(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 035646 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.21

(21) Номер заявки
201790407

(22) Дата подачи заявки
2015.08.28

(51) Int. Cl. ***C07D 279/00*** (2006.01)

(54) ЗОНДЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕЛКА ХАНТИНГТИНА

(31) **62/043,603**
(32) **2014.08.29**
(33) **US**
(43) **2017.08.31**
(86) **PCT/US2015/047407**
(87) **WO 2016/033445 2016.03.03**

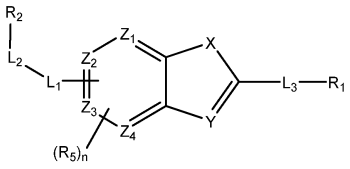
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИЭЙЧДИАЙ ФАУНДЭЙШН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Домингез Селиа, Витяк Джон, Бард Джонатан, Киселев Алекс (US), Браун Кристофер Джон, Галан Себастьен Рене Габриэль, Прайм Майкл Эдвард, Джайлз Пол Ричард, Гадюло Элиз Люсьенн Полетт, Крюлле Томас Мартин, Кларк-Фрю Дэниел, Джонсон Питер Дэвид, Коу Сэмюэл, Хейз Сара (GB)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-20110085985
WO-A1-2010112093
US-A1-20110182812
US-A1-20100209345
ZHANG M.-R. et al. "11C-AC-5216: A Novel PET Ligand for Peripheral Benzodiazepine Receptors in the Primate Brain", J. Nucl. Med., 2007, Vol. 48, p. 1853-1861, entire document

(57) Изобретение относится к визуализирующим агентам, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и способам их применения.



(I)

035646 B1

035646 B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США 62/043603, поданной 29 августа 2014 г., полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки.

Появление средств молекулярной визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволило проводить количественную оценку молекулярных и клеточных механизмов во всем теле в доклинических и клинических условиях. Такие измерения нашли широкое применение в диагностике, кроме того, быстро расширяется их применение для оценки ответа на лечение и для облегчения разработки лекарственных средств. Недавнее появление технологии молекулярной визуализации с высокой разрешающей способностью рассматривается многими экспертами как серьезный прорыв, который в перспективе может привести к революционной смене парадигмы в области здравоохранения и коренным образом изменить клиническую практику. При проведении ПЭТ субъекту вводят позитронно-излучающий радиофармпрепарат, затем проводится обнаружение излучения позитронов (аннигиляция) в организме. Радиофармпрепарат обычно состоит из молекулы, к которой в качестве метки прикреплены позитрон-излучающие радионуклиды одного или более типов.

В настоящее время разрабатывается большое количество новых молекулярных зондов, меченных позитрон-излучающими радионуклидами, и связанных с ними исследований методом ПЭТ-визуализации, направленных на обнаружение, визуализацию и количественную оценку различных внеклеточных и внутриклеточных молекул и процессов, связанных с такими заболеваниями, как рак, заболевания сердца и неврологические расстройства. Например, были синтезированы несколько типов агентов и проведена их оценка в отношении визуализации β-амилоидных (Аβ) бляшек у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), включая такие агенты, как арилбензотиазолы, стильбены, имидазопиридины, пиридилбензотиазолы, пиридилбензоксазолы и пиридилбензофураны (Swahn et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1976-1980). Кроме того, были разработаны производные стирилбензимидазола (SBIM) в качестве агентов для визуализации нейрофибриллярных клубков (NFT), состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка, у пациентов с болезнью Альцгеймера. В экспериментах по связыванию с использованием агрегатов рекомбинантного тау и амилоида β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) соединение 4-[(E)-2-(6-йодо-1H-бензимидазол-2-ил)этенил]-N,N-диметиланилин (SBIM-3) показало более высокую аффинность к агрегатам тау, чем к агрегатам $A\beta_{1-42}$ (отношение значений K_d составляло 2,73). По результатам радиоавтографии и флуоресцентного окрашивания in vitro [^{125}I]SBIM-3 (или SBIM-3) связывает NFT в участках ткани мозга пациента с БА. В экспериментах по биораспределению у нормальных мышей все производные [^{125}I]SBIM показали высокое начальное поглощение в мозге (3,20-4,11%ID/г через 2 мин после инъекции) и быстрое выведение из мозга (0,12-0,33%ID/г через 60 мин после инъекции) (Matsumura et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21 (2013) 3356-3362).

