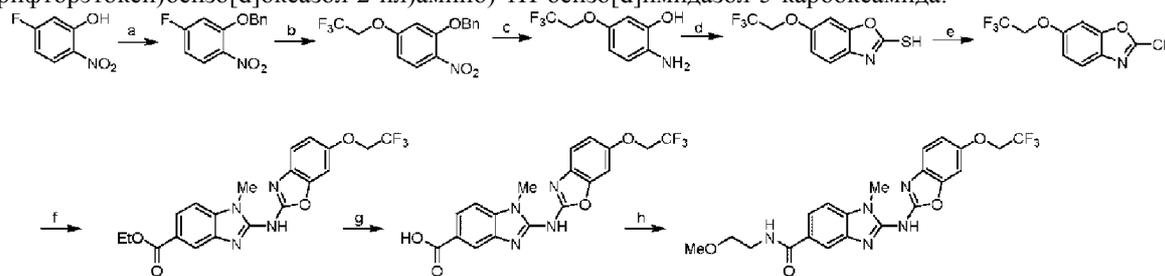
Стадия e: синтез 2-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 53%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,37 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=2,0 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 4,72 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,55-3,51 (м, 2H), 3,37-3,33 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 386,1 (M+1)⁺.

Примеры 98 и 99. Синтез 1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

- Бензилбромид, K₂CO₃, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.
- трифторэтанол, NaN, ТГФ, 0°C - к. т., 3 ч.
- 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.
- Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
- SOCl₂, кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 2 ч.
- NaN, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.
- 2-метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 2-(бензилокси)-4-фтор-1-нитробензола.

К перемешиваемому раствору 5-фтор-2-нитрофенола (8,0 г, 50,9 ммоль) в ДМФА (80 мл) при 0°C добавляют карбонат калия (14,0 г, 101,8 ммоль) и бензилбромид (5,4 мл, 45,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой промывают водой (2×200 мл), насы-

шенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 10% этилацетатом в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 64%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06-8,02 (м, 1H), 7,47-7,36 (м, 6H), 7,05-6,95 (м, 1H), 5,33 (с, 2H).

Стадия b: синтез 2-(бензилокси)-1-нитро-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензола.

К раствору трифторэтанола (0,23 мл, 3,24 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (194 мг, 4,86 ммоль) порциями и перемешивают в течение 1 ч. Затем раствор 2-(бензилокси)-4-фтор-1-нитробензол (400 мг, 1,62 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют и разбавляют холодной водой (20 мл). Твердый осадок фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,48-7,33 (м, 5H), 7,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,94 (кв, J=8,8 Гц, 2H).

Стадия c: синтез 2-амино-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенола.

К раствору 2-(бензилокси)-1-нитро-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензола (350 мг, 1,07 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 10% Pd/C (50 мг) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивают под баллоном с газообразным водородом в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=2,8 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,48 (кв, J=8,8 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 208,0 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии c с применением 2-амино-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенола в качестве исходного материала (выход: 79%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,8 (шс, 1H), 7,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,79 (кв, J=8,8 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 250,0 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез 2-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,85 (кв, J=8,8 Гц, 2H).

Стадия f: синтез этил 1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 21%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,3 (шс, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=2,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 4,77 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 435,35 (M+1)⁺.

Стадия g: синтез 1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,5 (шс, 2H), 8,18 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,77 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 407,0 (M+1)⁺.

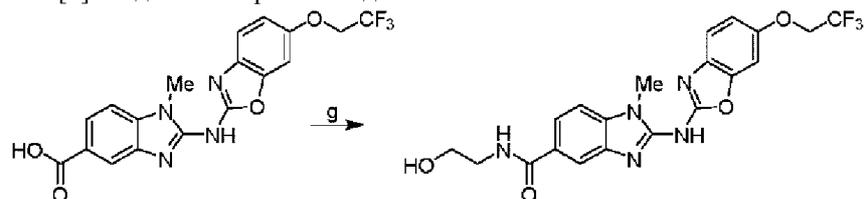
Стадия h: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксиамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,2 (шс, 1H), 8,4 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=2,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 4,77 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,48-3,43 (м, 4H), 3,28 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 464,0 ($M+1$)⁺.

Пример 100. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

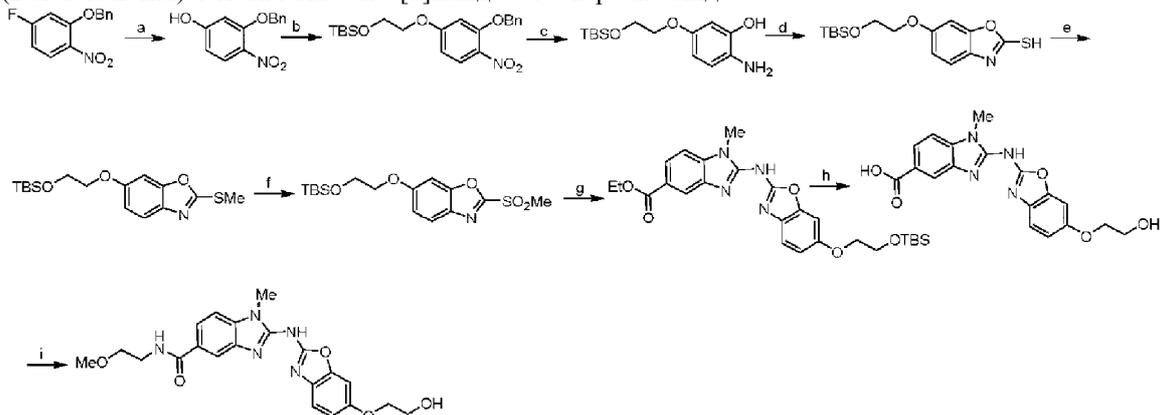
а) 2-аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°С - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,5 (шс, 1H), 8,42 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,80 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,54 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,36 (кв, J=6,0 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 450,0 ($M+1$)⁺.

Примеры 101 и 102. Синтез 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) КОН, вода, 100°С, 30 ч.

б) (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан, K₂CO₃, ДМФ, 130°С, 4 ч.

с) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.

д) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

е) K₂CO₃, MeI, АПН, к. т., 16 ч.

ф) м-ХПБК, ДХМ, 0°С - к. т., 4 ч.

г) NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

h) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°С, 16 ч.

и) 2-Метоксиэтиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°С - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 3-(бензилокси)-4-нитрофенола.

К перемешиваемой суспензии 2-(бензилокси)-4-фтор-1-нитробензола (4,0 г, 16,2 ммоль) в воде (70 мл) при к. т. добавляют гидроксид калия (4,53 г, 80,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 100°С в течение 30 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл) и подкисляют 1 N HCl и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают хроматографией combiflash с применением 20% этилацетатом в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,49-7,47 (м, 2H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,35 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H).

Стадия б: синтез 2-(3-(бензилокси)-4-нитрофенокси)этокси(трет-бутил)диметилсилана.

К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)-4-нитрофенола (1,5 г, 6,1 ммоль) в ДМФА (15 мл) при к. т. добавляют карбонат калия (2,1 г, 15,3 ммоль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (1,75 г, 7,3 ммоль) в герметично закрытой пробирке и нагревают при 130°С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенный

органический слой промывают водой (2×500 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка которое очищают хроматографией combiflash с применением 5% этилацетатом в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,49-7,47 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 1H), 6,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,17 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,92 (т, J=4,8 Гц, 2H), 0,86 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

Стадия с: синтез 2-амино-5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением 2-(3-(бензилокси)-4-нитрофеноксид)этокси(трет-бутил)диметилсилана в качестве исходного материала (выход: 87%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=2,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 3,84-3,80 (м, 4H), 0,87 (с, 9H), 0,02 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 284,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)бензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)фенола в качестве исходного материала (выход: 77%). Неочищенное соединение применяют на следующей стадии без каких-либо аналитических данных.

Стадия e: синтез 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-(метилтио)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1b с применением 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)бензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 16 ч. (выход: 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=2,8 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,06 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,92 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 0,86 (с, 9H), 0,2 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 340,0 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1c с применением 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-(метилтио)бензо[d]оксазола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 4 ч (выход: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,90-7,89 (м, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,99-6,97 (м, 1H), 4,10 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,95 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 0,85 (с, 9H), 0,2 (с, 6H).

Стадия g: синтез этил 2-((6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 17%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,2 (шс, 1H), 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=1,6 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 4,06-4,04 (м, 2H), 3,94-3,92 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,2 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 511,1 (M+1)⁺.

Стадия h: синтез 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 2-((6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (80 мг, 0,15 ммоль) в смеси растворителя ТГФ (2 мл), этанола (2 мл) и водой (1 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (32 мг, 0,78 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (20 мл) и подкисляют 1 N HCl. полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 87%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,8 (шс, 1H), 12,3 (шс, 1H), 8,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=2,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 4,85 (шс, 1H), 4,01 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,75-3,73 (м, 2H), 3,66 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 369,0 (M+1)⁺.

Стадия i: синтез 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксиамида.

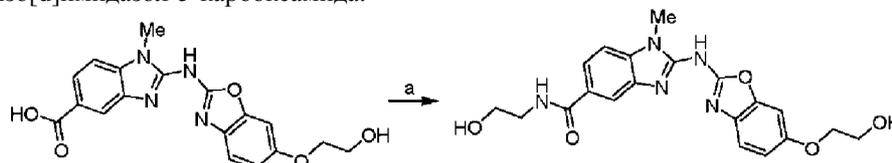
Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов.

Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 4% метанола в ДХМ в качестве элюента (выход: 17%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 1H), 8,43 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=2,8$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,11 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,66 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,49-3,41 (м, 4H), 3,28 (шс, 1H), 3,24 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 426,4 ($M+1$) $^+$.

Пример 103. Синтез 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

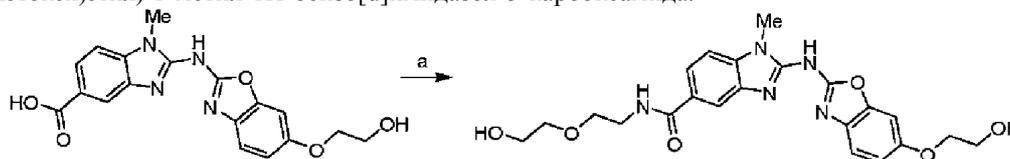
а) 2-Аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 6% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (выход: 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,05 (шс, 1H), 8,35 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=2,8$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,85 (шс, 1H), 4,72 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,72 (кв, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,53 (кв, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,37-3,33 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 412,0 ($M+1$) $^+$.

Пример 104. Синтез 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

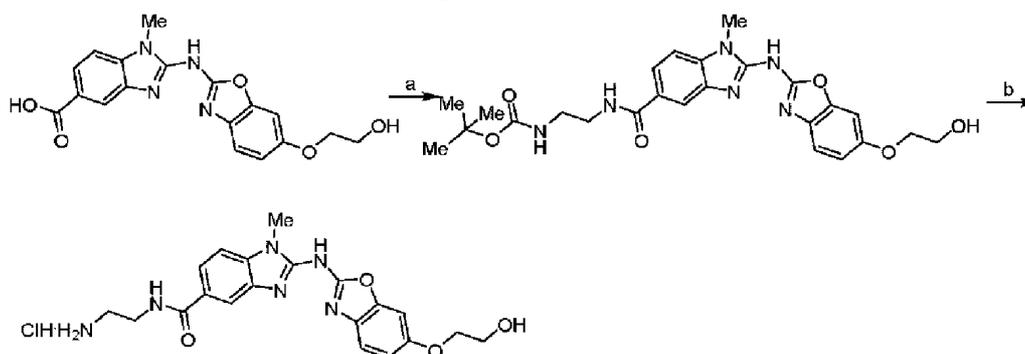
а) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 10% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (выход: 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,05 (шс, 1H), 8,41 (шс, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,82 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,61 (шс, 2H), 4,01 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,57-3,43 (м, 8H);

ЖХ-МС: m/z 456,3 ($M+1$) $^+$.

Пример 105. Синтез гидрохлорида N-(2-аминоэтил)-2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) трег-Бутил (2-аминоэтил)карбамат, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

b) HCl, 1,4-диоксан, 0°C - к. т., 3 ч.

Стадия а: синтез трет-бутил (2-(2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этил)карбамата.

К перемешиваемому раствору 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,09 мл, 0,54 ммоль) и НВТУ (102 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют трет-бутил(2-аминоэтил)карбамат (48 мг, 0,30 ммоль) и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой (15 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Полученное твердое вещество фильтруют, сушат под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией combi-flash с применением 3% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 1H), 8,39 (шс, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,91 (шс, 1H), 6,82 (дд, J=2,0 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 4,85 (шс, 1H), 4,01 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,72 (шс, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,30 (2H сливаясь с влажным пиком ДМСО), 3,12 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H);

ЖХ-МС: m/z 511,3 (M+1)⁺.

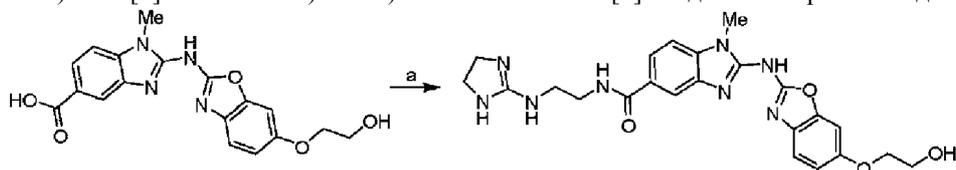
Стадия b: синтез гидрохлорида N-(2-аминоэтил)-2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо.

К перемешиваемому раствору трет-бутил(2-(2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этил)карбамата (70 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 0°C добавляют 4 M HCl в 1,4-диоксане (1 мл) и перемешивают при к. т. 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток растирают с диэтиловым эфиром и растворитель отгоняют. Полученное твердое вещество сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,5 (шс, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,12-8,07 (м, 4H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,02 (шс, 2H), 3,73 (шс, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,56 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 3,02 (кв, J=5,6 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 411,2 (M+1)⁺.

Пример 106. Синтез N-(2-((4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино)этил)-2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо.



Условия.

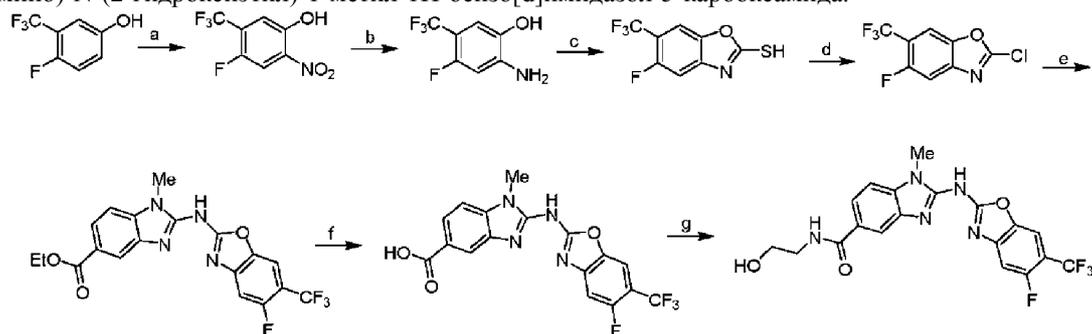
a) N¹-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)этан-1,2-диамин, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и N¹-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)этан-1,2-диамина в качестве исходных материалов (выход: 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (шс, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=1,6 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 4,86 (шс, 1H), 4,00 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,72 (шс, 2H), 3,60-3,55 (м, 7H), 3,43 (шс, 2H), 3,30 (2H сливаясь с влажным пиком ДМСО);

ЖХ-МС: m/z 479,2 (M+1)⁺.

Примеры 107 и 108. Синтез 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо.



Условия.

- a) HNO_3 (65-70%), AcOH , 0°C - к. т., 2 ч.
 b) 10% Pd/C , MeOH , H_2 , к. т., 16 ч.
 c) Этилксантан калия, EtOH , кипение с обратным холодильником, 16 ч.
 d) SOCl_2 , кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 2 ч.
 e) NaN , этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
 f) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, ТГФ, EtOH , H_2O , 60°C , 16 ч.
 g) 2-Аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 4-фтор-2-нитро-5-(трифторметил)фенола.

К раствору 4-фтор-3-(трифторметил)фенола (1 г, 5,6 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляют 60% водную азотную кислоту (3 мл) в уксусной кислоте (5 мл) по каплям при $10\sim 15^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл).

Объединенные органические слои промывают водой (2×50 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением неочищенного продукта которое очищают хроматографией combiflash с применением 5% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 22%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,71 (шс, 1H), 8,14 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=5,6$ Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 224,0 ($M-1$).

Стадия b: синтез 2-амино-4-фтор-5-(трифторметил)фенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением 4-фтор-2-нитро-5-(трифторметил)фенола в качестве исходного материала (выход: 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,54 (с, 1H), 6,78 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 5,5 (шс, 2H).

Стадия c: синтез 5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-4-фтор-5-(трифторметил)фенола в качестве исходного материала (выход: 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 14,4 (шс, 1H), 8,10 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=9,6$ Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 236,0 ($M-1$).

Стадия d: синтез 2-хлор-5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,74 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=10,0$ Гц, 1H).

Стадия e: синтез этил 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 52%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,43 (шс, 1H), 8,22 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 423,0 ($M+1$).

Стадия f: синтез 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,4 (шс, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,67 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 395,1 ($M+1$).

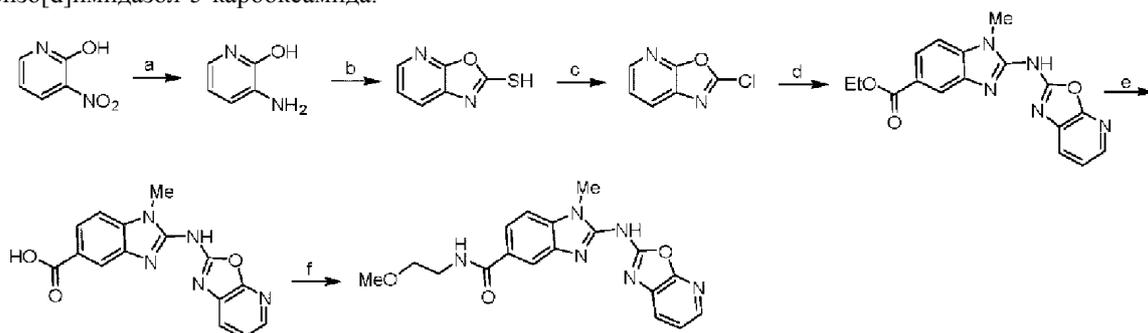
Стадия g: синтез 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксиамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,35 (шс, 1H), 8,40 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 2H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,50 (шс, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,54 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,38-3,33 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 438,0 ($M+1$)⁺.

Пример 109. Синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.
- Тиофосген, ТГФ, к. т., 16 ч.
- SOCl₂, кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 2 ч.
- NaN, этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.
- 2-Метоксиэтан-1-амин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 3-аминопиридин-2-ола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением 3-нитропиридин-2-ола в качестве исходного материала (выход: 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,3 (шс, 1H), 6,59 (дд, J=2,0 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=2,4 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 5,98 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,97 (шс, 2H);

ЖХ-МС: m/z 111,25 ($M+1$)⁺.

Стадия b: синтез оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-тиола.

К раствору 3-аминопиридин-2-ола (500 мг, 4,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) при к. т. добавляют тиофосген (0,41 мл, 5,4 ммоль) медленно в течение 15 мин и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (9 мл) и концентрируют. Водный слой подщелачивают 10 N гидроксидом натрия (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×30 мл), водный слой подкисляют 1 N HCl и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают хроматографией combiflash с применением 2% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 29%);

ЖХ-МС: m/z 153,15 ($M+1$)⁺.

Стадия c: синтез 2-хлороксазоло[5,4-*b*]пиридина.

К раствору оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-тиола (200 мг, 1,31 ммоль) в тионилхлориде (5 мл) при к. т. добавляют N,N-диметилформамид (1 каплю) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и неочищенное соединение применяют на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки (220 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,40 (дд, J=1,6 Гц, J=4,8 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=1,2 Гц, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H);

ЖХ-МС: m/z 155,1 ($M+1$)⁺.

Стадия d: синтез этил 1-метил-2-(оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлороксазоло[5,4-*b*]пиридина в качестве исходных материалов (выход: 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,24 (с, 1H), 8,02 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=1,6 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 338,15 ($M+1$)⁺.

Стадия e: синтез 1-метил-2-(оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-(оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,8 (шс, 1H), 12,4 (шс, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,01 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 3,67 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 310,1 ($M+1$)⁺.

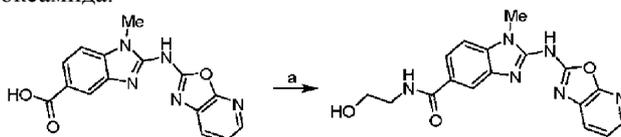
Стадия f: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(оксазоло[5,4-b]пиридин-2-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-метил-2-(оксазоло[5,4-b]пиридин-2-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,38 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,0 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,79-7,77 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 4H), 3,28 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 367,2 ($M+1$)⁺.

Пример 110. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-(оксазоло[5,4-b]пиридин-2-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

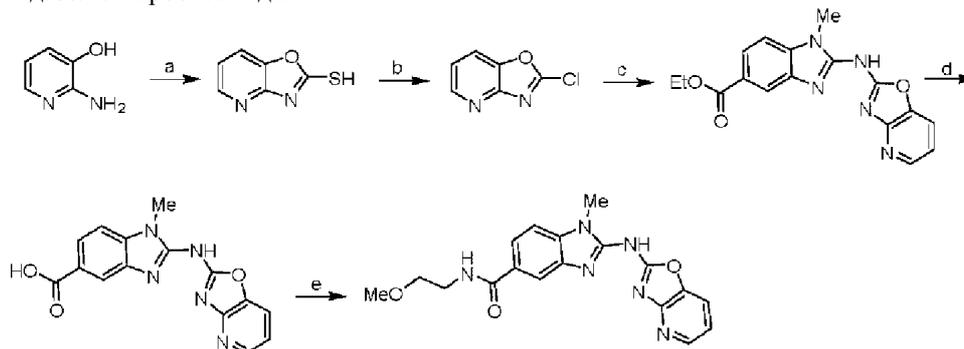
a) 2-аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 1-метил-2-(оксазоло[5,4-b]пиридин-2-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,38 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,80-7,76 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,72 (шс, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,53 (шс, 2H), 3,35 (кв, J=6,0 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 353,0 ($M+1$)⁺.

Примеры 111 и 112. Синтез 1-метил-2-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) CS₂, EtOH, кипение с обратным холодильником, 12 ч.

b) SOCl₂, кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 2 ч.

c) NaN, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

d) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

e) 2-Метоксиэтан-1-амин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез оксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиола.

К раствору 2-аминопиридин-3-ола (2,2 г, 20 ммоль) в этаноле (40 мл) при к. т. добавляют гидроксид калия (1,68 г, 30 ммоль) и дисульфид углерода (15 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч, затем охлаждают до к. т., разбавляют водой (75 мл) и нейтрализуют ледяной уксусной кислотой. Твердый осадок фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,5 (с, 1H), 8,23 (дд, J=1,2 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H);

ЖХ-МС: m/z 153,1 ($M+1$)⁺.

Стадия b: синтез 2-хлороксазоло[4,5-b]пиридина.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением оксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиола в качестве исходного материала и нагревают в течение 2 ч (выход: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (дд, J=1,6 Гц, J=5,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H);

ЖХ-МС: m/z 155,01 ($M+1$)⁺.

Стадия с: синтез этил 1-метил-2-(оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии е с применением этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридина в качестве исходных материалов (выход: 32%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,98 (с, 1Н), 7,94 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,21-7,18 (м, 1Н), 6,77-6,74 (м, 1Н), 4,32-4,26 (м, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 1,38 (т, J=6,8 Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 338,15 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 1-метил-2-(оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-(оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 73%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,83 (шс, 1Н), 12,44 (шс, 1Н), 8,26-8,23 (м, 2Н), 7,89 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,12-7,09 (м, 1Н), 3,72 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 310,15 (M+1)⁺.

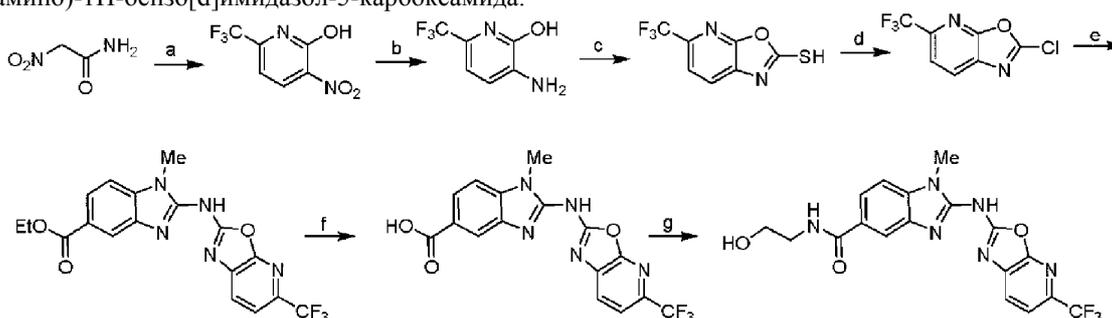
Стадия е: синтез N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-метил-2-(оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-иламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 53%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,4 (шс, 1Н), 8,48 (шс, 1Н), 8,23 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,79-7,75 (с, 2Н), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,11-7,08 (м, 1Н), 3,67 (с, 3Н), 3,48-3,44 (м, 4Н), 3,29 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 367,2 (M+1)⁺.

Пример 113. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)амино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) этил (E)-5,5,5-трифтор-4-оксопент-2-еноат, NaOEt, EtOH, 90°C, 2 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.

c) Тиофосген, ТГФ, к. т., 16 ч.

d) SOCl₂, кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 3 ч.

e) NaH, этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

f) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

g) 2-Аминоэтан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 3-нитро-6-(трифторметил)пиридин-2-ола.

К раствору 2-нитроацетамида (5,0 г, 47,8 ммоль) в этаноле (25 мл) при к. т. добавляют этил (E)-5,5,5-трифтор-4-оксопент-2-еноат (11,24 г, 57,3 ммоль) и 25% этоксид натрия в этаноле (25,9 мл, 95,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (50 мл), подкисляют 1N HCl и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка которое очищают хроматографией combi-flash с применением 50% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,84 (шс, 1Н), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1Н).

Стадия b: синтез 3-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением 3-нитро-6-(трифторметил)пиридин-2-ола в качестве исходного материала (выход: 82%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,7 (шс, 1Н), 6,88 (шс, 1Н), 6,69 (шс, 1Н), 5,60 (с, 2Н);

ЖХ-МС: m/z 179,1 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез 5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридине-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 109 стадии b с применением 3-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ола в качестве исходного материала (выход: 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,81-7,75 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 219,0 (M-1).

Стадия d: синтез 2-хлор-5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридина.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-тиола в качестве исходного материала (выход: 74%). Неочищенное соединение применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия e: синтез этил 1-метил-2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридина в качестве исходных материалов (выход: 43%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,5 (шс, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,75 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,34 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 406,1 (M+1) $^+$.

Стадия f: синтез 1-метил-2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 (шс, 1H), 7,74-7,70 (м, 2H), 7,55 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 378,1 (M+1) $^+$.

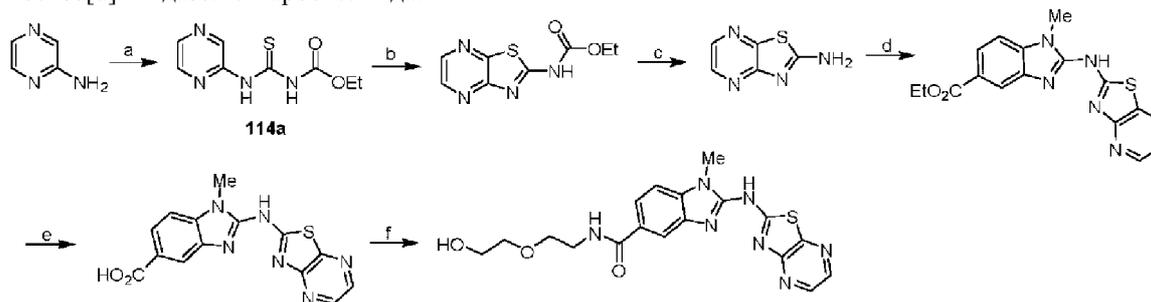
Стадия g: синтез N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 1-метил-2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (шс, 1H), 7,78 (шс, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (шс, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,70 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,50 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 3,36 (кв, J=6,0 Гц, 2H);

ЖХ-МС: m/z 421,1 (M+1) $^+$.

Пример 114. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((5-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- О-этилкарбонизотиоцианатидат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
- 6 M HCl, 1,4-диоксан, 50°C, 4 ч.
- NaOH, H₂O, 120°C, 16 ч.
- этил 3-амино-4-(метиламино)бензоат, 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, EDC, ДМФ, 100°C, 18 ч.
- LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.
- 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 114a.

К перемешиваемому раствору пиразин-2-амина (2,0 мг, 21,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при к. т. добавляют О-этилкарбонизотиоцианатидат (3,03 г, 23,1 ммоль) и перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом. К остатку добавляют этилацетат, и выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соедине-

ния (2,0 г, 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,07 (с, 1Н), 11,76 (с, 1Н), 9,67 (с, 1Н), 8,50 (с, 2Н), 4,24 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 227,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез этилтиазоло[4,5-b]пиразин-2-илкарбамата.

К перемешиваемому раствору 114a (1,8 г, 7,96 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляют 6 М НСl (18 мл) и перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,60 (шс, 1Н), 8,58 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 8,44 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 4,29 (кв, $J=6,8$ Гц, 2Н), 1,30 (т, $J=7,6$ Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 225,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амина.

К раствору этил тиазоло[4,5-b]пиразин-2-илкарбамата (500 мг, 2,23 ммоль) в воде (5 мл) добавляют гидроксид натрия (267 мг, 6,69 ммоль) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., подкисляют 1 N НСl. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 88%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (с, 2Н), 8,23 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,03 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н);

ЖХ-МС: m/z 153,1 ($M+1$) $^+$.

Стадия d: синтез этил 1-метил-2-(тиазоло[4,5-b]пиразин-2-иламино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 2с с применением этил 3-амино-4-(метиламино)бензоата и тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амина в качестве исходных материалов (выход: 9%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,63 (шс, 1Н), 8,44 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,23 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 7,91 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,60 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 3,67 (с, 3Н), 1,35 (д, $J=7,2$ Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 355,0 ($M+1$) $^+$.

Стадия e: синтез 1-метил-2-(тиазоло[4,5-b]пиразин-2-иламино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 1-метил-2-(тиазоло[4,5-b]пиразин-2-иламино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (60 мг, 0,17 ммоль) в смеси растворителя ТГФ (1 мл), этанола (1 мл) и воды (0,5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (35 мг, 0,85 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют непосредственно на следующей стадии (40 мг);

ЖХ-МС: m/z 326,95 ($M+1$) $^+$.

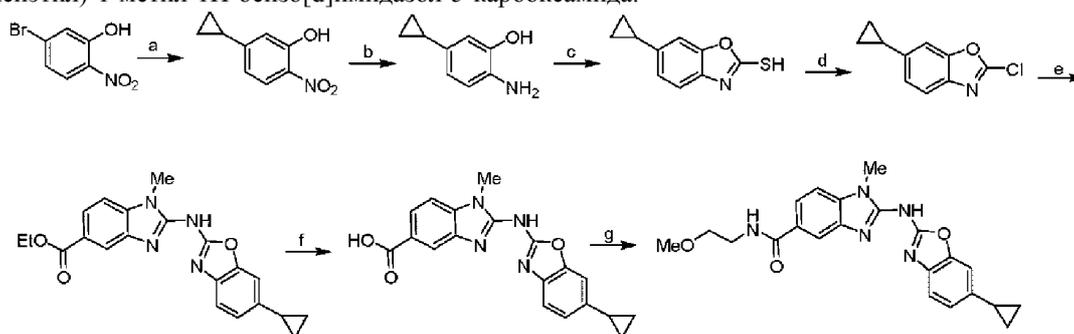
Стадия f: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-(тиазоло[4,5-b]пиразин-2-иламино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 1-метил-2-(тиазоло[4,5-b]пиразин-2-иламино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,60 (шс, 1Н), 8,46-8,41 (м, 2Н), 8,20-8,14 (м, 2Н), 7,78 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 4,60 (т, $J=4,8$ Гц, 1Н), 3,70 (с, 3Н), 3,59-3,43 (м, 8Н);

ЖХ-МС: m/z 414,05 ($M+1$) $^+$.

Примеры 115 и 116. Синтез 2-((6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и синтез 2-((6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.



Условия.

a) Циклопропилбороновая кислота, Pd(OAc) $_2$, трициклогексилосфин, K $_3$ PO $_4$ толуол, H $_2$ O, 100°C, 16 ч.

- b) PtO₂, EtOH, ТГФ, Н₂, к. т., 4 ч.
 c) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.
 d) SOCl₂, кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 3 ч.
 e) NaH, этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.
 f) LiOH H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.
 g) 2-Метоксиэтан-1-амин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 5-циклопропил-2-нитрофенола.

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-нитрофенола (2,0 г, 9,17 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (1,02 г, 11,92 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляют фосфат калия (6,81 г, 32,1 ммоль), трициклогексилфосфин (0,25 г, 0,91 ммоль) и воду (2 мл). Реакционную смесь продувают газообразным азотом в течение 10 мин и затем диацетат палладия (0,1 г, 0,45 ммоль) добавляют к реакционной смеси и ее нагревают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., фильтруют через слой целита и промывают этилацетатом (150 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают хроматографией combiflash с применением 100% гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 55%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (шс, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,08-1,03 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H).

Стадия b: синтез 2-амино-5-циклопропилфенола.

К раствору 5-циклопропил-2-нитрофенола (1,75 г, 11,4 ммоль) в этаноле (4 мл) и ТГФ (4 мл) добавляют PtO₂ (12 мг). Реакционную смесь перемешивают под баллоном с газообразным водородом в течение 4 ч. Ее фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (шс, 1H), 6,61-6,59 (м, 1H), 6,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,43-6,34 (м, 1H), 5,35 (шс, 2H), 1,74-1,65 (м, 1H), 0,80-0,75 (м, 2H), 0,48-0,44 (м, 2H).

Стадия c: синтез 6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-тиола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-циклопропилфенола в качестве исходного материала (выход: 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,72 (шс, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 2,02-1,98 (м, 1H), 0,98-0,94 (м, 2H), 0,71-0,67 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 190,05 (M-1).

Стадия d: синтез 2-хлор-6-циклопропилбензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-тиола в качестве исходного материала (выход: 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,02-0,99 (м, 2H), 0,75-0,74 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 194,0 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез этил 2-((6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-циклопропилбензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 27%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,35-4,27 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,02-1,98 (м, 1H), 1,36-1,30 (м, 3H), 0,97-0,92 (м, 2H), 0,71-0,67 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 377,2 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 2-((6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,5-11,2 (шс, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,00-0,95 (м, 2H), 0,72-0,68 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 349,0 (M+1)⁺.

Стадия g: синтез 2-((6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиды.

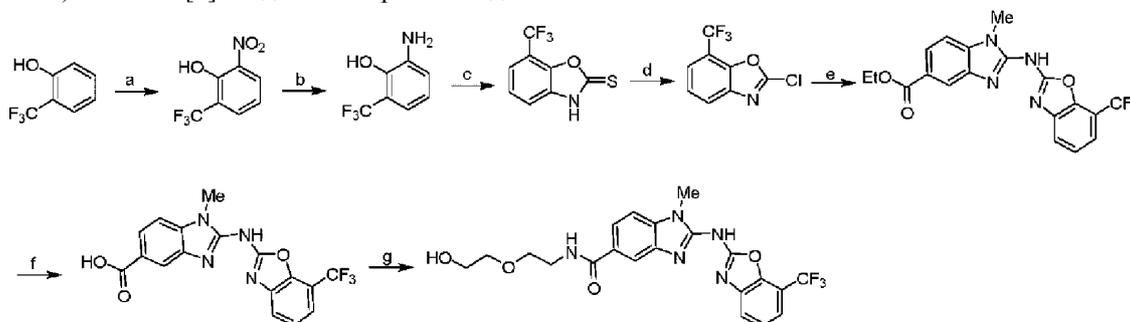
Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 2-((6-циклопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-

бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (выход: 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (шс, 1H), 8,44 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,96 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,48-3,43 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,02-1,98 (м, 1H), 0,96-0,92 (м, 2H), 0,70-0,66 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 406,2 ($M+1$) $^+$.

Пример 117. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) NaNO_3 , NaNO_2 , H_2SO_4 , ДХМ, к. т., 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H_2 , к. т., 4 ч.

c) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

d) SOCl_2 , кат. ДМФ, кипение с обратным холодильником, 2 ч.

e) NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

f) LiOH· H_2O , ТГФ, EtOH, H_2O , 60°C, 16 ч;

g) 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 2-нитро-6-(трифторметил)фенола.

К 3 М серной кислоты (25 мл) перемешивают при к. т. добавляют нитрат натрия (1,73 г, 20,37 ммоль) и нитрит натрия (100 мг) затем добавляют раствор 2-(трифторметил)фенола (3,0 г, 18,52 ммоль) в ДХМ (40 мл) и перемешивают в течение 16 ч. Смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 5% этилацетатом в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,34 (шс, 1H), 8,27 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H).

Стадия b: синтез 2-амино-6-(трифторметил)фенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением 2-нитро-6-(трифторметил)фенола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 4 ч (выход: 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,88-6,84 (м, 1H), 6,75-6,70 (м, 2H), 6,50 (шс, 2H);

ЖХ-МС: m/z 178,05 ($M+1$) $^+$.

Стадия c: синтез 7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2(3H)-тиона.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии c с применением 2-амино-6-(трифторметил)фенола в качестве исходного материала (выход: 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,28 (шс, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,49-7,45 (м, 1H);

ЖХ-МС: m/z 218,1 ($M-1$) $^-$.

Стадия d: синтез 2-хлор-7-(трифторметил)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2(3H)-тиона в качестве исходного материала и перемешивают в течение 2 ч (выход: 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,2$ Гц, 1H).

Стадия e: синтез этил 1-метил-2-((7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-7-(трифторметил)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,41 (с, 1H), 8,26 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 4,33 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,35 (д,

$J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 405,0 ($M+1$)⁺.

Стадия f: синтез 1-метил-2-((7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-((7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,83 (шс, 1H), 12,40 (шс, 1H), 8,22 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 3,67 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 377,0 ($M+1$)⁺.

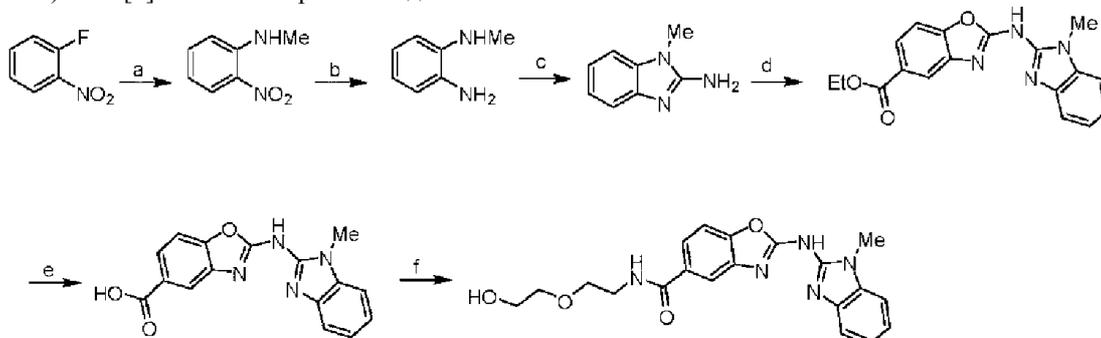
Стадия g: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 1-метил-2-((7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1H), 8,46 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 4,60 (шс, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,58-3,43 (м, 8H);

ЖХ-МС: m/z 464,1 ($M+1$)⁺.

Пример 118. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) Водн. метиламин, ДМФ, 60°C, 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 16 ч.

c) Цианоген бромид, ТГФ, H₂O, 50°C, 16 ч.

d) NaH, этил 2-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

e) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

f) 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез N-метил-2-нитроанилина.

К раствору 1-фтор-2-нитробензола (1,0 г, 7,08 ммоль) в ДМФА (3 мл) при к. т. добавляют метиламин (1 мл, 40% водный раствор, 35,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (50 мл) и перемешивают в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением продукта виде желтого твердого вещества (700 мг, 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14 (шс, 1H), 8,06 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,69-6,66 (м, 1H), 2,96 (д, $J=4,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 153,0 ($M+1$)⁺.

Стадия b: синтез N¹-метилбензол-1,2-диамина.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением N-метил-2-нитроанилина в качестве исходного материала (выход: 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,52-6,48 (м, 2H), 6,41-6,34 (м, 2H), 4,45 (шс, 2H), 2,68 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 123,2 ($M+1$)⁺.

Стадия c: синтез 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амина.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1f с применением N¹-метилбензол-1,2-диамина в качестве исходного материала (выход: 83%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,11-7,09 (м, 2H), 6,94-6,87 (м, 2H), 6,37 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Стадия d: синтез этил 2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амина и этил 2-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилата в качестве исходных материалов (выход: 31%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 7,99 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 4,32 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 1,35 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 336,95 ($M+1$) $^+$.

Стадия e: синтез 2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 78%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,80 (шс, 1H), 12,22 (шс, 1H), 7,98 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 3,68 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 309,1 ($M+1$) $^+$.

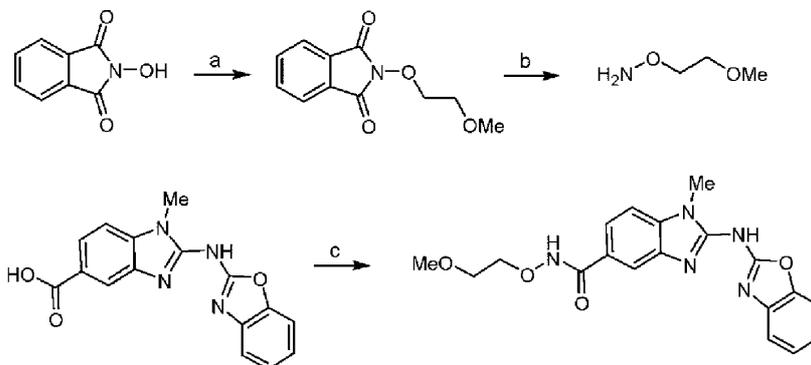
Стадия f: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 9% метанола в ДХМ в качестве элюента (выход: 64%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,30 (шс, 1H), 8,48 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,65-7,62 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,57-3,35 (м, 8H);

ЖХ-МС: m/z 396,2 ($M+1$) $^+$.

Пример 119. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) 1-Бром-2-метоксиэтан, ТЭА, ДМФ, 60°C, 16 ч.

b) Гидрат гидразина, MeOH, кипение с обратным холодильником, 4 ч.

c) 0-(2-Метоксиэтил)-гидроксиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 2-(2-метоксиэтокси)изоиндолин-1,3-диона.

К перемешиваемому раствору N-гидроксифталимида (4,6 г, 28,2 ммоль) в ДМФА (15 мл) при к. т. добавляют триэтиламин (8,0 мл, 56,4 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (4,0 мл, 42,3 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают холодной водой (2×200 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 45%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (с, 4H), 4,26 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,65-3,63 (м, 2H), 3,25 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 222,20 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез O-(2-метоксиэтил)-гидроксиламина.

К перемешиваемому раствору 2-(2-метоксиэтокси)изоиндолин-1,3-диона (2,8 г, 12,6 ммоль) в метаноле (75 мл) при к. т. добавляют гидрат гидразина (0,95 г, 19,0 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до к. т., фильтруют и фильтрат концентрируют. Полученный остаток перемешивают в диэтиловом эфире (30 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 48%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,50 (с, 2Н), 3,84-3,82 (м, 2Н), 3,58-3,56 (м, 2Н), 3,39 (с, 3Н).

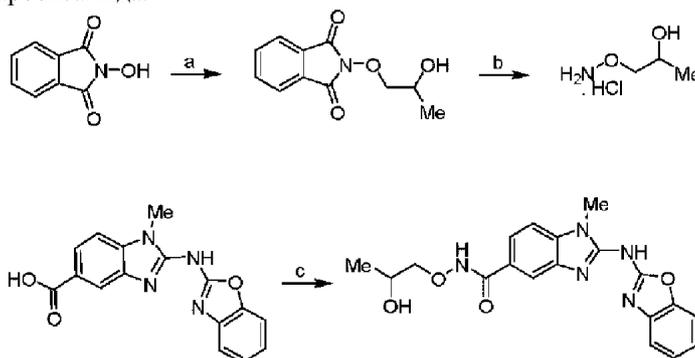
Стадия с: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения Ii с применением 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и O-(2-метоксиэтил)-гидроксиламина в качестве исходных материалов (выход: 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,28 (с, 1Н), 11,73 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,22 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,12 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 4,04 (т, J=4,2 Гц, 2Н), 3,63 (с, 3Н), 3,59 (т, J=4,2 Гц, 2Н), 3,31 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 382,0 (M+1)⁺.

Пример 120. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-гидроксипропокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) 2-Метилоксиран, ДИПЭА, бромид тетрабутиламмония, толуол, кипение с обратным холодильником, 5 ч.

b) 6 N водн. HCl, к. т., 16 ч.

c) Гидрохлорид 1-(аминоокси)пропан-2-ола, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 2-(2-гидроксипропокси)изоиндолин-1,3-диона.

К перемешиваемому раствору 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (5,0 г, 30,65 ммоль) и 2-метилоксирана (4,1 мл, 61,3 ммоль) в толуоле (50 мл) при к. т. добавляют ДИПЭА (0,6 мл, 3,1 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (0,99 г, 3,1 ммоль). Реакционную смесь затем кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждают до к. т., концентрируют при пониженном давлении и экстрагируют EtOAc (2×100 мл) и водой (50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% дихлорметана в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,85 (с, 4Н), 4,80 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 4,03-4,00 (м, 1Н), 3,96-3,93 (м, 2Н), 1,14 (д, J=6,0 Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 222,1 (M+1)⁺.

Стадия b: синтез гидрохлорида 1-(аминоокси)пропан-2-ола.

Раствор 2-(2-гидроксипропокси)изоиндолин-1,3-диона (2,0 г, 9,0 ммоль) в 6 N водной хлористоводородной кислоте (15 мл) перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Выпавший твердый осадок в реакционной смеси удаляют фильтрацией, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (1,0 г), неочищенное соединение применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия с: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-гидроксипропокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,06 мл, 0,32 ммоль) и НВТУ (122 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют гидрохлорид 1-(аминоокси)пропан-2-ола (41 мг, 0,32 ммоль) и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 28%).

Детали способа очистки препаративной ВЭЖХ.

Разбавление: ТГФ:АЦН:вода.

Подвижная фаза А: 100% вода.

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил.

Градиент: 0/10, 6/20, 10/80.

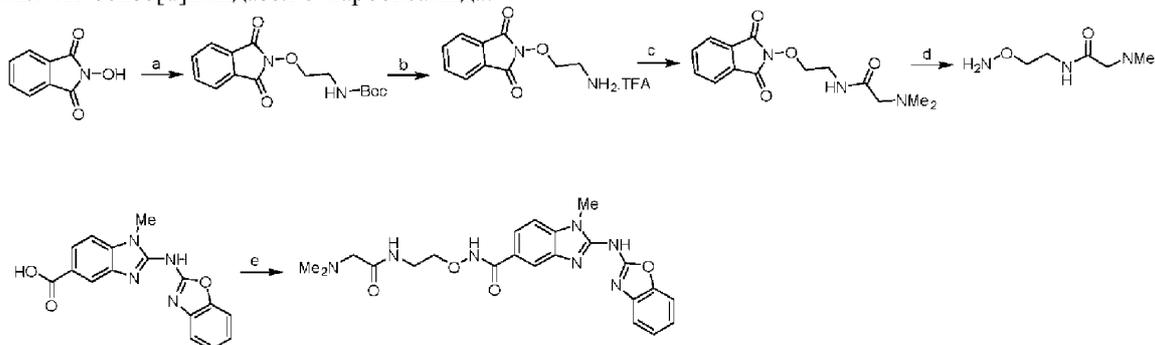
Поток: 15 мл/мин.

Колонка: Luna (250×21,1×5 мкм).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1Н), 11,7 (шс, 1Н), 8,01 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,63 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,12 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 4,90 (шс, 1Н), 3,92-3,89 (м, 1Н), 3,78-3,74 (м, 2Н), 3,63 (с, 3Н), 1,10 (д, J=6,4 Гц, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 382,05 (M+1)⁺.

Пример 121. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-(диметиламино)ацетида)этокс)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) трет-Бутил(2-гидроксиэтил)карбамат, DIAD, трифенилфосфин, ТГФ, 0°С - к. т., 16 ч.

б) ТФК, ДХМ, 0°С - к. т., 3 ч.

с) Диметилглицин, НАТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°С - к. т., 16 ч.

д) Гидрат гидразина, метанол, кипение с обратным холодильником, 4 ч.

е) N-(2-(аминоокси)этил)-2-(диметиламино)ацетамид, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°С - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез трет-бутил (2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил)карбамата.

К перемешиваемому раствору 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (5,0 г, 30,67 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0°С добавляют трет-бутил (2-гидроксиэтил)карбамат (4,93 г, 30,67 ммоль) и трифенилфосфин (8,03 г, 30,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин затем добавляют диизопропил азидокарбоксилат (6,19 г, 30,67 ммоль) и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 10% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, наполовину чистое), которое применяют на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (с, 4Н), 6,82 (шс, 1Н), 4,13 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 3,28-3,27 (м, 2Н), 1,37 (с, 9Н);

ЖХ-МС: m/z 207,0 (M-Вос)⁺.

Стадия б: синтез соль трифторуксусной кислоты 2-(2-(аминоэтокс)изоиндолин-1,3-диона).

К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил)карбамата (12,0 г, 39,08 ммоль) в ДХМ (150 мл) при 0°С добавляют трифторуксусную кислоту (20 мл) и перемешивают при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, остаток перемешивают в диэтиловом эфире (50 мл), и выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 32%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (шс, 3Н), 7,90 (с, 4Н), 4,34 (т, J=5,2 Гц, 2Н), 3,38 (кв, J=7,2 Гц, 2Н).

Стадия с: синтез 2-(диметиламино)-N-(2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил)ацетида.

К перемешиваемому раствору трифторацетата 2-(2-(аминоэтокс)изоиндолин-1,3-диона (1,0 г, 4,85 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°С добавляют диметилглицин (499 мг, 4,85 ммоль), N-этилдиизопропиламин (1,69 мл, 9,7 ммоль) и НАТУ (2,02 г, 5,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 29%);

ЖХ-МС: m/z 292,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез N-(2-(аминоокси)этил)-2-(диметиламино)ацетида.

К перемешиваемому раствору 2-(диметиламино)-N-(2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-

ил)окси)этил)ацетамида (280 мг, 0,96 ммоль) в метаноле (5 мл) при к. т. добавляют гидрат гидразина (0,3 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют на роторном испарителе. Полученный остаток перемешивают в диэтиловом эфире (30 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 77%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39 (шс, 1H), 5,50 (шс, 2H), 3,73 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,96 (с, 2H), 2,29 (с, 6H).

Стадия е: синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-(диметиламино)ацетидамо)этокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (80 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,04 мл, 0,26 ммоль) и НВТУ (98 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют N-(2-(аминоокси)этил)-2-(диметиламино)ацетамид (41 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (15 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Водный слой концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают способом препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 9%).

Детали способа очистки препаративной ВЭЖХ.

Разбавление: ТГФ:АЦН:вода.

Подвижная фаза А: 10 мМ водного ацетата аммония.

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил.

Градиент: Т/%В: 0/10, 10/50, 17/65, 19/90.

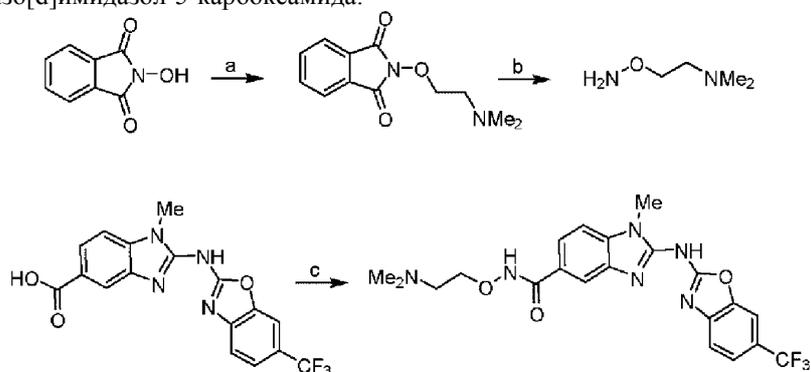
Поток: 15 мл/мин.

Колонка: Phenomenex Luna (250×21,2×5 мкм).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,30 (шс, 1H), 11,60 (шс, 1H), 8,01 (шс, 2H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 3H), 7,20 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,41 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,32 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 452,2 ($M+1$)⁺.

Пример 122. Синтез N-(2-(диметиламино)этокси)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) Гидрохлорид 1-хлор-2-диметиламиноэтана, ТЭА, ДМФ, 60°C, 16 ч.

б) Гидрат гидразина, MeOH, кипение с обратным холодильником, 4 ч.

с) 2-(Аминоокси)-N,N-диметиламин-1-амин, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 2-(2-(диметиламино)этокси)изоиндолин-1,3-диона.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 119 стадии-а с применением N-гидроксифталимида и гидрохлорида 1-хлор-2-диметиламиноэтана в качестве исходных материалов и 4 эквивалентов триэтиламина (выход: 17%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (с, 4H), 4,21 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,18 (с, 6H); ЖХ-МС: m/z 235,1 ($M+1$)⁺.

Стадия б: синтез 2-(аминоокси)-N,N-диметиламин-1-амина.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 119 стадии б с применением 2-(2-(диметиламино)этокси)изоиндолин-1,3-диона в качестве исходного материала (выход: 34%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 5,88 (шс, 2H), 3,58 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,38 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,13 (с, 6H); ЖХ-МС: m/z 105,20 ($M+1$)⁺.

Стадия с: синтез N-(2-(диметиламино)этокси)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую приме-

няют для примера 6 стадии е с применением 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(аминокси)-N,N-диметилэтан-1-амин в качестве исходных материалов (выход: 15%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,40 (шс, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,66 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 3,99 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,55 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,22 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 463,50 ($M+1$) $^+$.

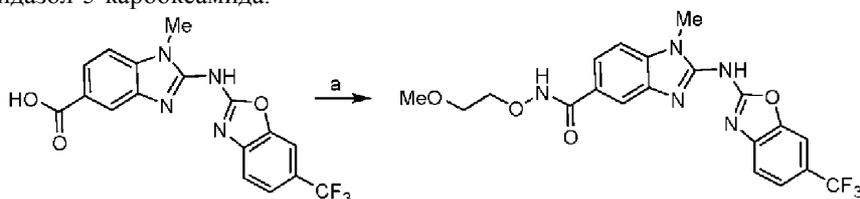
Пример 123. Синтез 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(диметиламино)этокси)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-(аминокси)-N,N-диметилэтан-1-амин и 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,30 (шс, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,99 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,56 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,32 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 395,1 ($M+1$) $^+$.

Пример 124. Синтез N-(2-метоксиэтокси)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

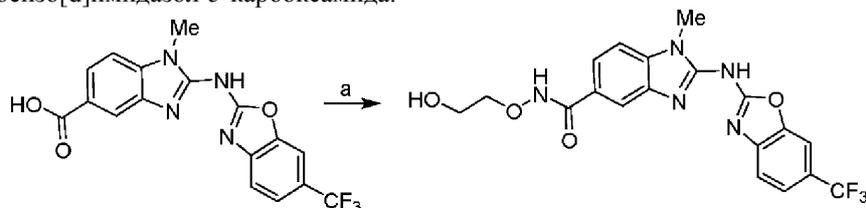
а) O-(2-метоксиэтил)-гидроксиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1i с применением 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и O-(2-метоксиэтил)-гидроксиламина в качестве исходных материалов (выход: 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (шс, 1H), 11,72 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,04 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,59 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,30 (с, 3H слит с ДМСО);

ЖХ-МС: m/z 450,15 ($M+1$) $^+$.

Пример 125. Синтез N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

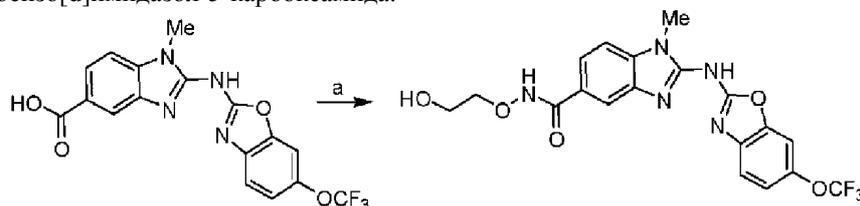
а) 2-(Аминокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(аминокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 51%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (шс, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 4,78 (с, 1H), 3,94 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,66-3,63 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 436,15 ($M+1$) $^+$.

Пример 126. Синтез N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

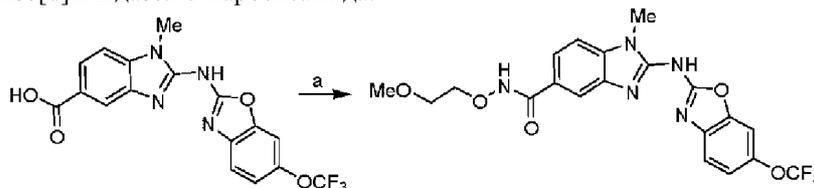
а) 2-(аминоокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(аминоокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 58%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1Н), 11,72 (с, 1Н), 8,02 (д, J=1,0 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,53-7,51 (м, 2Н), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 4,78 (т, J=5,6 Гц, 1Н), 3,94 (т, J=4,7 Гц, 2Н), 3,64-3,62 (м, 5Н);

ЖХ-МС: m/z 451,9 (M+1)⁺.

Пример 127. Синтез N-(2-метоксиэтокси)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) O-(2-метоксиэтил)-гидроксиламин, ДФФА, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1 с применением 1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и O-(2-метоксиэтил)-гидроксиламина в качестве исходных материалов (выход: 28%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1Н), 11,70 (с, 1Н), 8,01 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=1,5 Гц, J=8,3 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,53-7,49 (м, 2Н), 7,22 (д, J=1,5 Гц, J=8,3 Гц, 1Н), 4,05-4,02 (м, 2Н), 3,64 (с, 3Н), 3,61-3,58 (м, 2Н), 3,31 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 466,0 (M+1)⁺.

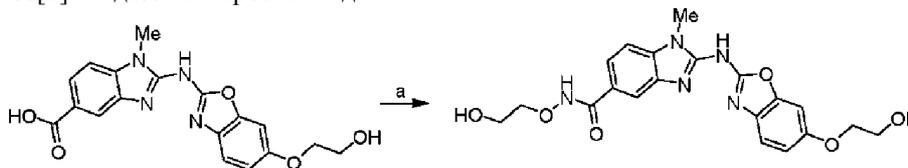
Пример 128. Синтез N-(2-гидроксиэтокси)-2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 1Н), 11,68 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,78 (с, 1Н), 4,11 (шс, 2Н), 3,93 (шс, 2Н), 3,67-3,61 (м, 7Н), 3,32 (с, 3Н сливаясь с влажным пиком ДМСО);

ЖХ-МС: m/z 442,2 (M+1)⁺.

Пример 129. Синтез N-(2-гидроксиэтокси)-2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

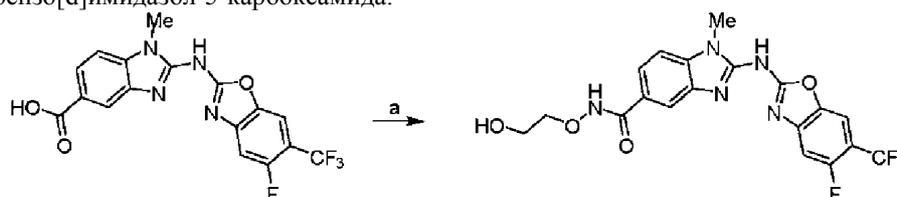
а) 2-(аминоокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(аминоокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 10% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (выход: 14%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,15 (шс, 1Н), 11,67 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,11(с, 1Н), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,83 (шс, 1Н), 4,77 (шс, 1Н), 4,01 (т, J=4,4 Гц, 2Н), 3,93 (т, J=4,4 Гц, 2Н), 3,72 (шс, 2Н), 3,61 (шс, 5Н);

ЖХ-МС: m/z 428,2 (M+1)⁺.

Пример 130. Синтез 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

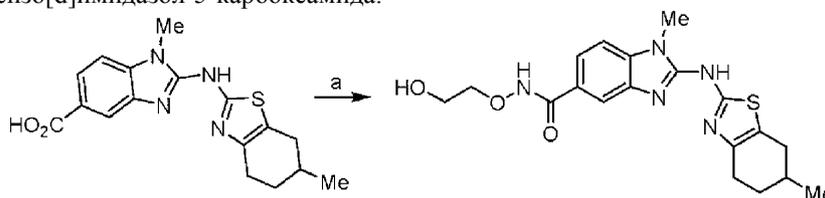
а) 2-(Аминоокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(аминоокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (шс, 1H), 11,74 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,50 (шс, 1H), 3,94 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,64-3,63 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 454,1 (M+1)⁺.

Пример 131. Синтез N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

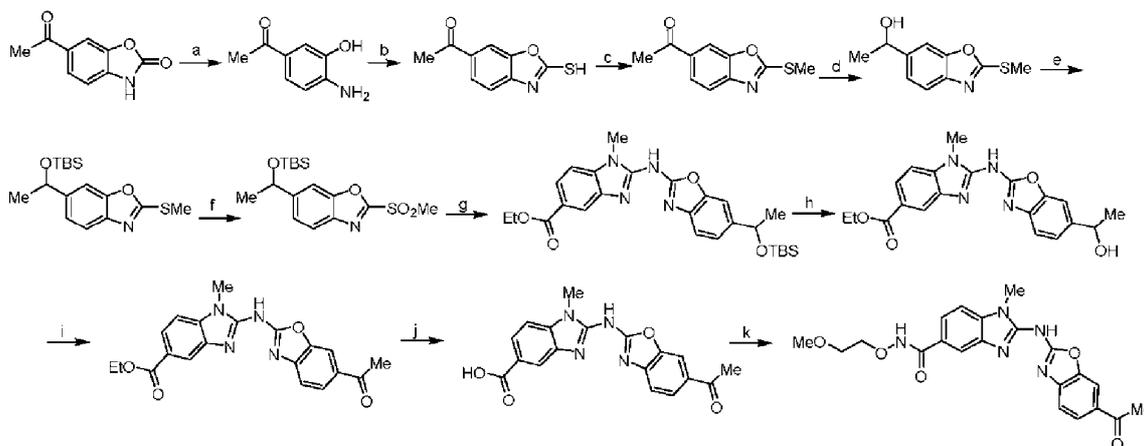
а) 2-(аминоокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(аминоокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (шс, 1H), 11,56 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,55 (дд, J=1,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,78 (шс, 1H), 3,92 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,63-3,61 (м, 5H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,50 (2H сливаясь с пиком ДМСО), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,87-1,84 (м, 2H), 1,46-1,43 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,3 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 402,2 (M+1)⁺.

Пример 132. Синтез 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

а) 10% Водн. раствор NaOH, кипение с обратным холодильником, 4 ч.

б) Этилксантат калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

с) K₂CO₃, MeI, АЦН, к. т., 3 ч.

д) NaBH₄, MeOH, 0°C - к. т., 1 ч.

е) TBDMSCl, имидазол, ДХМ, 0°C - к. т., 2 ч.

f) м-ХПБК, ДХМ, 0°C - к. т., 4 ч.

g) NaH, этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

h) ФТБА в ТГФ, ТГФ, 0°C - к. т., 16 ч.

i) Периодинан Десса-Мартина, ДХМ, 0°C - к. т., 1 ч.

j) LiOH H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч; к) О-(2-метоксиэтил)гидроксиламин, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 1-(4-амино-3-гидроксифенил)этан-1-она.

Смесь 6-ацетилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она (5,0 г, 28,2 ммоль) в 10% водном гидроксиде натрия (50 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., подкисляют 3 N HCl, затем подщелачивают до pH~8 насыщенным раствором карбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,34 (с, 1H), 7,28 (дд, J=2,0 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).

Стадия b: синтез 1-(2-меркаптобензо[d]оксазол-6-ил)этан-1-она.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 1-(4-амино-3-гидроксифенил)этан-1-она (выход: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,2 (шс, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 192,02 (M-1)⁻.

Стадия c: синтез 1-(2-(метилтио)бензо[d]оксазол-6-ил)этан-1-она.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1b с применением 1-(2-меркаптобензо[d]оксазол-6-ил)этан-1-она в качестве исходного материала (выход: 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,67 (с, 3H).

Стадия d: синтез 1-(2-(метилтио)бензо[d]оксазол-6-ил)этан-1-ола.

К перемешиваемому раствору 1-(2-(метилтио)бензо[d]оксазол-6-ил)этан-1-она (4,1 г, 19,8 ммоль) в метаноле (80 мл) при 0°C добавляют боргидрид натрия (1,12 г, 29,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят холодной водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,57-7,53 (м, 2H), 7,31 (дд, J=1,2 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 5,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,85-4,80 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия e: синтез 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-(метилтио)бензо[d]оксазола

К перемешиваемому раствору 1-(2-(метилтио)бензо[d]оксазол-6-ил)этан-1-ола (4,1 г, 19,6 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0°C добавляют имидазол (2,0 г, 29,4 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин, затем добавляют TBDMSCl (3,5 г, 23,5 ммоль) и перемешивают при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6,6 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,63-7,61 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,08 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,42 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,2 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 324,1 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1c с применением 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-(метилтио)бензо[d]оксазола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 4 ч (выход: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96-7,49 (м, 3H), 5,14-5,11 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,2 (с, 3H), -0,2 (с, 3H).

Стадия g: синтез этил 2-((6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-(метилсульфонил)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (шс, 1H), 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42-7,39 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,0 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 1,40-1,33 (м, 6H), 0,87 (с, 9H), 0,001 (с, 3H), -0,036 (с, 3H).

Стадия h: синтез этил 2-((6-(1-гидроксиэтил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору этил 2-((6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1,4 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавляют 1 М ФТБА в ТГФ (5,7 мл, 5,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток перемешивают в пентане в течение 15 мин и полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,39 (м, 2H), 7,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,16 (шс, 1H), 4,80 (шс, 1H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 1,40-1,35 (м, 6H);

ЖХ-МС: m/z 381,15 (M+1)⁺.

Стадия i: синтез этил 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору этил 2-((6-(1-гидроксиэтил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1,1 г, 2,9 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляют периодинан Деса-Мартина (1,47 г, 3,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (100 мл), водой (50 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл), водой (50), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 49%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,4 (шс, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,58-7,51 (м, 2H), 4,34 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 379,15 (M+1)⁺.

Стадия j: синтез 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 68%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,8 (шс, 1H), 12,4 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82-7,79 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,66 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 351,1 (M+1)⁺.

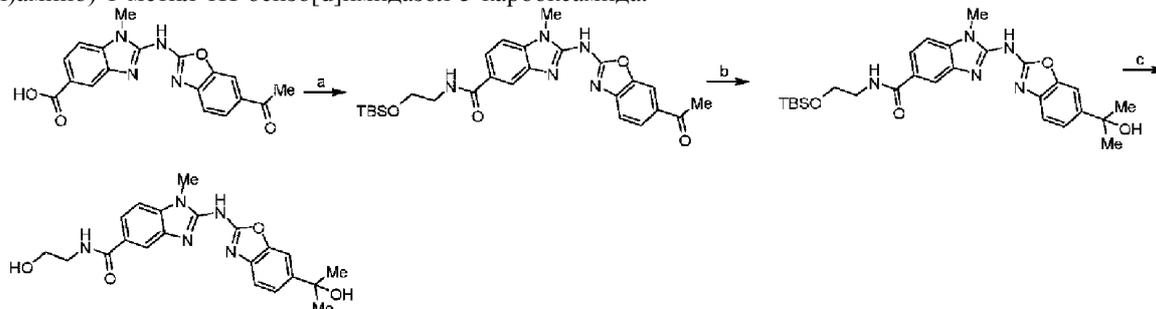
Стадия k: синтез 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и O-(2-метоксиэтил)-гидроксиламина в качестве исходных материалов (выход: 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,4 (шс, 1H), 11,7 (с, 1H), 8,02-7,99 (с, 2H), 7,99 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 4,04 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,60 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,60 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 424,15 (M+1)⁺.

Пример 133. Синтез N-(2-гидроксиэтил)-2-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

- 2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амин, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.
- CH_3MgBr в диэтиловом эфире, ТГФ, 0°C, 30 мин.
- ФТБА в ТГФ, ТГФ, 0°C - к. т., 4 ч.

Стадия а: синтез 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амина в качестве исходных материалов (выход: 48%);

ЖХ-МС: m/z 508,25 ($M+1$)⁺.

Стадия b: синтез N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 2-((6-ацетилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляют 3 М бромид метилмагния в диэтиловом эфире (0,13 мл, 0,39 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, crude).

ЖХ-МС: m/z 524,3 ($M+1$)⁺.

Стадия с: синтез N-(2-гидроксиэтил)-2-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 132 стадии-h с применением N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид в качестве исходного материала и перемешивают в течение 4 ч. Неочищенный продукт очищают способом препаративной ВЭЖХ (выход: 6%).

Детали способа очистки препаративной ВЭЖХ.

Разбавление: АЦН:вода.

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде.

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил.

Градиент: 0/10,2/10,6/100,10/100, 11/10, 12/10.

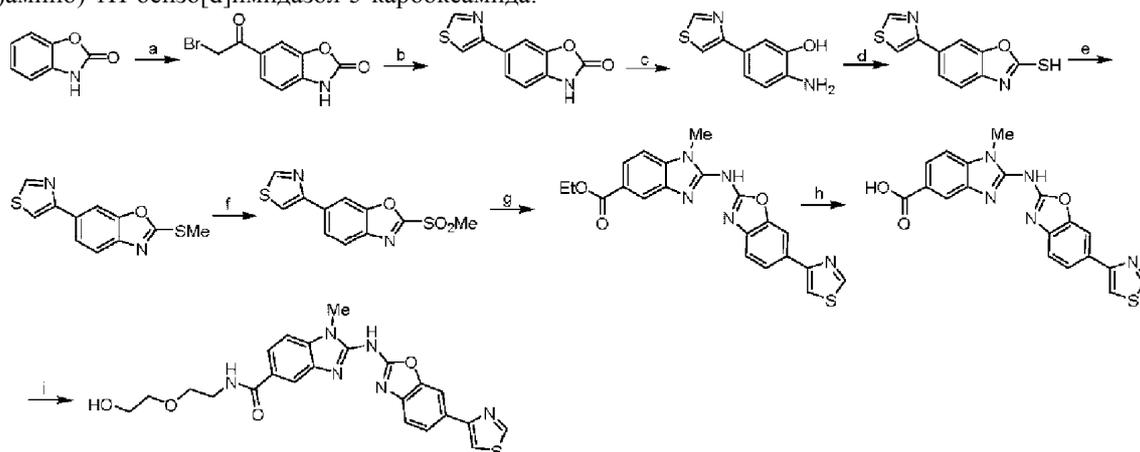
Поток: 1,0 мл/мин.

Колонка: Kinetex C-18 (250×21,1×5 мкм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (шс, 1H), 8,35 (шс, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,76 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,03 (шс, 1H), 4,73 (шс, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,53 (шс, 2H), 3,35-3,34 (м, 2H), 1,47 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 410,2 ($M+1$)⁺.

Пример 134. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) AlCl₃, ДМФ, 2-бромацетилхлорид, 0°C - 75°C, 2,5 ч.

b) Формамид, P2S5, 1,4-диоксан, кипение с обратным холодильником, 18 ч.

c) NaOH, H₂O, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

d) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

e) K₂CO₃, MeI, АЦН, к. т., 4 ч;

f) м-ХПБК, ДХМ, 0°C - к. т., 4 ч;

g) NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

h) LiOH H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч;

k) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C-КТ, 16 ч.

Стадия а: синтез 6-(2-бромацетил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

ДМФА (5,75 мл, 74 ммоль) добавляют по каплям к $AlCl_3$ (34,5 г, 259,3 ммоль) и смесь перемешивают при 45°C в течение 30 мин. Затем бензо[d]оксазол-2(3H)-он (5,0 г, 37 ммоль) и 2-бромацетилхлорид (4,6 мл, 55,5 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и выливают на лед и перемешивают в течение 10 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 42%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,13 (шс, 1H), 7,90-7,87 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H);
ЖХ-МС: m/z 253,9 (M-1)⁻.

Стадия b: синтез 6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

К перемешиваемому раствору формамида (5,49 мл, 137,7 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) при к. т. добавляют пентасульфид фосфора (6,1 г, 27,5 ммоль) и нагревают при 100°C в течение 2 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат добавляют к 6-(2-бромацетил)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону (13,5, 13,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч и концентрируют на роторном испарителе для удаления 1,4-диоксана. Остаток разбавляют этилацетатом (150 мл), водой (100 мл) и экстрагируют. Органический слой промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 30% этилацетатом в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 40%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 9,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 219,0 (M+1)⁺.

Стадия c: синтез 2-амино-5-(тиазол-4-ил)фенола.

К перемешиваемому раствору 6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (600 мг, 2,75 ммоль) в воде (6 мл) при к. т. добавляют гидроксидом натрия (1,09 г, 27,5 ммоль) и нагревают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., гасят насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органический слой промывают водой насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 76%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,13 (шс, 1H), 9,06 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,71 (шс, 2H);

ЖХ-МС: m/z 193,0 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-тиона.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-(тиазол-4-ил)фенола (выход: 92%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,99 (с, 1H), 9,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H);

ЖХ-МС: m/z 234,95 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез 2-(метилтио)-6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1b с применением 6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)тиона в качестве исходного материала перемешивают в течение 4 ч (выход: 84%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (шс, 1H), 8,24-8,23 (м, 2H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 249,0 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 2-(метилсульфонил)-6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1с с применением 2-(метилтио)-6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 4 ч. Неочищенное соединение применяют на следующей стадии без каких-либо аналитических данных.

Стадия g: синтез этил 1-метил-2-((6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1g с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-(метилсульфонил)-6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 26%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,4 (шс, 1H), 9,20 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 2H), 4,33 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 420,05 (M+1)⁺.

Стадия h: синтез 1-метил-2-((6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую приме-

няют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-((6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала и перемешивают в течение 5 ч (выход: 71%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,16 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 392,1 ($M+1$) $^+$.

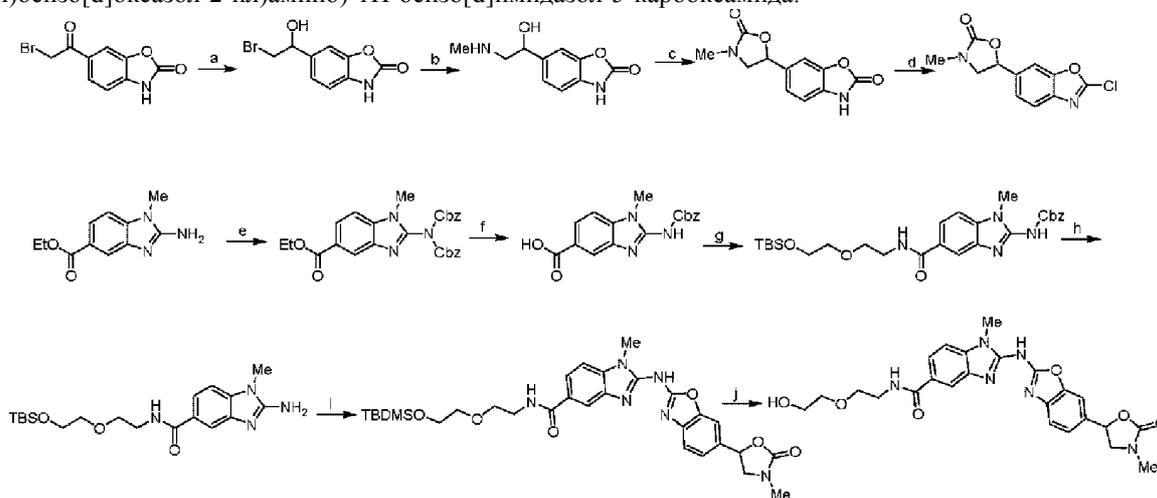
Стадия i: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 1-метил-2-((6-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 20% метанола в ДХМ в качестве элюента (выход: 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (шс, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,13-8,04 (м, 3H), 7,91 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,56-3,44 (м, 8H);

ЖХ-МС: m/z 479,05 ($M+1$) $^+$.

Пример 135. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) NaNH_4 , MeOH, 0°C - к. т., 1 ч.

b) 40% водн. метиламин, к. т., 30 мин.

c) КДИ, ДМФ, 100°C , 16 ч.

d) POCl_3 , ТЭА, кипение с обратным холодильником, 5 ч.

e) NaHCO_3 , бензилхлорформат в толуоле, ацетон, H_2O , 0°C - к. т., 16 ч.

f) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, ТГФ, EtOH, H_2O , 80°C , 16 ч.

g) 2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)этан-1-амин, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

h) Pd/C, H_2 , MeOH, к. т., 6 ч.

i) 5-(2-Хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метилоксазолидин-2-он, NaN, 1,4-диоксан, к. т., 3 ч.

j) ФТБА, ТГФ, к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 6-(2-бром-1-гидроксиэтил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

К перемешиваемому раствору 6-(2-бромацетил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (4,0 г, 15,62 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C добавляют боргидрид натрия (587 мг, 15,62 ммоль) порциями и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (100 мл) и концентрируют при пониженном давлении для удаления метанола. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 99%);

ЖХ-МС: m/z 257,9 ($M+1$) $^+$.

Стадия b: синтез 6-(1-гидрокси-2-(метиламино)этил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

Смесь 6-(2-бром-1-гидроксиэтил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (4,0 г, 15,5 ммоль) в 40% водном метиламине (20 мл) перемешивают при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и остаток очищают хроматографией combiflash с применением 5% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,8 (шс, 1H), 8,9 (шс, 1H), 7,47 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,68 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,29 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,81-3,74 (м, 2H), 1,24 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 209,05 ($M+1$) $^+$.

Стадия с: синтез 6-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

К перемешиваемому раствору 6-(1-гидрокси-2-(метиламино)этил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (1,8 г, 8,65 ммоль) в ДМФА (20 мл) при к. т. добавляют 1,1'-карбонилдимидазола (1,54 г, 9,52 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 1% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.22 (с, 1H), 7.09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7.01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3.57-3.54 (м, 1H), 3.45-3.41 (м, 1H), 3.34-3.30 (м, 1H), 2.16 (с, 3H).

Стадия d: синтез 5-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метилоксазолидин-2-она.

В 50 мл круглодонную колбу загружают 6-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (500 мг, 2,14 ммоль) и POCl₃ (0,98 мл, 10,68 ммоль), затем медленно добавляют триэтиламин (1,51 мл, 10,68 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., выливают на лед и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 50% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.58 (с, 1H), 7.35 (дд, J=1,6 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7.19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4.64 (шс, 1H), 4.23-4.19 (м, 1H), 4.16-4.11 (м, 1H), 2.46 (с, 3H).

Стадия e: синтез этил 2-((бензилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1,0 г, 3,24 ммоль) в ацетоне (10 мл) и воде (10 мл) при 0°C добавляют бикарбонат натрия (722 мг, 6,88 ммоль) и бензилхлорформиат (1,2 мл, 4,22 ммоль, 50% в толуоле). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенное соединение применяют на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки (2,2 г, 99%);

ЖХ-МС: m/z 488,2 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 2-((бензилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (2,2 г, 4,52 ммоль) в смеси растворителя ТГФ (15 мл), этанола (15 мл) и воды (10 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (948 мг, 22,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 16 ч при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении.

Остаток растворяют в воде (30 мл), подкисляют 1 N HCl и экстрагируют этилацетатом (2×150 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением неочищенного соединения которое применяют на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки (1,4 г, 95%).

ЖХ-МС: m/z 326,1 (M+1)⁺.

Стадия g: синтез бензил (5-((2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этил)карбамоил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этан-1-амина в качестве исходных материалов (выход: 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 1H), 8,42 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 6H), 5,08 (с, 2H), 3,66 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,54-3,38 (м, 9H), 0,81 (с, 9H), 0,03 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 527,25 (M+1)⁺.

Стадия h: синтез 2-амино-N-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К раствору бензил (5-((2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этил)карбамоил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамата (320 мг, 0,61 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляют 10% Pd/C (40 мг) под атмосферой азота. Затем реакционную смесь перемешивают под баллоном с газообразным водородом в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 71%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,69 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,55-3,46 (м, 7H), 3,41-3,37 (м, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,01 (с, 6H);

ЖХ-МС: m/z 393,65 ($M+1$)⁺.

Стадия i: синтез N-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этил)-1-метил-2-((6-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением 2-амино-N-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид и 5-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метилоксазолидин-2-она в качестве исходных материалов перемешивают в течение 3 ч (выход: 74%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,74 (шс, 1H), 8,43 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,87 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,35 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,82-3,76 (м, 5H), 3,68 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,54-3,52 (м, 2H), 3,48-3,31 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 0,84 (с, 9H), -0,01 (с, 3H), -0,02 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 609,3 ($M+1$)⁺.

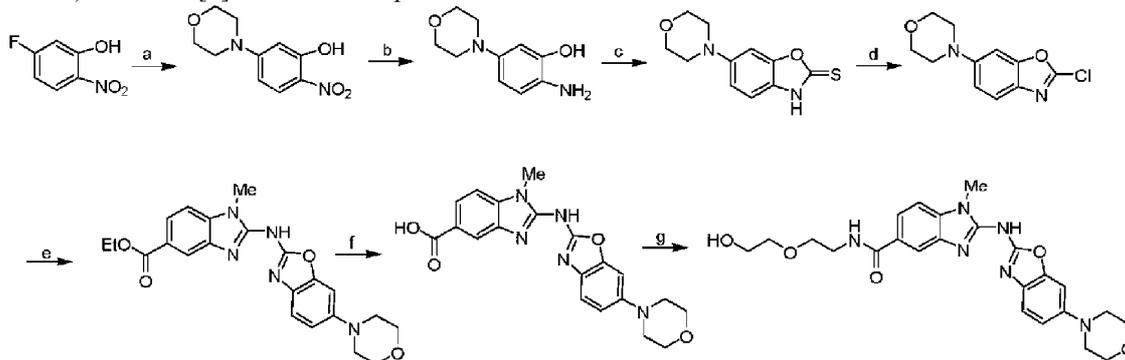
Стадия j: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору N-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)этил)-1-метил-2-((6-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (30 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют 1 М ФТБА в ТГФ (0,1 мл) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают хроматографией combiflash с применением 5% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,8 (шс, 1H), 8,43 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,87 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,35 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,82 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,56-3,41 (м, 8H), 2,63 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 495,2 ($M+1$)⁺.

Пример 136. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-морфолинобензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

a) Морфолин, АЦН, 60°C, 2 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 3 ч.

c) Этилксантан калия, EtOH, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

d) SOCl₂, кат. ДМФ ДХМ, к. т., 1 ч.

e) NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

f) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

g) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия a: синтез 5-морфолино-2-нитрофенола.

К перемешиваемому раствору 5-фтор-2-нитрофенола (5,0 г, 31,84 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) при к. т. добавляют морфолин (8,31 г, 95,54 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют холодной водой (300 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,9 (шс, 1H), 7,88 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=2,4 Гц, J=9,6 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,70 (т, J=5,2 Гц, 4H), 3,41 (т, J=4,8 Гц, 4H);

ЖХ-МС: m/z 225,1 ($M+1$)⁺.

Стадия b: синтез 2-амино-5-морфолинофенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1e с применением 5-морфолино-2-нитрофенола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 3 ч (выход: 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,8 (шс, 1H), 6,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,19 (дд, J=2,8 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 3,68 (т, J=5,2 Гц, 4H), 2,84 (т, J=4,8 Гц, 4H);

ЖХ-МС: m/z 195,1 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез 6-морфолинобензо[d]оксазол-2(3H)-тиона.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-морфолинофенола в качестве исходного материала (выход: 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,6 (с, 1H), 7,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 3,73 (т, J=4,4 Гц, 4H), 3,10 (т, J=4,8 Гц, 4H);

ЖХ-МС: m/z 237,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 2-хлор-6-морфолинобензо[d]оксазола.

К раствору 6-морфолинобензо[d]оксазол-2(3H)-тиона (500 мг, 1,12 ммоль) в ДХМ (10 мл) при к. т. добавляют тионилхлорид (0,79 мл, 10,6 ммоль) и диметилформамид (0,2 мл), и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают на холодную воду (50 мл), подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией combiflash с применением 30% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 60%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 3,75 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,16 (т, J=4,8 Гц, 4H);

ЖХ-МС: m/z 239,0 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез этил 1-метил-2-((6-морфолинобензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии e с применением этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-морфолинобензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,2 (шс, 1H), 8,20 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 3,76 (т, J=4,4 Гц, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,09 (т, J=4,8 Гц, 4H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 422,1 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 1-метил-2-((6-морфолинобензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-((6-морфолинобензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 71%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,5 (шс, 1H), 8,16 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 3,76 (т, J=4,4 Гц, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,09 (т, J=4,4 Гц, 4H);

ЖХ-МС: m/z 394,0 (M+1)⁺.

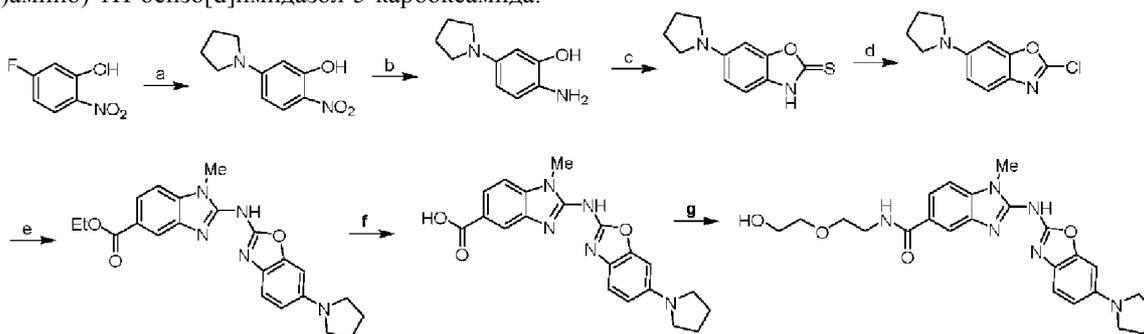
Стадия g: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-морфолинобензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии e с применением 1-метил-2-((6-морфолинобензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов (выход: 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,4 (шс, 1H), 8,49 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,94 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,86 (шс, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,56-3,54 (м, 4H), 3,47-3,45 (м, 4H), 3,14 (шс, 4H);

ЖХ-МС: m/z 481,2 (M+1)⁺.

Пример 137. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.



Условия.

а) Пирролидин, ацетонитрил, 100°C, 12 ч.

б) 10% Pd/C, MeOH, H₂, КТ, 4 ч.

в) Этилксантан калия, этанол, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

д) SOCl₂, ДХМ, 0°C, 1 ч.

е) NaH, этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, 0°C - к. т., 4 ч.

ф) LiOH×H₂O, ТГФ, этанол, вода, 60°C, 16 ч.

г) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 2-нитро-5-(пирролидин-1-ил)фенола.

К раствору 5-фтор-2-нитрофенола (2,0 г, 12,73 ммоль) в ацетонитриле 20 мл) при к. т. добавляют пирролидин (3,15 мл, 38,21 ммоль) и перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 30% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,85 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 6,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,39-3,36 (м, 4H), 1,98-1,94 (м, 4H).

Стадия б: синтез 2-амино-5-(пирролидин-1-ил)фенола.

К раствору 2-нитро-5-(пирролидин-1-ил)фенола (1,5 г, 7,20 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляют 10% Pd/C (300 мг) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивают под баллоном водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют под вакуумом с получением неочищенного соединения (1,3 г) который применяют на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки и подтверждения структуры аналитическими методами.

Стадия в: синтез 6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-тиона.

К раствору 2-амино-5-(пирролидин-1-ил)фенола (1,3 г, 7,30 ммоль) в этаноле (13 мл) при к. т. добавляют этилксантан калия (2,3 г, 14,6 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и разбавляют холодной водой (50 мл), подкисляют 1 N HCl. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 50%) который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,50 (шс, 1H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,46 (дд, J=2,0 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 3,22-3,19 (м, 4H), 1,97-1,94 (м, 4H);

ЖХ-МС: m/z 220,9 (M+1)⁺.

Стадия д: синтез 2-хлор-6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазола.

К раствору 6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-тиона (400 мг, 1,82 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют тионилхлорид (0,66 мл, 9,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (20 мл), экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 74%) который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 3,21-3,16 (м, 4H), 1,96-1,91 (м, 4H).

Стадия е: синтез этил 1-метил-2-((6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору этил 2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,91 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (73 мг, 1,82 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин затем добавляют 2-хлор-6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол (243 мг, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 4 ч и затем гасят холодной водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои

промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 3% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,10 (шс, 1H), 8,18 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=1,2$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,32 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,26-3,23 (м, 4H), 1,99-1,95 (м, 4H), 1,35 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 406,2 ($M+1$) $^+$.

Стадия f: синтез 1-метил-2-((6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 1-метил-2-((6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (150 мг, 0,37 ммоль) в смеси растворителя [ТГФ (2 мл), этанол (2 мл) и вода (1 мл)] добавляют моногидрат гидроксида лития (77 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде, подкисляют 1 N HCl с получением твердого вещества которое фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,87 (с, 1H), 7,61 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,25-3,21 (м, 4H), 1,97-1,93 (м, 4H);

ЖХ-МС: m/z 376,0 ($M-1$).

Стадия g: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.

К перемешиваемому раствору 1-метил-2-((6-(пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (120 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляют N-этилдиизопропиламин (0,08 мл, 0,48 ммоль) и НВТУ (180 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ол (80 мг, 0,48 ммоль) и перемешивание продолжают при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь разбавляют холодной водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (25 мл), насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают способом очистки препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 10%);

Детали способа очистки препаративной ВЭЖХ.

Разбавление: ТГФ+ацетонитрил:вода (50:50).

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде.

Подвижная фаза В: ацетонитрил (100%).

Градиент: Т/%В: 0/15, 10/35.

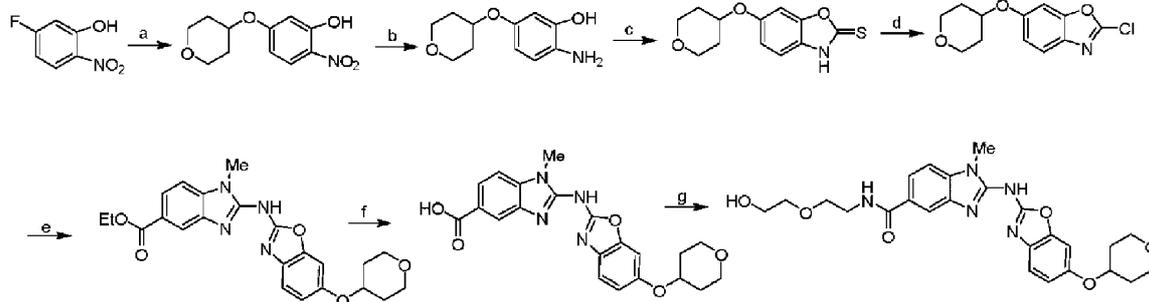
Скорость потока: 15 мл/мин.

Колонка: Agilent ZORBAX XDB C18 (150x21,2x5 мкм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,0 (шс, 1H), 8,40 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,63 (шс, 1H), 6,46 (шс, 1H), 4,63 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,57-3,39 (м, 8H), 3,24 (шс, 4H), 1,97 (шс, 4H);

ЖХ-МС: m/z 465,20 ($M+1$) $^+$.

Пример 138. Синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида.



Условия.

a) Tetрагидро-2H-пиран-4-ол, NaH, ДМФА, 60°C, 16 ч.

b) 10% Pd/C, MeOH, H₂, к. т., 6 ч.

c) Этилксантогенат калия, EtOH, кипячение с обратным холодильником, 16 ч.

d) SOCl₂, кат. ДМФ кипячение с обратным холодильником, 3 ч.

e) NaH, этил-2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, 1,4-диоксан, к. т., 16 ч.

f) LiOH·H₂O, ТГФ, EtOH, H₂O, 60°C, 16 ч.

g) 2-(2-Аминоэтокси)этан-1-ол, НВТУ, ДИПЭА, ДМФ, 0°C - к. т., 16 ч.

Стадия а: синтез 2-нитро-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенола.

К раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (2,27 мл, 22,29 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 10°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1,27 г, 31,84 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин, затем добавляют 5-фтор-2-нитрофенол (1,0 г, 6,37 ммоль) к реакционной смеси и перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., гасят холодной водой (100 мл) и нейтрализуют 1 N HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,90 (шс, 1H), 7,95 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 2H), 3,52-3,49 (м, 2H), 1,99-1,97 (м, 2H), 1,64-1,56 (м, 2H).

Стадия б: синтез 2-амино-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1е с применением 2-нитро-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенола в качестве исходного материала и перемешивают в течение 6 ч (выход: 87%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,0 (шс, 1H), 6,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,32 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=2,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,44-3,40 (м, 2H), 1,89-1,85 (м, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 209,95 (M+1)⁺.

Стадия с: синтез 6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазол-2(3Н)-тиона.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии с с применением 2-амино-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенола в качестве исходного материала (выход: 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,74 (шс, 1H), 7,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=2,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 4,59-4,53 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 2H), 3,47-3,40 (м, 2H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 252,1 (M+1)⁺.

Стадия d: синтез 2-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазола.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии d с применением 6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазол-2(3Н)-тиона в качестве исходного материала (выход: 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 1,97-1,94 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 254,1 (M+1)⁺.

Стадия е: синтез этил 1-метил-2-((6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 32 стадии е с применением этил 2-амино-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 2-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазола в качестве исходных материалов (выход: 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 1H), 8,21 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=2,0 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,56-4,54 (м, 1H), 4,32 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,51-3,44 (м, 2H), 2,00-1,98 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,35 (кв, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 437,2 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез 1-метил-2-((6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для соединения 1h с применением этил 1-метил-2-((6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала (выход: 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (шс, 1H), 8,17 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,2 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 4,57-4,53 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,51-3,44 (м, 2H), 2,00-1,95 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 409,1 (M+1)⁺.

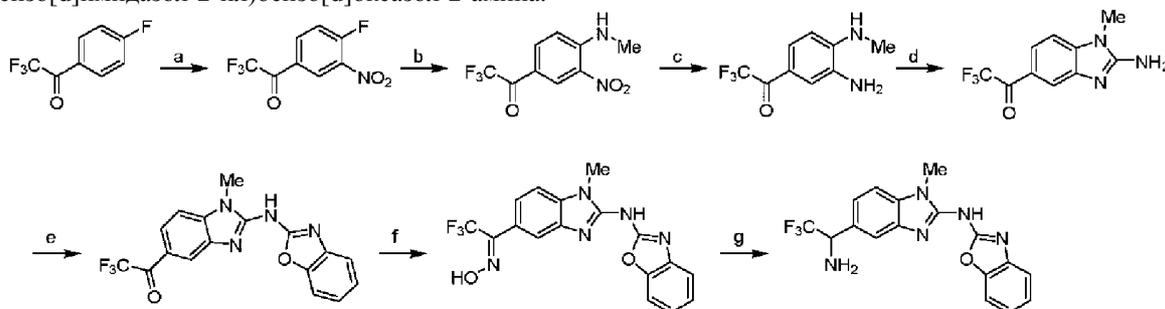
Стадия g: синтез N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезируют с применением той же методики, которую применяют для примера 6 стадии е с применением 1-метил-2-((6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ола в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищают хроматографией combiflash с применением 4% метанола в ДХМ в качестве элюента (выход: 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,17 (шс, 1H), 8,44 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,84 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,62 (шс, 1H), 4,57-4,51 (м, 1H), 3,89-3,84 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,55-3,33 (м, 10H), 1,98-1,95 (м, 2H), 1,61-1,57 (м, 2H);

ЖХ-МС: m/z 496,2 ($M+1$) $^+$

Примеры 139, 140 и 141. Синтез 1-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она, синтез оксима (Z)-1-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она и синтез N-(5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амина.



Условия.

а) Конц. H_2SO_4 , дымящая азотная кислота, 0°C - к. т., 2 ч.

б) Волн. метиламин, ДМФ, 0°C - к. т., 2 ч.

с) Железо, конц. HCl , MeOH , 0°C - к. т., 1 ч, 60°C , 1 ч.

д) Цианоген бромид, ТГФ, вода, 60°C , 16 ч.

е) 2-Хлорбензоксазол, гидрид натрия, 1,4-диоксан, 0°C - к. т., 16 ч.

ф) Гидрохлорид гидроксилamina, ацетат калия, этанол, кипение с обратным холодильником, 16 ч.

г) LiAlH_4 (1M раствор в ТГФ), ТГФ, 10°C , 4 ч.

Стадия а: синтез 2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-нитрофенил)этан-1-она.

К раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-она (3,0 г, 15,62 ммоль) в конц. серной кислоте (12 мл) при 0°C добавляют дымящую азотную кислоту (0,9 мл) и перемешивают при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят холодной водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл). Органический слой промывают холодной водой (2×50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 94%), который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=9,4$ Гц, 1H).

Стадия б: синтез 2,2,2-трифтор-1-(4-(метиламино)-3-нитрофенил)этан-1-она.

К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-3-нитрофенил)этан-1-она (3,5 г, 14,7 ммоль) в ДМФА (17,5 мл) при 0°C добавляют 40% водный метиламин (3,5 мл) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют холодной водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2×50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 89%) который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,99 (шс, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,05 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J=4,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 247,1 ($M-1$).

Стадия с: синтез 1-(3-амино-4-(метиламино)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она.

К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-(метиламино)-3-нитрофенил)этан-1-она (2,0 г, 8,1 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C добавляют железо (2,25 г, 40,3 ммоль) и конц. хлористоводородную кислоту (5,0 мл, 40,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 1 ч и затем нагревают при 60°C при перемешивании в течение еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до к. т., разбавляют метанола (30 мл) и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют и разбавляют водой (50 мл), подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 84%) который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,30 (шс, 1H), 4,96 (с, 2H), 2,85 (д, $J=4,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС: m/z 218,90 ($M+1$) $^+$.

Стадия д: синтез 1-(2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она.

К перемешиваемому раствору 1-(3-амино-4-(метиламино)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (1,0 г,

4,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) при к. т. добавляют цианоген бромид (0,58 г, 5,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток разбавляют водой (50 мл), подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (900 мг, 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,75 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 3,58 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 244,1 (M+1)⁺.

Стадия e: синтез 1-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она.

К перемешиваемому раствору 1-(2-амино-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (900 мг, 3,70 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (518 мг, 12,96 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин затем добавляют 2-хлорбензоксазол (567 мг, 3,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем гасят холодной водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 100% ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 52%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (шс, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,25 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 361,1 (M+1)⁺.

Стадия f: синтез оксима (Z)-1-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она.

К перемешиваемому раствору 1-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (700 мг, 1,94 ммоль) в этаноле (20 мл) при к. т. добавляют гидрохлорид гидроксилamina (405 мг, 5,83 ммоль) и ацетат калия (572 мг, 5,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 2% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,05 (шс, 1H), 12,40 (шс, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,48-7,46 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,24 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 376,1 (M+1)⁺.

Стадия g: синтез N-(5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амина.

К перемешиваемому раствору оксима (Z)-1-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (300 мг, 0,80 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 10°C добавляют 1 M раствор алюмогидрида лития (1,6 мл, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 10°C в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживается ТСХ), реакционную смесь гасят 1N гидроксидом натрия (5 мл), разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают способом препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 35%).

Детали способа очистки препаративной ВЭЖХ.

Разбавление: ТГФ+АЦН:вода (50:50).

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде.

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил.

Градиент: Т/%В: 0/15, 10/40.

Скорость потока: 15 мл/мин.

Колонка: Kinetex C-18 (250×21,1×5 мкм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 4H), 7,20 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,59-4,57 (м, 1H), 3,61 (с, 3H);

ЖХ-МС: m/z 362,3 (M+1)⁺.

Два изомера этого соединения отделяют очисткой хиральной ВЭЖХ.

Детали способа очистки хиральной ВЭЖХ.

Разбавление: ИПС:ДХМ (90:10).

Подвижная фаза А: 0,1% ДЭА в гексане.

Подвижная фаза В: ИПС:ДХМ (90:10)%.

Изократный: А:В (40:60).

Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные пика-1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,46-7,36 (м, 4Н), 7,20 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 7,10 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 4,59-4,57 (м, 1Н), 3,61 (с, 3Н);

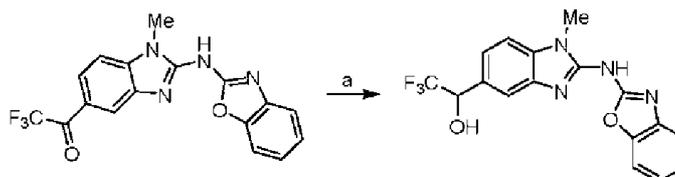
ЖХ-МС: m/z 362,05 (M+1)⁺.

Аналитические данные пика-2.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шс, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,46-7,36 (м, 4Н), 7,20 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 7,10 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 4,60-4,58 (м, 1Н), 3,61 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 362,05 (M+1)⁺.

Пример 142. Синтез 1-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола.



Условия.

а) Боргидрид натрия, MeOH, 0°C - к. т., 1 ч.

К перемешиваемому раствору 1-(2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (50 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (3 мл) при 0°C добавляют боргидрид натрия (6 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят холодной водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывают водой (15 мл), насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией combiflash с применением 2% метанола в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 80%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шс, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,46-7,34 (м, 4Н), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,10 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,90 (шс, 1Н), 5,24-5,22 (м, 1Н), 3,62 (с, 3Н);

ЖХ-МС: m/z 363,30 (M+1)⁺.

Пример 143. Анализ ELISA для измерения гемоксигеназы-1 человека (НМОХ-1) в лизате HepG2.

Реагенты и технические заметки.

ELISA иммобилизованное антитело, стандарт НО-1, вторичное антитело и стрептавидин HRP поставляют из DuoSet IC Human total НО-1 ELISA от R&D systems (DYC3776-2). Субстратным коктейлем является KPL LumiGLO резервный хемиллюминесцентный субстрат (54-71-00). ФБР является Corning Cellgro Cell Culture (21-040-CV). 10 x ФБР+0,05% tween 20 (ФБРТ) от KPL.

Все инкубирования планшета проводят при комнатной температуре (20°C) в закрытом ящике.

Планшет ELISA обрабатывают вручную. Все загрузки проводят многоканальной пипеткой. Планшеты опустошают вытряхиванием в раковину и промоканием бумажными полотенцами для удаления любого оставшегося реагента. Промывание планшета проводят загрузкой всех лунок ФБР+0,05% tween 20 (ФБРТ) с применением бутылки с пульверизатором, вытряхиванием ФБРТ и промоканием планшета бумажными полотенцами.

Подготовка планшета ELISA.

Анти-НО-1 иммобилизованное антитело составляет 1440 мкг/мл после восстановления в ФБР. Это антитело разводят до 8 мкг/мл в ФБР и 50 мкл на лунку добавляют в 384 луночный планшет greiner "lumitrac 200". Инкубируют в течение ночи.

Планшеты опустошают и 100 мкл ФБР+1% АБС добавляют во все лунки. Инкубируют 90 мин при комнатной температуре.

Подготовка лизата HepG2.

Клетки культивируют в 96-луночном планшете для культивирования ткани, промытом ФБР, и затем планшет замораживают при -70°C в течение ночи. Планшеты нагревают до температуры льда в емкости со льдом. 20 мкл ФБР, 0,5% Triton X100, 1 мМ ЭДТК с 1 × HALT™ ингибиторами протеазы добавляют в каждую лунку, и планшеты инкубируют в течение 1 ч.

Лизаты замораживают при -20°C в течение ночи.

Измерение НМОХ1 ("НО-1").

В полипропиленовом 384-луночном планшете, НО-1 человека (после восстановления в ФБР+0,5% Triton+1 мМ ЭДТК) серийно разводят из 20 нг/мл 2-кратно в ФБР+0,5% triton-X100, 1 мМ ЭДТК с получением 12-точечной стандартной кривой, включая нулевую точку.

А полипропиленовом 96-луночном планшете, HepG2 лизат разводят от 1 до 20 в разбавителе #4 из

набора DUOSET, в котором также разводят аналитический стандарт.

ФБР+1% BSA опустошают из планшета ELISA и добавляют 30 мкл всех образцов и стандарты (рекомендуются дубликаты). Планшет инкубируют 90 мин.

Планшет опустошают и промывают 4 раза с ФБРТ.

Разведенное НО-1 вторичное антитело до 200 нг/мл в ФБР+1% АБС и добавляют 30 мкл во все лунки. Инкубируют 90 мин.

Планшет опустошают и промывают 4 раза с ФБРТ.

Добавляют 30 мкл стрептавидина HRP при 1/200 в ФБР+1% АБС (исходная концентрация стрептавидина не обозначена) во все лунки. Инкубируют 30 мин.

Планшет опустошают и промывают 4 раза с ФБРТ.

Разводят резервный реагент Lumiglo в количестве две части буфера к одной части субстрата lumiglo. Добавляют 30 мкл во все лунки. Инкубируют 5 мин.

Измеряют хемилюминесценцию на спектрах M5 с применением 150 мс интеграции.

В табл. 1 ниже перечислены EC_{50} и кратность изменения уровней белка НМОХ1 человека относительно ДМСО контроля при обработке типовыми соединениями.

Пример 144. Кинетическая растворимость.

10 мкл 10 мМ Исходного раствора ДМСО аликвотируют в 490 мкл раствора ДМСО и отдельно 490 мкл фосфатно-солевой буфер Дульбекко, pH 7,4 раствор в 1,2 мл 96-луночные планшеты дважды. Конечные концентрации составляют 200 мкМ тестируемого соединения. Образцы инкубируют при 25°C при встряхивании при 200 об/мин в течение 16 ч. Образцы центрифугируют при 3500 об/мин в течение 20 мин при 25°C, и надосадочную жидкость подвергают ВЭЖХ анализу.

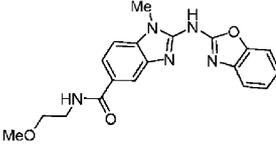
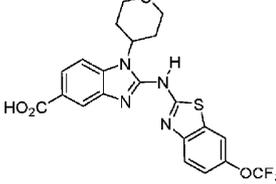
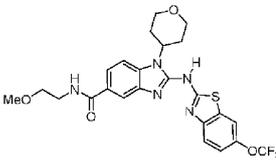
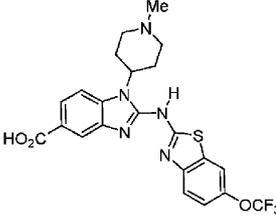
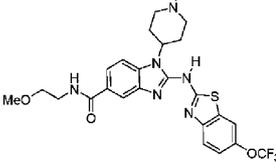
Кинетическую растворимость измеряют с применением следующего уравнения:

$$\text{Кинетическая растворимость в мкМ} = \frac{\text{Тестируемая конц. мкМ} \times \text{пиковую площадь соединения в образце ФСБД (2\% раствор в ДМСО)}}{\text{Пиковая площадь соединения в 100\% ДМСО}}$$

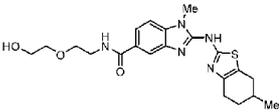
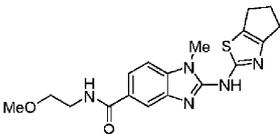
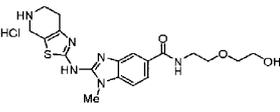
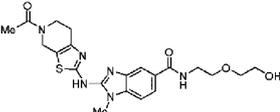
Данные кинетической растворимости типовых соединений настоящего изобретения представлены в табл. 1 ниже.

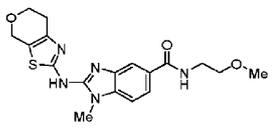
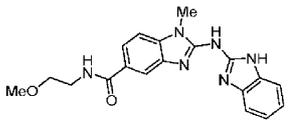
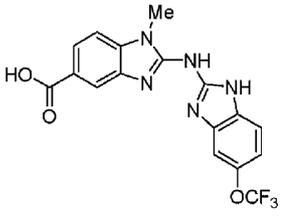
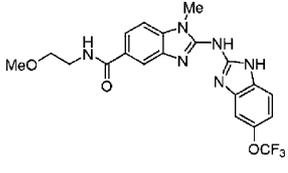
Таблица 1

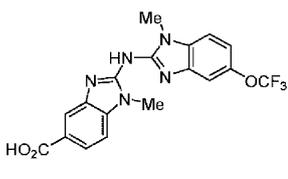
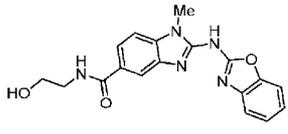
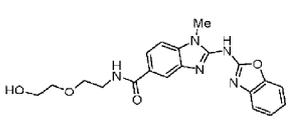
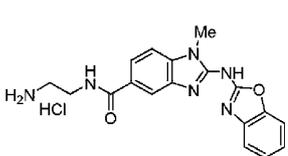
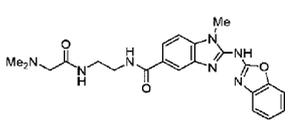
Пример №	Структура	Наименование IUPAC	EC_{50} (мкМ)	Максимальная кратность индукции	Растворимость (мкМ)
Сравнительный 1		[2-(2-гидроксиэтокси)этил]амид 1-метил-2-(6-трифторметокси-бензотиазол-2-иламино)-1H-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты	0,9*		НО
1h		2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота	4,4*	7-38	НО

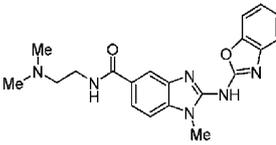
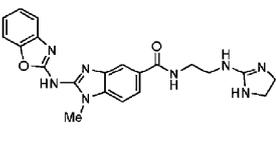
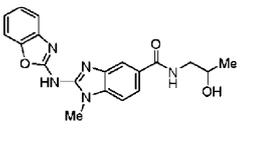
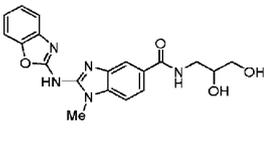
1i		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,8*	6-15	НО
2d		1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	Н/Д	10 (n = 2)	НО
2e		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	3,8*	20-33	НО
3d		1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	9,2*	13	НО
3e		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,1*	6-46	НО

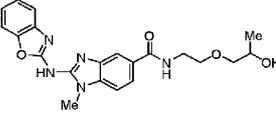
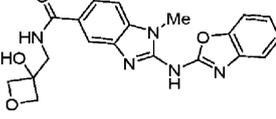
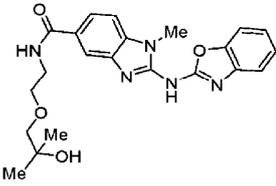
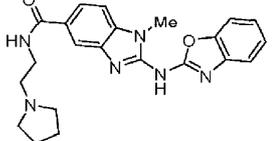
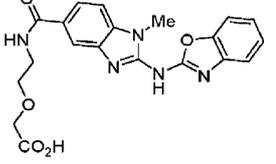
		бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид			
4d		1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	4,7*	29-33	НО
4e		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	Н/Д	19	НО
5		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,3*	7-12	НО
6		2-((6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1 <i>H</i> -	3,0	41	8,1

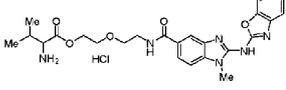
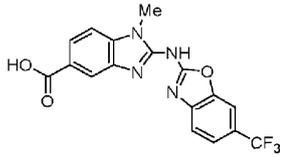
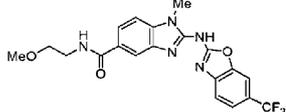
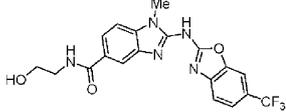
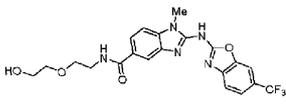
		бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид			
7		<i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,7*	27	7,2
8		2-((5,6-дигидро-4 <i>H</i> -циклопента[<i>d</i>]тиазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,5*	5-8	6,9
9		гидрохлорид <i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4- <i>c</i>]пиридин-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	2	2,8
10		2-((5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4- <i>c</i>]пиридин-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-	НО	2	8,6

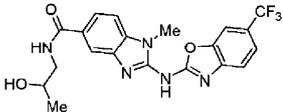
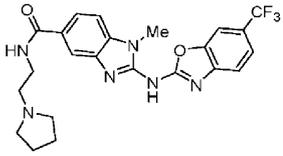
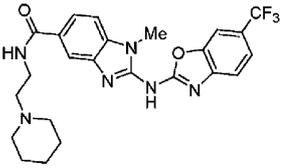
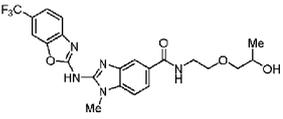
		карбоксамид			
11		2-((6,7-дигидро-4H-пирано[4,3-d]тиазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	6,6	5	НО
12		2-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	4,5	5,5	НО
13		1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота	1,9*	6-27	НО
14		N-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	2,3*	6-25	4,2

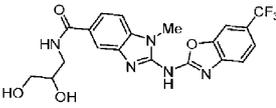
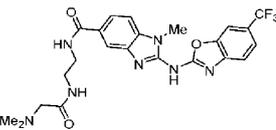
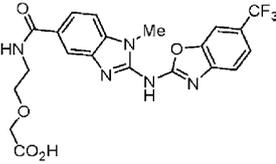
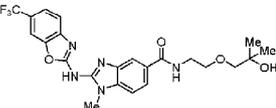
15		1-метил-2-((1-метил-5-(трифторметокси)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	5,3*	11-13	НО
16		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,7*	8-27	11,7
17		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,4*	11-40	11,6
18		гидрохлорид <i>N</i> -(2-аминоэтил)-2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,7*	41-52	12,4
19		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-(2-(диметиламино)ацетидамо)этил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,8*	14-26	НО

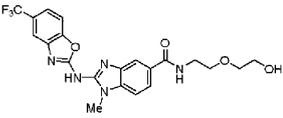
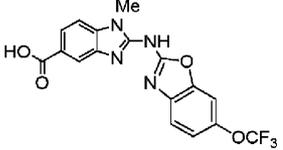
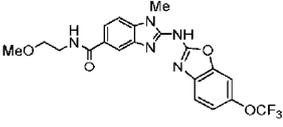
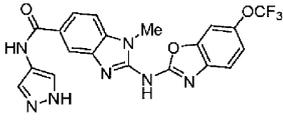
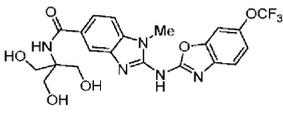
20		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-1-метил- <i>N</i> -(2-морфолиноэтил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,0	8	7,3
21		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-(диметиламино)этил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,1	14	Н/Д
22		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-((4,5-дигидро-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)амино)этил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	18	3,5
23		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-гидроксипропил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,1*	25-61	>20
24		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2,3-дигидроксипропил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	49	12,4

25		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-(2-гидроксипропокси)этил)-1,6-диметил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,2	26	6,1
26		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,0	26	8,6
27		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)этил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	17	10,6
28		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-1-метил- <i>N</i> -(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,6*	41	11,3
29		2-(2-(2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамидо)этокс и)уксусная кислота	НО	12	19,3

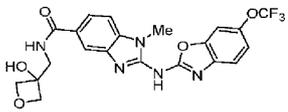
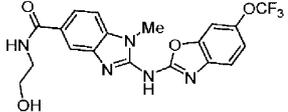
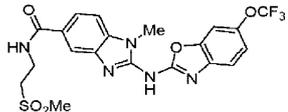
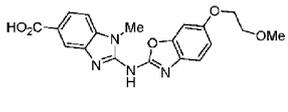
30		DL-валинат гидрохлорид 2-(2-(2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамидо)этокс и)этила	3,5*	25-53	3,2
31		1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	1,1*	25-29	14,9
32		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,5*	14-50	1,4
33		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,3*	32-45	0,9
34		<i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-	0,8*	31-36	8,0

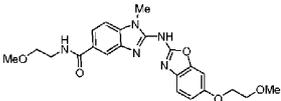
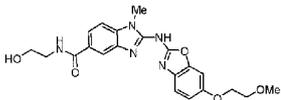
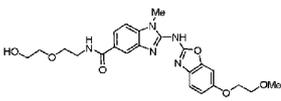
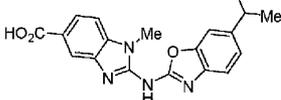
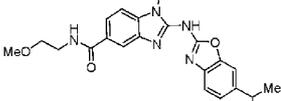
		карбоксамид			
35		<i>N</i> -(2-гидроксипропил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,2*	37	<2
36		1-метил- <i>N</i> -(2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,3*	42	2,8
37		1-метил- <i>N</i> -(2-(пиперидин-1-ил)этил)-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	28	<2
38		<i>N</i> -(2-(2-гидроксипропокси)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,3*	30	<2

39		<p><i>N</i>-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо [d]оксазол-2-ил)амино)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид</p>	0,95*	56-82	2,1
40		<p><i>N</i>-(2-(2-(диметиламино)ацетамидо)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо [d]оксазол-2-ил)амино)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид</p>	0,69*	56-93	0,5
41		<p>2-(2-(1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо [d] оксазол-2-ил)амино)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамидо)этокси)уксусная кислота</p>	4,8*	35-39	13,8
42		<p><i>N</i>-(2-(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо [d]оксазол-2-ил)амино)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид</p>	2,3*	29	3,6

43		<i>N</i> -(2-(2- гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((5- (трифторметил) бензо[<i>d</i>]оксазол-2- ил)амино)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоксамид	1,3*	56	8,0
44		1-метил-2-((6- (трифторметокси)бе нзо[<i>d</i>] оксазол-2- ил)амино)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоновая кислота	1,3*	9-14	НО
45		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1- метил-2-((6- (трифторметокси) бензо[<i>d</i>]оксазол-2- ил)амино)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоксамид	0,64*	10-28	0,2
46		1-метил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> - пиразол-4-ил)-2-((6- (трифторметокси) бензо[<i>d</i>]оксазол-2- ил)амино)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоксамид	2,2*	14-20	<5
47		<i>N</i> -(1,3-дигидрокси-2- (гидроксиметил)про пан-2-ил)-1-метил-2- ((6- (трифторметокси)бе нзо [<i>d</i>]оксазол-2- ил)амино)-1 <i>H</i> -	1,6*	13-16	<2

		бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид			
48		<i>N</i> -(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,0*	13-20	3,9
49		<i>N</i> -(2-(2-(диметиламино)ацетамидо)этил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,8*	14-23	<2
50		1-метил- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	12-18	4,0
51		1-метил- <i>N</i> -(оксетан-3-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-	1,4*	30-57	<2

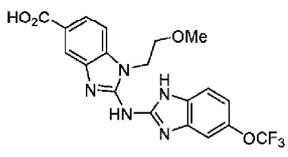
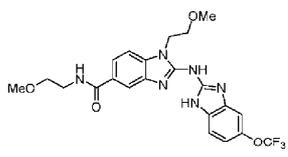
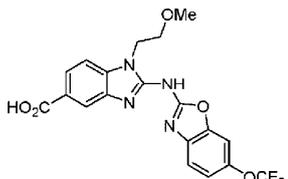
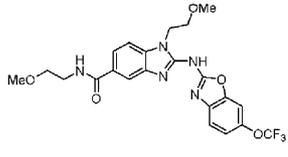
		карбоксамид			
52		<i>N</i> -((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,0	27	<2
53		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,1*	29-38	7,3
54		1-метил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	3,2*	31-37	НО
55		2-((6-(2-метоксиэтоксидокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	4,5	15	НО

56		2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	1,4*	21-38	9,7
57		N-(2-(2-гидроксиэтил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	1,2*	34-40	11,2
58		N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	1,7*	41-60	7,7
59		2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота	3,3	30	НО
60		2-((6-изопропилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	0,7*	42-56	0,9

		метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид			
61		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-2-((6-изопропилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,5	60	1,2
62		2-((6-(дифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	5,1*	15-24	16,2
63		2-((6-(дифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,3*	11-15	0,8
64		2-((6-(дифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,8*	11-18	2,0

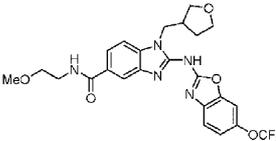
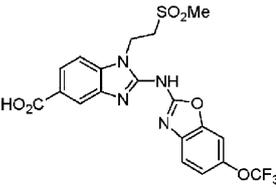
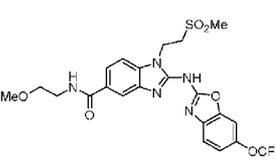
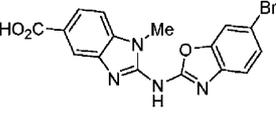
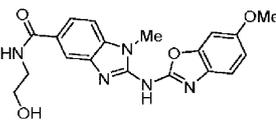
65		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((5-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,2*	15-42	НО
66		2-((5-фторбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	5,4*	19-22	НО
67		2-((5-фторбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,91*	18-56	<5
68		2-((6-фторбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	2,0*	16-21	НО
69		2-((6-фторбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,66*	13-36	<5

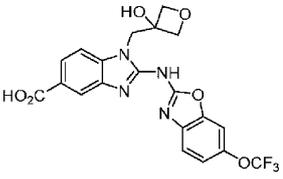
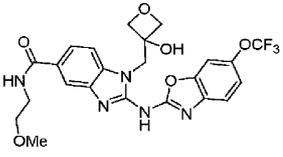
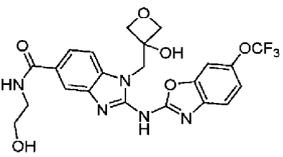
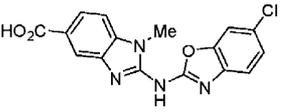
70		6-фтор-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	3,2*	8-11	НО
71		6-фтор- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,73*	8-12	0,3
72		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-6-фтор- <i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,1*	31-72	2,7
73		2-((5-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	2,9*	8-12	НО
74		1-(2-(диметиламино)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-	3,6*	17-28	НО

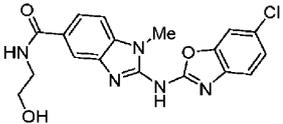
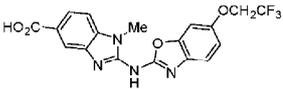
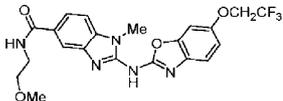
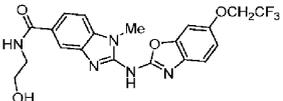
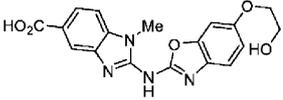
		карбоновая кислота			
75		1-(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	0,37*	15-25	11,6
76		<i>N</i> ,1-бис(2-метоксиэтил)-2-((5-(трифторметокси)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,7*	18-20	НО
77		1-(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	4,1*	27-28	НО
78		<i>N</i> ,1-бис(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,2*	21-23	НО

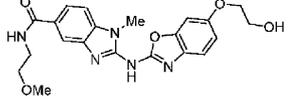
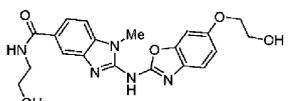
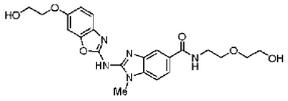
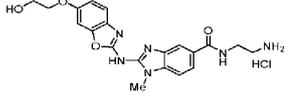
79		1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота	4,0*	27-51	12,4
80		N-(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	1,9*	22-23	НО
81		N-(2-метоксиэтил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	2,3*	19-30	НО
82		2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота	2,4*	29-33	НО
83		2-((5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	1,8*	16-21	НО

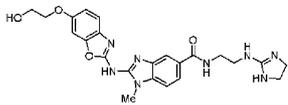
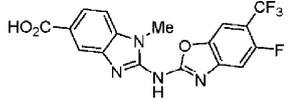
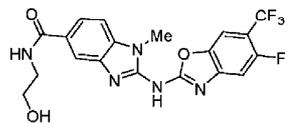
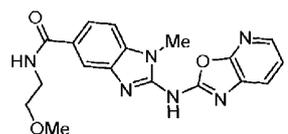
		бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид			
84		1-этил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	5,4	17	НО
85		1-этил- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,3*	13-36	3,3
86		1-этил- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,3*	15-32	7,1
87		1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	6,8	21	НО

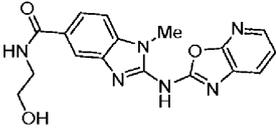
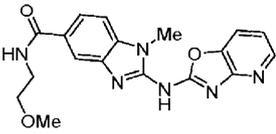
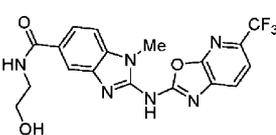
88		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,5*	13-37	3,9
89		1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	НО	10	НО
90		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	4,8	22	НО
91		2-((6-бромбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	2,5*	17-26	2,6
92		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-2-((6-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-	1,4*	12-20	3,5

		метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид			
93		1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	НО	22	НО
94		1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,3	28	0,3
95		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,6	21	НО
96		2-((6-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-	2,8*	39-56	НО

		карбоновая кислота			
97		2-((6-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,4*	33-51	<5
98		1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	4,1*	36-56	НО
99		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,92*	25-31	0,4
100		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,2*	24-35	5,3
101		2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-	НО	21	НО

		карбоновая кислота			
10 2		2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	1,3*	26-40	5,3
10 3		2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	3,1*	37-39	>20
10 4		2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	3,7	23	6,6
10 5		гидрохлорид N-(2-аминоэтил)-2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-	4,1	36	НО

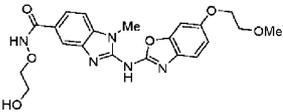
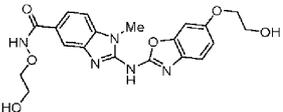
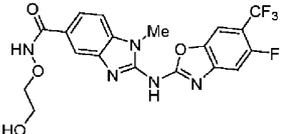
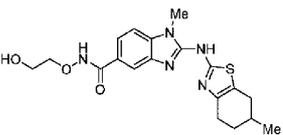
		карбоксамид			
10 6		<i>N</i> -(2-((4,5-дигидро-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)амино)этил)-2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	6	НО
10 7		2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	4,5	45	НО
10 8		2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,5	29	0,3
10 9		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(оксазоло[5,4- <i>b</i>]пиридин-2-иламино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-	6,1	26	7,4

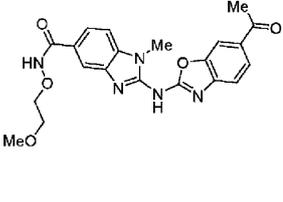
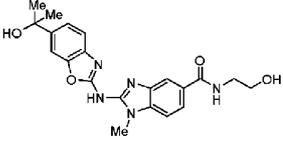
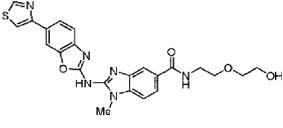
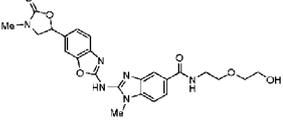
		карбоксамид			
11 0		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((оксазоло[5,4- <i>b</i>]пиридин-2-иламино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	7,6	60	18,9
11 1		1-метил-2-((оксазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-иламино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновая кислота	НО	3	НО
11 2		<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1-метил-2-((оксазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-иламино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	15	НО
11 3		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-1-метил-2-((5-(трифторметил)оксаоло [5,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	НО	20	9,1

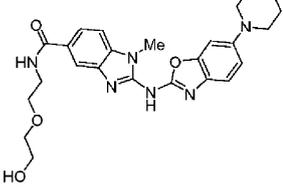
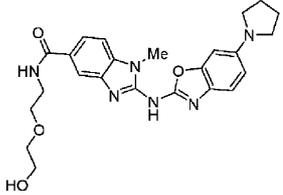
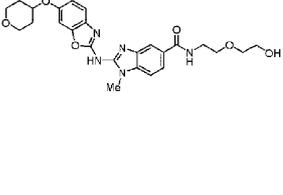
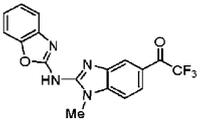
11 4		<i>N</i> -(2-(2- гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2- (тиазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-2- иламино)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоксамид	НО	33	12,2
11 5		2-((6- циклопропилбензо[<i>d</i>]]оксазол-2- ил)амино)-1-метил- 1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоновая кислота	6,2	71	НО
11 6		2-((6- циклопропилбензо[<i>d</i>]]оксазол-2- ил)амино)- <i>N</i> -(2- метоксиэтил)-1- метил-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоксамид	3,0*	32-38	НО
11 7		<i>N</i> -(2-(2- гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((7- (трифторметил) бензо[<i>d</i>]оксазол-2- ил)амино)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоксамид	1,8*	38	1,2
11 8		<i>N</i> -(2-(2- гидроксиэтокси)этил)-2-((1-метил-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-2-	8,0	24	НО

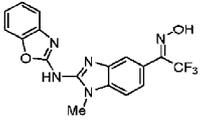
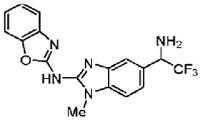
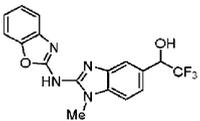
		ил)амино)бензо[<i>d</i>]оксазол-5-карбоксамид			
11 9		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-метоксиэтокси)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,6*	47-65	0,5
12 0		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-гидроксипропокси)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,0	26	6,5
12 1		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-(диметиламино)ацетидамо)этокси)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,4*	22-23	9,0
12 2		<i>N</i> -(2-(диметиламино)эток си)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,4*	51-67	5,1
12 3		2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -(2-(диметиламино)эток си)-1-метил-1 <i>H</i> -	НО	22	10,5

		бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид			
12 4		<i>N</i> -(2-метоксиэтокси)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>] оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,2*	31-52	<2
12 5		<i>N</i> -(2-гидроксиэтокси)-1-метил-2-((6-(трифторметил)бензо[<i>d</i>] оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,3*	32-59	3,5
12 6		<i>N</i> -(2-гидроксиэтокси)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>] оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	0,5*	33-37	2,1
12 7		<i>N</i> -(2-метоксиэтокси)-1-метил-2-((6-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>] оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-	0,5*	27-36	<2

		карбоксамид			
12 8		<i>N</i> -(2-гидроксиэтокси)-2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	1,2*	48-75	4,7
12 9		<i>N</i> -(2-гидроксиэтокси)-2-((6-(2-гидроксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	3,4*	54-58	14,1
13 0		2-((5-фтор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	0,74*	42	<2
13 1		<i>N</i> -(2-гидроксиэтокси)-1-метил-2-((6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]т	1,4*	35-62	6,7

		назол-2-ил)амино)- 1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>] имидазол-5- карбоксамид			
13 2		2-((6-ацетилбензо[<i>d</i>] оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -(2- метоксиэтокси)-1- метил-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоксамид	1,5	39	3,1
13 3		<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)- 2-((6-(2- гидроксипропан-2- ил)бензо[<i>d</i>]оксазол- 2-ил)амино)-1- метил-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоксамид	5,3	17	9,2
13 4		<i>N</i> -(2-(2- гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6- (тиазол-4- ил)бензо[<i>d</i>]оксазол- 2-ил)амино)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>] имидазол-5- карбоксамид	1,4*	42-70	<2
13 5		<i>N</i> -(2-(2- гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(3- метил-2- оксооксазолидин-5- ил)бензо[<i>d</i>]оксазол- 2-ил)амино)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>] имидазол-5-	НА	1	НО

		карбоксамид			
13 6		<i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-морфолинобензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	2,9*	36	10,6
13 7		<i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((1-пирролидин-1-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамид	1,3*	24-70	6,9
13 8		<i>N</i> -(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-2-((6-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)окси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)амино)бензо[<i>d</i>]оксазол-5-карбоксамид	2,0*	20	НО
13 9		1-(2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)-2,2,2-	2,6	21	<2

		трифторэтан-1-он			
14 0		оксим (<i>Z</i>)-1-(2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она	НО	19	НО
14 1		<i>N</i> -(5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-амин	3,6*	22	9,0
14 2		1-(2-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-иламино)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	3,3*	27	НО

* Среднее для 2 или нескольких определений ЕС₅₀.

НО=не определено.

НА=не активно.

Пример 145. Анализ hERG.

Клеточные линии и клеточная культура.

Клеточную линию НЕК 293, стабильно экспрессирующую канал hERG channel (Cat# K1236) покупают у Invitrogen. Клетки культивируют в 85% DMEM, 10% диализированной ФТС, 0,1 мМ NEAA, 25 мМ HEPES, 100 Ед/мл пенициллина-стрептомицина и 5 мкг/мл бластицидина и 400 мкг/мл генетицина.

Клетки разделяют с применением TрупLE™ Express примерно три раза в неделю и поддерживают от ~40 до ~80% конfluence. До анализа, клетки переносят на покровные стекла при 5×10^5 клеток/на 6 см чашки для клеточной культуры и индуцируют доксициклином при 1 мкг/мл в течение 48 ч.

Получение растворов.

1) Внешний раствор (в мМ): 132 NaCl, 4 KCl, 3 CaCl₂, 0,5 MgCl₂, 11,1 глюкозы и 10 HEPES (рН доводят до 7,35 с NaOH).

2) Внутренний раствор (в мМ): 140 KCl, 2 MgCl₂, 10 ЭГТК, 10 HEPES и 5 MgATP (рН доводят до 7,35 с KOH).

3) hERG токи тестируют в присутствии 10 мкМ концентрации соединения с конечной концентрацией ДМСО 0,1%.

Экспериментальная методика.

1) Снимают покровное стекло с чашки с культурой клеток и помещают его на предметный столик микроскопа в термостатированную ванну.

2) Определяют желаемую клетку с применением 10× объектива. Располагают кончик электрода под микроскопом с применением 10× объектива, фокусируя над плоскостью клеток. Как только наконечник оказался в фокусе, продвигают электрод вниз в направлении клеток с применением грубой настройки манипулятора, одновременно перемещая объектив так, чтобы наконечник оставался в фокусе.

3) Находясь непосредственно над клеткой, переключают на 40× объектив и используют точную настройку манипулятора так, чтобы приблизиться к поверхности клетки небольшими шагами.

4) Применяют осторожное отсасывание через боковой порт электрододержателя для образования гигаомного уплотнения.

5) Используют Sfast для удаления емкостного тока, который совпадает со стадией напряжения. Получают конфигурацию всей клетки, применяя повторяющееся, короткое, сильное отсасывание до тех пор, пока мембранная пачка не разорвется.

6) Устанавливают мембранный потенциал на -60 мВ в этот момент, чтобы гарантировать, что каналы hERG не открыты. Скачки емкостного тока затем отменяют с применением Cslow на усилителе.

7) Устанавливают исходный потенциал на -90 мВ в течение 500 мс; записывают ток при 50 кГц и фильтруют при 10 кГц. Ток утечки тестируют при -80 мВ в течение 500 мс.

8) Ток hERG вызывают деполяризацией при +30 мВ в течение 8 с, а затем напряжение возвращают до -50 мВ в течение 5,2 с для удаления инактивации и наблюдения за деактивирующим следовым током. Максимальный размер следового тока используют для определения амплитуды тока hERG.

9) Записывают ток в течение 120 с для оценки стабильности тока. Для введения соединений применяют только стабильные клетки с параметрами регистрации выше пороговых.

10) Сначала к клеткам применяют контроль с носителем, чтобы установить исходный уровень. Как только было обнаружено, что ток hERG стабилизировался в течение 5 мин, применяют тестируемое соединение. Ток hERG в присутствии тестируемого соединения регистрируют в течение приблизительно 5 мин до достижения стабильного состояния, и затем регистрируют 5 прогонок. Для обеспечения хороших показателей культивирования клеток и операций, положительный контроль, дофетилид, с концентрацией 5 доз также используют для тестирования той же партии клеток.

Анализ данных.

Следующие критерии применяют для определения приемлемости данных.

Исходное сопротивление мембраны >1 ГΩ.

Токи утечки < 50% от контрольного пика следовых токов в любое время.

Пиковая следовая амплитуда >250 пА.

Сопротивление мембраны Rm >500 МΩ.

Сопротивление доступа (Ra) <10 МΩ.

Кажущаяся разрядка пикового тока <2,5% на мин.

Данные, отвечающие вышеуказанным критериям, для качества тока hERG далее анализируют на следующих стадиях.

1) Долю ингибирования тока hERG рассчитывают с применением следующего уравнения.

Примечание: программу PatchMaster или Clampfit применяют для экстрагирования пикового тока из исходных данных.

$$\text{Ингибирование пикового тока} = \frac{1 - \text{пиковый следовой ток}_{\text{соединения}}}{\text{Пиковый следовой ток}_{\text{носителя}}} \times 100$$

2) Дозозависимую кривую тестируемых соединений строят с долей ингибирования тока hERG против концентрации тестируемых соединений с применением Graphpad Prism 6,0 и подгоняют к сигмоидальной дозозависимой кривой с переменным наклоном.

Данные hERG для выбранных соединений в ручном анализе фиксации потенциала представлены в табл. 2 ниже. А именно, значения hERG измеряют только для соединений, которые показывают растворимость >5 мкМ. Точность измерения активности hERG не была возможной для соединений с растворимостью ниже 5 мкМ.

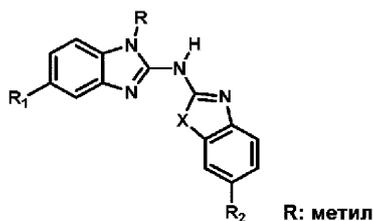


Таблица 2

ID#	X	R ₁	R ₂	Ингибирование hERG @ 10 мкМ
Сравнитель 1	S	-CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	-OCF ₃	66%
Сравнитель 2	S	-CONHCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ N(Me) ₂	-OCF ₃	93%
Соединение А	S	-CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	-H	20%

Пр. 7 ¹	S	-CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	-CH ₃	6%
Пр. 34	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	-CF ₃	61%
Пр. 122	O	-CONHOCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	-CF ₃	87%
Пр. 31	O	-COOH	-CF ₃	0%
Пр. 137	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	-N-пирролидин	18%
Пр. 16	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	H	35%
Пр. 17	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	16%
Пр. 18	O	-CONHCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	12%
Пр. 19	O	-CONHCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ N(Me) ₂	H	29%
Пр. 23	O	-CONHCH ₂ CH(OH)CH ₃	H	24%
Пр. 25	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH(OH)CH ₃	H	8%
Пр. 26	O	-CONHCH ₂ C(OH)(-CH ₂ OCH ₂ -)	H	18%
Пр. 20	O	-CONHCH ₂ CH ₂ -N-morpholine	H	59%
Пр. 123	O	-CONHOCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	54%
Пр. 28	O	-CONHCH ₂ CH ₂ -N-пирролидине	H	64%
Пр. 121	O	-CONHOCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ N(Me) ₂	H	66%
Пр. 69	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OMe	F	38%
Пр. 56	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OMe	-OCH ₂ CH ₂ OMe	35%
Пр. 57	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₂ OMe	15%
Пр. 58	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₂ OMe	11%
Пр. 128	O	-CONHOCH ₂ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₂ OMe	18%
Пр. 62	O	-COOH	-OCHF ₂	13%
Пр. 44	O	-COOH	-OCF ₃	15%
Пр. 86 ²	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-OCF ₃	64%
Пр. 53	O	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-OCF ₃	70%
Пр. 13	NH	-COOH	-OCF ₃	34%
Пр. 75 ³	NH	-COOH	-OCF ₃	9%
Пр. 73	NH	-COOH	-F	5%
Пр. 14	NH	-CONHCH ₂ CH ₂ OMe	-OCF ₃	87%

¹ Пример 7 является соединением тетрагидробензо[d]тиазола вместо соединения бензотиазола.

² R является этилом.

³ R является CH₂CH₂OMe.

Пример 146. Анализ на микромасштабный термофорез (MST)/анализ связывания Wash 1.

Краткое описание экспрессии/продуцирования белка.

WASH1 человека (ID конструкции: 10xHIS-GP-WASH1(aa179-736)-Thrombin-FLAG) экспрессируют в клетках насекомых Sf9. Очистку белков проводят с помощью аффинной хроматографии с последующей эксклюзионной хроматографией. Качество полученного белка оценивают с помощью анализа SDS-PAGE.

Принцип анализа.

Технология MST основана на измерении движения белка по температурному градиенту. Таким образом, флуоресцентно меченый белок загружают в капилляры, где инфракрасный лазер нагревает небольшой объем. До и во время нагревания измеряют интенсивность флуоресценции в месте облучения и количественно оценивают потерю флуоресценции в фокусе ИК лазера.

Два основных фактора способствуют изменению сигнала флуоресценции. Прежде всего, так называемый эффект TRIC (изменение интенсивности, связанное с температурой) вызван температурной зависимостью квантового выхода флуорофора. Здесь степень температурной зависимости зависит от химической среды, которая может быть изменена связыванием лиганда (например, соединения, пептида) с мишенью. Кроме того, значение K_d между лигандом и мишенью может зависеть от температуры. Во-вторых, термофорез, который определяется как движение флуоресцентных молекул по температурному градиенту, является основным фактором изменения флуоресценции. При этом движение белка по градиенту зависит от гидродинамического радиуса, заряда и гидратной оболочки. Эти свойства могут изме-

ниться при ассоциации меченого белка с другим видом, например, соединением. Таким образом, MST определяет различия в движении белка с увеличением концентрации лиганда: исходя из этого, можно определить долю связанного с лигандом белка и значение Kd.

Протокол анализа MST.

Для определения Kd соединений, связывающих VACH1, применяют следующий протокол: 10xHIS-GP-VACH1(aa179-736)-Thrombin-FLAG (экспрессированный и очищенный в Proteros) флуоресцентно метят через его лизиновые остатки (краситель NHS-NT.647 2 поколения).

Эксперименты проводят с использованием экспериментальной установки Monolith NT.115 Pico, NanoTemper Technologies, с установленной средней мощностью MST и мощностью возбуждения 2% при температуре реакции 25°C.

10 нМ флуоресцентно меченого VACH1 наносят на реакционный буфер, содержащий 50 мМ HEPES pH 8,0, 100 мМ NaCl, 5% глицерин, 0,05% Tween20 и 1 мМ DTT в реакционном объеме 8 мкл с помощью Monolith NT.115 Premium Capillaries. Соединения применяют в максимальной концентрации 103 мкМ с 15 последующими разведениями фактора 2.

Данные Kd для выбранных соединений в анализе MST представлены в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Номер примера	Kd (мкМ)	ошибка Kd (мкМ)
17	0,25	0,051
33	0,26	0,051
56	0,25	0,15
112	0,56	0,13
124	0,20	0,089

Из данных, представленных в табл. 3 выше, может быть сделано предположение, что соединения по настоящему изобретению также связываются с Vach1.

Пример 147. Индукторы HMOX1 по изобретению сильно увеличивают экспрессию HMOX1 in vitro. Выделение РНК и количественная оценка экспрессии генов.

Было показано, что индукция экспрессии HMOX1 снижает вазоокклюзионные кризы (VOC), в частности, гем-индуцированную вазоокклюзию у мышей с серповидноклеточной болезнью (SCD) (Belcher J.D. et al., Antioxid Redox Signal, 2017, 26:748-762; Krishnamoorthy S. et al., JCI Insight, 2017, 2:e96409). Клетки HerG2 высевают при плотности 250 тыс./лунку в 12-луночные планшеты для культивирования тканей, покрытые коллагеном (коллаген I, из сухожилий крысиного хвоста (тонкое покрытие планшета); ENZO Life Sciences) в течение приблизительно 24 ч. Посеянные клетки затем обрабатывают титрованием дозы соединения из примера 17 или диметилфумаратом (ДМФ) (активатор Nrf2; Fisher Scientific) через смену среды, с биологическими трехкратными повторами для каждой обработки. Примерно через 24 ч обработки клетки визуально проверяют, чтобы подтвердить отсутствие токсичности, возникшей при обработке соединением. Обработанные клетки промывают ФБР, отсасывают, оборачивают в парапленку и замораживают при -80°C перед выделением РНК. РНК выделяют с применением набора для выделения Machery-Nagel (NucleoSpin® RNA: каталог 740955.250) и затем количественно определяют с применением ThermoFisher Nanodrop.

РНК разводят для анализа экспрессии генов Nanostring. Разведение РНК на входе 200 нг РНК проводят на приборе Nanostring, который работает с системой профилирования nCounter® SPRINT и программой nSolver4.0, картриджем nCounter® SPRINT, набором реагентов nCounter® SPRINT и буфером гибридизации nCounter® SPRINT. Анализ проводят вручную с использованием необработанных данных, полученных из программы nSolver4.0. CLTC, POLR2A, RPL27 и TBP используют в качестве эталонных генов для нормализации. Данные представлены графически в виде кратного изменения по сравнению с обработкой ДМСО.

Относительные уровни мРНК гена HMOX1 в клетках HerG2, обработанных соединением примера 17 или ДМФ измеряют способами, описанными выше. Необходимо отметить, что для сравнительного анализа экспрессии генов между соединением примера 17 и ДМФ клетки HerG2 обрабатывают тестируемым соединением в течение 24 ч (результаты показаны на фиг. 1).

Было обнаружено, что индуцированная соединением из примера 17 экспрессия HMOX1 намного сильнее, чем для другого активатора Nrf2 ДМФ (фиг. 1A). Например, 30 мкМ соединения из примера 17 индуцирует экспрессию HMOX1 в 4 раза выше, чем 250 мкМ ДМФ.

Относительные уровни мРНК также сравнивают для нескольких других Vach1-чувствительных генов в клетках HerG2, обработанных соединением примера 17, против активатора Nrf2 ДМФ. Кроме того, соединение примера 17 и ДМФ индуцирует экспрессию FTH1 со сравнимым кратным увеличением (фиг. 1B).

Примеры 148. Индукторы НМОХ по изобретению уменьшают вазоокклюзию у мышей SCD и повышают фетальный гемоглобин (HbF) у мышей SCD.

Схема дозирования индукторов НМОХ мышам HbSS Townes с серповидными клетками.

Мышам HbSS Townes с серповидными клетками через пероральный желудочный зонд один раз в сутки вводят носитель или соединение примера 17, перечисленное ниже, в течение 8 дней. Чтобы свести к минимуму экспериментальную несогласованность, свежий состав готовят каждый день и встряхивают перед тем, как набирать тестируемое изделие в шприц для каждого дозирования, и дозирование выполняет один и тот же человек в течение дня. Дозу последнего дня вводят через желудочный зонд за 4 ч до инфузии гемина, описанной ниже.

1. Наполнитель (0,5% масс/об. Tween 80 в 0,45% мас./об. метилцеллюлозы).
2. Соединение из примера 17 (дозировка 10 мг/кг ПО).
3. Соединение из примера 17 (дозировка 25 мг/кг ПО).
4. Соединение из примера 17 (дозировка 50 мг/кг ПО).

Измерение вазоокклюзии (стаз).

Самцов и самок мышей с серповидными клетками в возрасте примерно 12 недель взвешивают перед операцией. Животных анестезируют смесью кетамина (106 мг/кг) и ксилазина (7,2 мг/кг) и хирургическим путем имплантируют камеры спинной кожной складки (DSFC). В тот же день анестезированных мышей помещают на специальный предметный столик для интравитальной микроскопии, и 20-22 текущих подкожных венул в окне DSFC отбирают и картируют. После отбора венул и картирования, хлорид гемина (2,677 мМ; Frontier Scientific), растворенный в стерильном солевом растворе, содержащем карбонат натрия (11,36 мМ; Sigma-Aldrich) и D-сорбит (9,59 мМ; Sigma-Aldrich), фильтруют (0,22 мкм), разводят 1:10 в стерильном солевом растворе (267,7 мкМ гемина, конечная концентрация) и вливают в хвостовые вены мышей (0,012 мл/г, 3,2 мкмоль гема/кг массы тела). Все отобранные венулы подвергают повторному исследованию через 1 ч после инфузии гемина и подсчитывают количество статических (без потока) венул и выражают их как долю стаза. Через 4 ч после инфузии гемина, мышей умерщвляют в атмосфере CO₂, и печени, селезенки и почки вынимают, мгновенно замораживают и хранят при -85°C.

Измерение F-клеток.

Гепаринизированную цельную кровь собирают через 4 ч после инфузии гемина из нижней поллой вены мышей HbSS Townes, которым введен носитель или соединение из примера 17. F-клетки окрашивают в мазках цельной крови по методу Клейхауэра-Бетке с использованием набора для окрашивания фетальных клеток (Simmler) в соответствии с инструкциями производителя. F-клетки и общее количество эритроцитов подсчитывают в 4 отдельных микроскопических полях при 100× увеличении для каждой мыши. F-клетки выражают как долю от общего числа эритроцитов (т.е. красных клеток крови). В качестве положительного контроля используют пуповинную кровь плода человека.

Вазоокклюзия является отличительным признаком SCD. Для оценки того, могут ли описанные соединения эффективно снижать вазоокклюзию, индуцированную гемом вазоокклюзию (стаз) измеряют в подкожных венулах мышей HbSS-Townes с серповидными клетками с имплантированными камерами спинной кожной складки (DSFC) в соответствии со способами, описанными выше. Как показано на фиг. 2, микрососудистый стаз был значительно снижен у мышей HbSS-Townes, которым введено соединение из примера 17, по сравнению с мышами, которым введен носитель через 1 ч после инфузии гема. Кроме того, соединение из примера 17 дозозависимо ингибирует стаз микрососудов (фиг. 2). Для соединения из примера 17, стаз снижается до ~17% при дозировке 10 мг/кг, до ~12% при дозировке 25 мг/кг и до ~5% при дозировке 50 мг/кг.

При достаточно высоких концентрациях, HbF может ингибировать полимеризацию гемоглобина S (HbS) и последующий гемолиз и вазоокклюзию (Krishnamoorthy S. et al., JCI Insight, 2017, 2:e96409). Для оценки того, могут ли индукторы НМОХ по настоящему изобретению эффективно увеличивать HbF, F-клетки (т.е. HbF-содержащие эритроциты) измеряют как долю от общего количества эритроцитов в соответствии с описанными выше способами. Как показано на фиг. 3, доля F-клеток значительно увеличивается у мышей HbSS-Townes, которым введено соединение из примера 17, по сравнению с мышами, которым введен носитель. В частности, доля F-клеток увеличивается до ~55-70% при всех тестируемых дозах соединения из примера 17, более чем вдвое, чем у мышей, которым введен носитель. Увеличение доли F-клеток, по-видимому, не является дозозависимым.

Результаты, показанные выше, демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению являются индукторами НМОХ и связывающими агентами/ингибиторами Vach 1 и могут использоваться для лечения SCD, по крайней мере, путем связывания Vach 1, увеличения активности НМОХ1, увеличения HbF и уменьшения вазоокклюзии.

Пример 149. Уровни глутатиона (GSH) в первичных эндотелиальных клетках человека.

Первичные эндотелиальные клетки легочной артерии человека (HPAEC) (Lonza #CC-2530), культивируемые в среде для роста эндотелиальных клеток-2 (среда EGM2, Lonza #CC-3162), высевают в белый 96-луночный планшет (Corning® #3610) при 12,5 тыс. клеток на лунку и помещают при 37°C в 5% CO₂. Через 18-24 ч после посева клетки обрабатывают соединением из примера 17 путем смены среды.

Через 24 ч после обработки соединением клетки обрабатывают с использованием свежеприготовленного исходного гемина (Sigma-Aldrich #51280 в 0,1 N NaOH) отдельно или с соединением из примера 17. Через 30 мин геминового стресса клетки визуально проверяют на токсичность, при этом токсичность не отмечают. Среду отсасывают и проводят анализ GSH-Glo™ на глутатион (Promega #V6911) в соответствии с протоколом производителя. Во время считывания используют мембрану планшета с белым дном (PerkinElmer #6005199). Анализ проводят с применением Softmax Pro.

Результаты показаны на фиг. 4. Хотя гемин индуцирует окислительный стресс в первичных эндотелиальных клетках легочной артерии человека, тем самым снижая уровни GSH, предварительная инкубация с индуктором НМОХ/ингибитором Vach 1 (например, соединением из примера 17) защищает эти клетки от окислительного стресса, опосредованного геминном.

Пример 150. Экспрессия гена в первичных эндотелиальных клетках человека.

Воспалительные состояния в эндотелиальных клетках увеличивают экспрессию молекул адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин, посредством передачи сигналов NF- κ B. Эндотелиальные клетки НМОХ1 +/- демонстрируют повышенную экспрессию VCAM-1 в ответ на стимуляцию TNF по сравнению с эндотелиальными клетками НМОХ +/+. См. Seldon et al., J. Immunol., December 1, 2007, 179 (11) 7840-7851.

Первичные эндотелиальные клетки легочной артерии человека (HPAEC) (Lonza #CC-2530) высевают в 12-луночные планшеты (TrueLine #TR5001) по 200 тыс. клеток на лунку и помещают при 37°C в 5% CO₂. Через 18-24 ч после посева клетки обрабатывают соединением из примера 17 путем смены среды. Через 24 ч после обработки соединением клетки обрабатывают только 10 нг/мл TNF α (Invitrogen #PHC3015 в H₂O) или соединением из примера 17. Через 4 ч обработки клетки визуально проверяют на токсичность, при этом токсичность не отмечена. Среду отсасывают, клетки один раз промывают 1x ФБР (Corning # 21-040-CV), отсасывают досуха, оборачивают в парапленку и помещают при -80°C до выделения РНК. РНК выделяют с применением наборов NucleoSpin® (MACHEREY-NAGEL #740955.250, USA) в соответствии с протоколом набора. РНК используют для создания кДНК с применением набора High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (ThermoFisher #4368814, USA) в 20 мкл реакциях. После завершения обратной транскрипции кДНК разводят водой 1:10. 20 нг кДНК смешивают с водой, iQ™ SYBR® Green Supermix (BioRad #170-8886) и 300 нМ праймером (IDT #NM_001078) для общей 10 мкл реакции и загружают в 384-луночные белые планшеты для кПЦР и затем анализируют с применением BioRad CFX384. Исходные данные экспортируют из программного обеспечения (Biorad CFX Manager, USA) и импортируют в электронную таблицу (Microsoft Excel, USA). Для расчета кратности изменения, Δ Ct для каждого образца рассчитывают как Ct (представляющего интерес гена) - Ct (среднего для эталонных генов). $\Delta\Delta$ Ct затем вычисляют как Δ Ct (экспериментального образца) - средняя Δ Ct (контрольной группы). Кратность изменения рассчитывают как $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Результаты показаны на фиг. 5. В частности, первичные эндотелиальные клетки человека активированы с помощью стимуляции TNF- α . Например, TNF- α индуцирует экспрессию молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM) в первичных эндотелиальных клетках легочной артерии человека. Также, предварительная обработка индуктором НМОХ/ингибитором Vach 1 (например, соединением из примера 17) снижает эту TNF- α -опосредованную активацию эндотелиальных клеток, о чем свидетельствует снижение экспрессии молекулы адгезии VCAM-1.

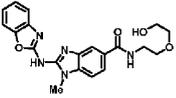
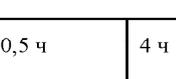
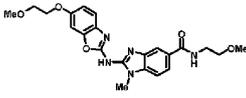
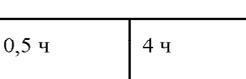
Пример 151. Исследование ФК.

Самцам мышей C57BL/6 в возрасте 9-10 недель перорально вводят 50 мг/кг тестируемого соединения, составленного с 5% мас./об. tween 80 и 0,5% метилцеллюлозы. Через 0,5 и 4 ч после дозирования собирают цельную кровь, животных умерщвляют и собирают ткани головного мозга. Образцы крови немедленно помещают на лед и центрифугируют в течение 60 мин при 4°C в течение 3 мин при 14000 об/мин для получения плазмы. Плазму переносят пипеткой в предварительно меченые пробирки Эппендорфа и хранят при -80°C до анализа.

Образцы ткани головного мозга собирают и промывают свежим ледяным 0,9% раствором NaCl, быстро сушат и затем замораживают на сухом льду/жидком азоте и хранят при -70±10°C до анализа. Гомогенизацию проводят с применением фосфатно-солевого буфера и используют для анализа. Биоанализ проводят с применением ЖХ-МС/МС (API 4000).

Результаты испытаний представлены в табл. 4 ниже. Соединение из примера 5б показало хорошее проникновение в мозг.

Таблица 4

Матрица	Пример 17		Пример 56		Сравнитель 1**	
						
	0,5 ч	4 ч	0,5 ч	4 ч	1 ч	4 ч
Плазма (нг/мл)	4235 ± 771	72 ± 38	4239 ± 428	281 ± 318	2073 ± 137	288 ± 124
Мозг (нг/г)	188 ± 83	Н/Д*	4227 ± 600	122 ± 153	Н/Д	Н/Д

* Не доступно.

** Соединение из примера 17 и соединение из примера 56 измеряют в одном и том же исследовании. Сравнитель 1 измеряют в предыдущем исследовании.

Пример 152. Исследование ФД.

Самцам мышей C57BL/6 в возрасте 9-10 недель перорально вводят 50 мг/кг носителя или соединения, составленного с 5% мас./об. tween 80 и 0,5% метилцеллюлозы.

В указанные моменты времени (3 и 6 или 4 и 8 ч после введения дозы, как показано в результатах ниже) собирают цельную кровь, животных умерщвляют и собирают печень. Образцы крови переносят во флаконы, содержащие 4 мкл 10% мас./об. ЭДТК, центрифугируют при 6000 об/мин в течение 8 при температуре ниже 10°C для получения плазмы. Образцы замораживают и позже обрабатывают для определения уровня белка НМОХ1, как указано ниже.

Уровни белка НМОХ 1: печень мышцы.

Приготовление буфера для гомогенизации/лизиса.

Буфер для гомогенизации готовят в соответствии с табл. А.

Таблица А

Приготовление буфера для гомогенизации

	Исходный	Конечный	Объем
Нерес (Ameresco #J848-100 мл)	1 М	25 мМ	2,5 мл
NaCl (BostonBioProducts #A28Q12R)	5 М	300 мМ	6 мл
MgCl ₂ (Sigma #7786-30-3)	1 М	1,5 мМ	150 мкл
ЭДТК (Ameresco #E177-500 мл)	0,5 М	20 мкМ	4 мкл
Triton X-100 (Sigma #T8787-250 мл)	100%	0,10%	100 мкл
MiliQ H ₂ O			91,246 мкл
Конечный объем			100 мл

Непосредственно перед использованием добавляют DTT (ThermoScientific #R0861) до конечной концентрации 5 мМ и 100X Halt Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (ThermoScientific #78440) до конечной концентрации 1X.

Получение образцов печени мыши.

Образцы печени измельчают в ступке с пестиком в условиях замораживания. Измельченную ткань переносят в предварительно охлажденные пробирки Bead Ruptor OMNI (OMNI International, Cat#19-628). 1 мл буфера для гомогенизации (+DTT и HALT) добавляют к измельченной ткани, и пробирки помещают на лед. Образцы загружают и пропускают через Bead Ruptor со скоростью 5,64 м/с в течение двух 20-секундных циклов с 10 сек перерывом между циклами, и образцы немедленно возвращают на лед. Весь материал переносят в новую охлажденную 2 мл пробирку Эппендорфа. Образцы центрифугируют в течение 5 мин при 2000 об/мин при 4°C. Супернатант переносят в свежую охлажденную 1,7 мл пробирку Эппендорфа. Образцы центрифугируют в течение 5 мин при 2000 об/мин при 4°C. Супернатант, состоящий из цитозоля и микросом, переносят в свежую охлажденную пробирку эппендорфа объемом 1,7 мл. Образцы хранят при -80°C. Количественный анализ образцов микросом производят с помощью анализа Pierce 660 (ThermoFisher Cat #22660) с предварительно разведенными стандартами АБС (ThermoFisher Cat # 23208) в диапазоне 125-2000 мкг/мл. Каждый образец разбавляют до 10 нг/мкл для ввода ELISA 0,5 мкг в 50 мкл.

Приготовление реагентов для анализа.

Все реагенты для анализа были представлены в наборе Heme Oxygenase 1 (HO1).

Mouse SimpleStep ELISA (Abcam #ab204524). Перед использованием все реагенты уравнивают до комнатной температуры. Промывочный буфер 1× Wash Buffer PT получают разведением 1× Wash

Buffer PT 1:10 деионизированной водой. Коктейль антител готовят путем разведения 10× Capture Antibody и 10X Detector Antibody до 1× в Antibody Diluent 5BI. Стандарт белка гемоксигеназы 1 мыши восстанавливают с применением 500 мкл буфера для гомогенизации (табл. А), смешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 10 мин до разведения. Стандартную кривую из восьми точек строят путем разведения исходного стандарта 1:2 для стандартной кривой в диапазоне от 10000 до 156,3 пг/мл.

Heme Oxygenase 1 (HO1) Mouse SimpleStep ELISA.

50 мкл всех образцов и стандартов добавляют в соответствующие лунки в двух экземплярах. 50 мкл коктейля 1× Antibody Cocktail добавляют в каждую лунку. Планшет герметично закрывают и инкубируют при комнатной температуре на шейкере для планшетов при 400 об/мин. Через 1 ч инкубации коктейль антител отсасывают и лунки трижды промывают 350 мкл промывочным буфером 1X Wash Buffer PT, полностью отсасывая между каждой стадией. После того как последнюю промывку отсасывают досуха, в каждую лунку добавляют 100 мкл субстрата ТМВ и планшет инкубируют в темноте при комнатной температуре в течение 10 мин на шейкере для планшетов при 400 об/мин. После 10-минутной инкубации, 100 мкл стоп-реагента добавляют в каждую лунку. Планшет встряхивают со скоростью 400 об/мин в течение 1 мин для перемешивания. Softmax Pro 7.0.3 используют для считывания OD при 450 нм, а также для анализа.

Уровни белка гемоксигеназы 1 в плазме мышей.

Приготовление реагентов для анализа.

Все реагенты для анализа предоставлены в наборе Heme Oxygenase 1 (HO1) Mouse SimpleStep ELISA (Abcam #ab204524). Промывочный буфер 1X Wash Buffer PT получают разведением 1X Wash Buffer PT 1:10 деионизированной водой. Коктейль антител готовят разведением 10× Capture Antibody и 10× Detector Antibody до 1X в Antibody Diluent 5BI. Стандарт белка гемоксигеназы 1 мыши восстанавливают с применением 500 мкл разбавителя для образца Sample Diluent NS, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 10 мин до разведения. Стандартную кривую из восьми точек строят путем разведения исходного стандарта 1:2 для стандартной кривой в диапазоне от 5000 до 78,1 пг/мл.

Приготовление образца плазмы.

Перед ELISA, замороженную плазму размораживают на льду. Образцы плазмы разбавляют 1:10 в разбавителе для образца Sample Diluent NS до конечной концентрации в плазме 10%.

Heme Oxygenase 1 (HO1) Mouse SimpleStep ELISA.

50 мкл всех образцов и стандартов добавляют в соответствующие лунки в двух экземплярах. 50 мкл коктейля 1× Antibody Cocktail добавляют в каждую лунку. Планшет герметично закрывают и инкубируют при комнатной температуре на шейкере для планшетов при 400 об/мин. Через 1 ч инкубации коктейль антител отсасывают и лунки трижды промывают 350 мкл промывочным буфером 1× Wash Buffer PT, полностью отсасывая между каждой стадией. После того как последнюю промывку отсасывают досуха, в каждую лунку добавляют 100 мкл субстрата ТМВ и планшет инкубируют в темноте при комнатной температуре в течение 10 мин на шейкере для планшетов при 400 об/мин. После 10-минутной инкубации, 100 мкл стоп-реагента добавляют в каждую лунку. Планшет встряхивают со скоростью 400 об/мин в течение 1 мин для перемешивания. Softmax Pro 7.0.3 используют для считывания OD при 450 нм, а также для анализа.

Типовые соединения настоящего описания тестируют, и результаты тестирования представлены в табл. 5. Уровни белка в плазме и печени, оцененные с помощью анализа ELISA HMOX1 мыши (набор) и сравнивают с согласованными по времени контрольными мышами с носителем для получения кратности индукции. Карбоновые кислоты показывают умеренное увеличение белка HMOX1, хотя концентрации были значительно выше EC₅₀ (30-100×).

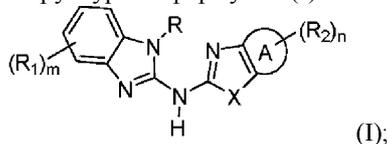
Таблица 5

		НМОХ1 ЕС ₅₀ ч (мкМ)	Белок плазмы (3 ч, 6 ч)	Концентра ция в печени, мкМ (3 ч, 6 ч)	Белок в печени (3 ч, 6 ч)
Сравнитель 1 50 мг/кг Анализ 667		0,9	1,1x	12,2	1,6x
			1,3x	1,3	3,2x
Пр. 13 50 мг/кг Анализ 667	Карбонов ая кислота	1,9	1,1x	63	1,8x
			0,8x	5,4	1,2x
Пр. 44 50 мг/кг Анализ 667	Карбонов ая кислота	2,0	1,0	217	1,6x
			1,1x	162	2,1x
Пр. 17 50 мг/кг Анализ 702*		1,4	1,7x*	11	3,3x*
			1,1x*	4,9	3,1x*

* Моменты времени составляют 4 и 8 ч вместо 3 и 6 ч.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо А является 5-7-членным моноциклическим циклоалкилом, 5-7-членным моноциклическим гетероциклом, 5-6-членным гетероарилом или фенилом;

X является -O-;

R представляет собой

(1) -(C₁-C₂)-алкил, необязательно замещенный -(C₁-C₂)-алкокси, -NR^aR^a или -SO₂R^a, или

(2) -(CH₂)_i4-6-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним -OH или -(C₁-C₄)-алкил;

каждый R₁ независимо является галогеном, -(CH₂)_kCOOH, -(CH₂)_kCO(C₁-C₄)-алкилом, необязательно замещенным галогеном, -(CH₂)_pC(=O)NR^aR₃, -C(=NOH)CF₃, -CH(CF₃)OH или -CH(CF₃)NR^aR₃;

каждый R₂ независимо является галогеном, CN, -(C₁-C₄)-алкилом, необязательно замещенным галогеном, -(C₁-C₄)-алкокси, необязательно замещенным галогеном, гидрокси, метокси или этокси; -C(=O)(C₁-C₄)-алкилом, 3-4-членным моноциклическим циклоалкилом, -O(CH₂)₄6-членным моноциклическим гетероциклом, 4-6-членным моноциклическим гетероциклом или 5-6-членным гетероарилом;

каждый R₃ независимо является H, (C₁-C₄)-алкилом, (C₁-C₄)-алкокси, -(CH₂)_{p1}4-6-членным моноциклическим гетероциклом, 5-членным гетероарилом, -(CH₂)_{p1}NH-5 членным моноциклическим гетероциклом, -O(CH₂)_{p2}NR^aC(=O)(C₁-C₄)-алкилом, (CH₂)_{p2}O(CH₂)_{p2}O(C=O)(C₁-C₄)-алкилом или (CH₂)_{p2}NHC(=O)(C₁-C₄)-алкилом, где алкил или алкокси, представленные R₃ или в группе, представленной R₃, необязательно замещены одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из -OH, -(C₁-C₄)-алкила, -(C₁-C₄)-галогеналкила, -(C₁-C₄)-алкокси, -(C₁-C₄)-гидроксиалкила, -S(O)₂(C₁-C₄)-алкила, -(C₁-C₄)-гидроксиалкокси и -NR^aR^a;

каждый R^a независимо является -H или -(C₁-C₄)-алкилом;

i равно 0 или 1;

k равно 0;

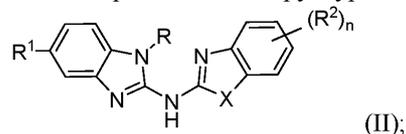
p равно 0, 1 или 2;

- m равно 0, 1 или 2;
 p равно 0;
 p₁ равно 0, 1, 2 или 3; и
 p₂ равно 2 или 3;

(1) гетероцикл относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S;

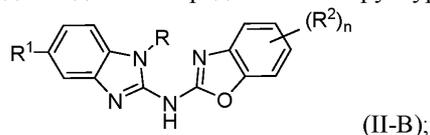
(2) гетероарил относится к ароматической кольцевой группе, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S.

2. Соединение по п.1, где соединение представлено структурной формулой (II)



где n равно 0, 1 или 2,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, где соединение представлено структурной формулой (II-B)



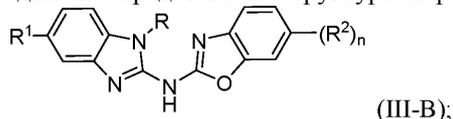
где n равно 0, 1 или 2,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R является -(C₁-C₄)-алкилом, необязательно замещенным метокси или -SO₂CH₃, -(CH₂)-тетрагидрофуранилом, -(CH₂)-оксетанилом, необязательно замещенным гидроксигруппой, пирролидинилом, пиперидинилом или тетрагидропиранилом, где пирролидинил или пиперидинил необязательно замещен -(C₁-C₄)-алкилом.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁ является -COOH, -C(=O)CF₃, -CH(CF₃)(NH₂), -C(=NOH)CF₃ или -C(=O)NHR₃.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или R₂ является галогеном, CN, -(C₁-C₄)-алкилом, необязательно замещенным галогеном, -(C₁-C₄)-алкокси, необязательно замещенным галогеном, гидроксигруппой, метокси или этокси, -C(=O)(C₁-C₄)-алкилом, циклопропилом, O-тетрагидропиранилом, N-пирролидинилом или тиазолилом.

7. Соединение по п.3, где соединение представлено структурной формулой (III-B)



n равно 0 или 1,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁ является -COOH или -C(=O)NHR₃;

R₃ является -(C₁-C₄)-алкилом, гидроксигруппой(C₁-C₄)-алкилом-, метокси(C₁-C₄)-алкилом-, амино(C₁-C₄)-алкилом-, (C₁-C₄)-гидроксиалкокси(C₁-C₄)-алкилом- или (CH₂)_{p2}NHC(=O)(диметиламино(C₁-C₄)-алкилом).

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или R₂ является галогеном, -(C₁-C₄)-галогеналкилом, -(C₁-C₄)-галогеналкокси, -(C₁-C₄)-алкокси, необязательно замещенным метокси, или -N-пирролидинилом.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или R₂ является F, CF₃, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂OCH₃ или -N-пирролидинилом.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0, R₁ является -C(=O)NH(C₁-C₄)-алкилом, необязательно замещенным -OH, NH₂, оксетанилом, или -(C₁-C₄)-гидроксиалкокси, или C(=O)NH(CH₂)_{p2}NHC(=O)(диметиламино(C₁-C₄)-алкилом); или R₂ является F, R₁ является -C(=O)NH(метокси(C₁-C₄)-алкилом); или R₂ является -N-пирролидинилом, R₁ является -C(=O)NH((C₁-C₄)-гидроксиалкокси(C₁-C₄)-алкилом), R₂ является CF₃, OCHF₂ или OCF₃, R₁ является -COOH; или R₂ является OCH₂CH₂OCH₃, R₁ является -C(=O)NH((C₁-C₄)-гидроксиалкокси(C₁-C₄)-алкилом), -C(=O)NH(гидроксигруппой(C₁-C₄)-алкилом), -C(=O)NH(метокси(C₁-C₄)-алкилом) или -C(=O)NH(гидроксигруппой(C₁-C₄)-алкокси).

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁ является -C(=O)NH(C₁-C₄)-алкилом, необязательно замещенным -OH, NH₂, -(C₁-C₄)-алкокси или -(C₁-C₄)-гидроксиалкокси, и n равно 0 или R₂ является OCH₂CH₂OCH₃.

13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

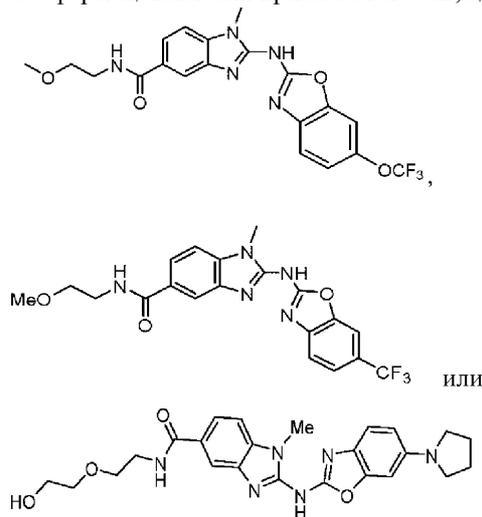
14. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 является $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ -алкилом, замещенным $-(C_1-C_4)$ -гидроксиалкокси.

15. Соединение по п.14, где соединением является 2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 является $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ -алкилом, замещенным $-(C_1-C_4)$ -алкокси, и R_2 является $OCH_2CH_2OCH_3$.

17. Соединение, где соединением является 2-((6-(2-метоксиэтокси)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединением является



19. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с окислительным стрессом, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ увеличения активности или количества гемоксигеназы 1 (HMOX-1) у человека, включающий введение человеку эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли или эффективного количества фармацевтической композиции по п.19.

21. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с окислительным стрессом, включающий введение человеку эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли или эффективного количества фармацевтической композиции по п.19, где заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с окислительным стрессом, является

- (i) фиброзное заболевание;
- (ii) нейродегенеративное заболевание;
- (iii) сердечно-сосудистое заболевание;
- (iv) заболевание почек;
- (v) воспалительное заболевание;
- (vi) заболевание печени;
- (vii) заболевание глаз;
- (viii) заболевание щитовидной железы;
- (ix) вирусная инфекция;
- (x) остеопороз;
- (xi) нарушение, связанное с беременностью;
- (xii) эндометриоз;
- (xiii) диабет;
- (xiv) рак;
- (xv) кожное заболевание;
- (xvi) митохондриальное заболевание;
- (xvii) гематологическое нарушение; или
- (xviii) мышечные заболевания.

22. Способ по п.21, где заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с окислительным стрессом, является фиброзное заболевание легких, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), идиопатический фиброз легких, саркоидоз, фиброзное заболевание печени, в том числе вызванное алкогольным циррозом, стеатозом, холестаозом, побочным действием лекарственных средств, вирус-

ной инфекцией, фиброзные заболевания кожи, склеродермия, псориаз, атаксия Фридрейха, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, дегенеративное заболевание черепно-мозгового нерва, синдром Шарко-Мари-Тута, гипертензия, гиперхолестеринемия, атеросклероз, артериосклероз, тромбоз, острый коронарный тромбоз, тромбоз глубоких вен, заболевание периферических сосудов, застойная сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, недостаточность артериальной фистулы для диализа, ишемия-реперфузия, первичная легочная гипертензия, первичная легочная артериальная гипертензия, вторичная легочная артериальная гипертензия, острое повреждение почек, поликистоз почек, синдром Альпорта, диабетическая нефропатия, гломерулярный нефрит, волчаночный нефрит, серповидно-клеточная нефропатия, острый тубулярный некроз, астма, хроническое обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легких, синдром воспаленного кишечника, болезнь Крона, целиакия, язвенный колит, хроническое воспалительное заболевание кишечника, склеродермия, дерматит, системная красная волчанка, эзофагит, васкулит, панкреатит, тендинит, остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, хроническое воспаление головного мозга, вызванная лекарственными средствами печеночная токсичность, неалкогольный стеатогепатит, инфекционный гепатит В, инфекционный гепатит С, конъюнктивит, глаукома, увеит, рана глаза, травма глаза, трансплантаты роговицы, эндотелиальная дистрофия роговицы, дегенерация желтого пятна, катаракта, легкая ретинопатия, пигментный ретинит, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, болезнь Грейвса, фолликулярная аденома, папиллярные и фолликулярные карциномы, инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека, гепатитом В, гепатитом С, вирусом герпеса, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, гестационный диабет, преддиабетические состояния, гипергликемия, метаболический синдром, вторичное состояние, возникшее в результате диабетического состояния, дерматит, склеродермия, псориаз, митохондриальные миопатии, наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON), миоклоническая эпилепсия с рваными красными волокнами (MERFF), митохондриальная энцефалогенмиопатия, лактоацидоз и инсульты (MELAS), синдром Ли, мышечная дистрофия Дюшенна, мышечная дистрофия пояса конечностей, мышечная дистрофия Беккера, миотоническая дистрофия или рабдомиолиз.

23. Способ лечения серповидно-клеточной анемии, включающий введение субъекту-человеку эффективного количества соединения по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.19.

24. Применение соединения по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.19 для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с окислительным стрессом, где связанным с окислительным стрессом является

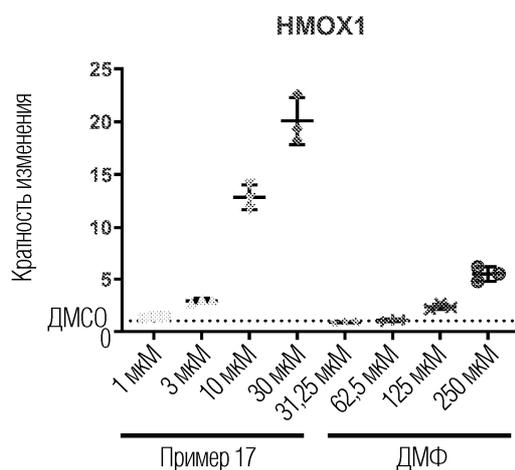
- (i) фиброзное заболевание;
- (ii) нейродегенеративное заболевание;
- (iii) сердечно-сосудистое заболевание;
- (iv) заболевание почек;
- (v) воспалительное заболевание;
- (vi) заболевание печени;
- (vii) заболевание глаз;
- (viii) заболевание щитовидной железы;
- (ix) вирусная инфекция;
- (x) остеопороз;
- (xi) нарушение, связанное с беременностью;
- (xii) эндометриоз;
- (xiii) диабет;
- (xiv) рак;
- (xv) кожное заболевание;
- (xvi) митохондриальное заболевание;
- (xvii) гематологическое нарушение; или
- (xviii) мышечные заболевания.

25. Способ по п.24, где заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с окислительным стрессом, является фиброзное заболевание легких, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), идиопатический фиброз легких, саркоидоз, фиброзное заболевание печени, в том числе вызванное алкогольным циррозом, стеатозом, холестазом, побочным действием лекарственных средств, вирусной инфекцией, фиброзные заболевания кожи, склеродермия, псориаз, атаксия Фридрейха, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, дегенеративное заболевание черепно-мозгового нерва, синдром Шарко-Мари-Тута, гипертензия, гиперхолестеринемия, атеросклероз, артериосклероз, тромбоз, острый коронарный тромбоз, тромбоз глубоких вен, заболевание периферических сосудов, застойная сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, недостаточность артериальной фистулы для диализа, ишемия-реперфузия, первичная легочная гипертензия, первичная легочная артериальная гипертензия, острое повреждение почек, поликистоз почек, синдром Альпорта, диабетическая нефропатия, гломерулярный

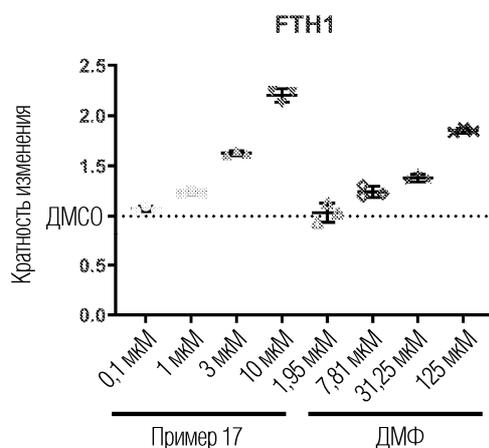
нефрит, волчаночный нефрит, серповидно-клеточная нефропатия, острый тубулярный некроз, астма, хроническое обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легких, синдром воспаленного кишечника, болезнь Крона, целиакия, язвенный колит, хроническое воспалительное заболевание кишечника, склеродермия, дерматит, системная красная волчанка, эзофагит, васкулит, панкреатит, тендинит, остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, хроническое воспаление головного мозга, вызванная лекарственными средствами печеночная токсичность, неалкогольный стеатогепатит, инфекционный гепатит В, инфекционный гепатит С, конъюнктивит, глаукома, увеит, рана глаза, травма глаза, трансплантаты роговицы, эндотелиальная дистрофия роговицы, дегенерация желтого пятна, катаракта, легкая ретинопатия, пигментный ретинит, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, болезнь Грейвса, фолликулярная аденома, папиллярные и фолликулярные карциномы, инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека, гепатитом В, гепатитом С, вирусом герпеса, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, гестационный диабет, преддиабетические состояния, гипергликемия, метаболический синдром, вторичное состояние, возникшее в результате диабетического состояния, дерматит, склеродермия, псориаз, митохондриальные миопатии, наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON), миоклоническая эпилепсия с рваными красными волокнами (MERFF), митохондриальная энцефалогенмиопатия, лактоацидоз и инсульты (MELAS), синдром Ли, мышечная дистрофия Дюшенна, мышечная дистрофия пояса конечностей, мышечная дистрофия Беккера, миотоническая дистрофия или рабдомиолиз.

26. Применение соединения по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.19 для лечения серповидно-клеточной анемии.

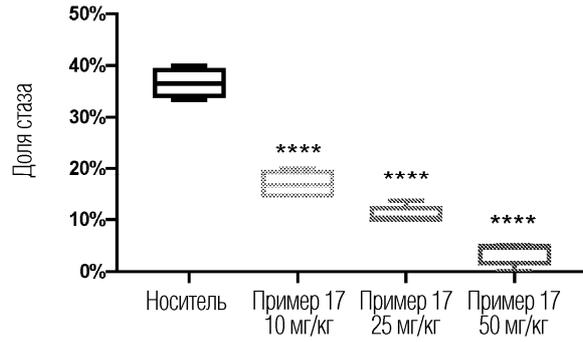
27. Применение соединения по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.19 для увеличения активности или количества гемоксигеназы 1 (HMOX1).



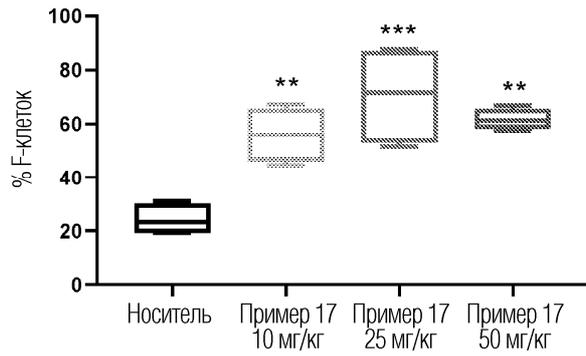
Фиг. 1А



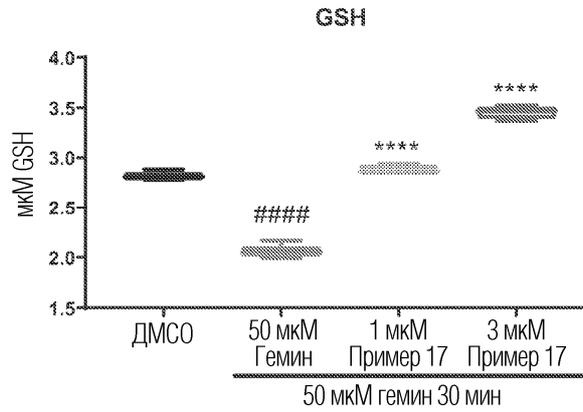
Фиг. 1В



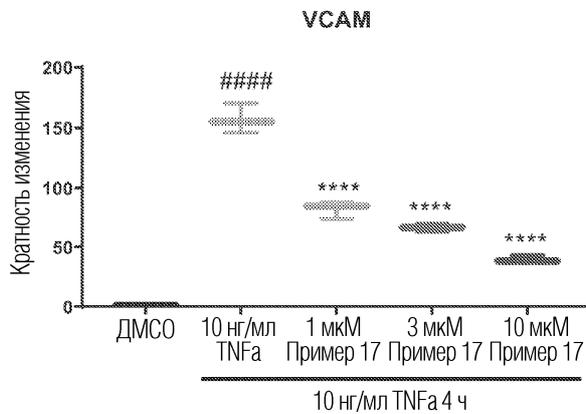
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