Болезнь Хантингтона (БХ) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, которое характеризуется двигательными, когнитивными и психическими дефектами, а также нейродегенерацией и мозговой атрофией, которые начинаются со стриатума и коры головного мозга и распространяются на другие субкортикальные области головного мозга. Болезнь Хантингтона относится к семейству нейродегенеративных заболеваний, вызванных мутациями, при которых увеличение количества ЦАГ-повторов приводит к удлинению полиглутаминового тракта (polyQ) в кодируемом белке. Указанное семейство также включает дентато-рубро-паллидо-льюисову атрофию (DRPLA), спинальную бульбарную мышечную атрофию (SBMA) и спинально-церебеллярные атаксии (SCA). Вовлеченные белки не являются сходными, за исключением повторов polyQ, и, хотя все они широко экспрессируются в центральной нервной системе и периферических тканях, каждый из них отвечает за характерный вид нейродегенерации. При БХ селективная нейродегенерация проекционных шипиковых нейронов стриатума, выделяющих γ-аминомасляную кислоту, является преобладающей, однако сообщалось также о потерях нейронов во многих других областях мозга. У людей, не страдающих БХ, количество ЦАГ-повторов в гене IT_{15}, который кодирует белок БХ хантингтин (белок HTT), варьируется от 6 до 35; 36 или более повторов определяют аллель БХ. Количество ЦАГ-повторов обратно коррелирует с возрастом пациента на момент начала заболевания, при этом случаи ювенильной формы болезни Хантингтона характеризуются наличием более 60 повторов. Частота встречаемости ХБ в мире составляет 5-10 случаев на 100000 человек, что делает ХБ наиболее распространенным наследственным нейродегенеративным расстройством.

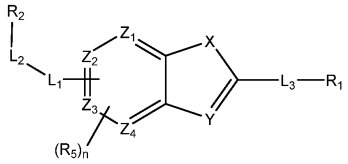
Белок HTT представляет собой многодоменный белок (348 кДа), содержащий на аминоконце полиморфный глутамин/пролин-обогащенный домен. Длинный polyQ домен, по-видимому, индуцирует конформационные изменения в белке, что вызывает образование внутриклеточных агрегатов указанного белка, которые в большинстве случаев проявляются в виде ядерных включений. Однако такие агрегаты могут образовываться также и вне ядра. Белок HTT присутствует в ядре и теле клетки, в дендритах и нервных окончаниях нейронов, а также связан с рядом органелл, включая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии.

В ряде клинических испытаний исследуют средства, которые позволили бы облегчить или умень-

шить симптомы и замедлить прогрессирование клинически диагностированной БХ. Как и в случае других заболеваний, лечение лучше всего начинать при появлении первых признаков заболевания или до их появления. Существуют по меньшей мере две основные проблемы в планировании клинических испытаний для субъектов, у которых еще не развилась БХ: отбор участников, у которых наиболее вероятно появление наблюдаемых изменений во время клинических испытаний, а также разработка средств для оценки результатов, чувствительных к вмешательствам и демонстрирующих изменения, возникающие в ходе естественного развития БХ. Для того чтобы успешно противостоять этим и другим проблемам, связанным с профилактическими клиническими испытаниями, требуются индикаторы очень ранних стадий заболевания.

Поскольку накопление агрегированных форм белка HTT играет центральную роль в патогенезе БХ, существует потребность в молекулярных зондах, связывающихся с такими аномалиями с высокой чувствительностью и специфичностью, для молекулярной визуализации в живом субъекте с применением ПЭТ. Описанные в настоящем документе соединения отвечают этим и другим потребностям.

Предложен визуализирующий агент, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



(I)

где X выбран из NR_4, O и S;

Y выбран из CR_4 и N;

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

R_1 выбран из гетероарила, гетероциклоалкенила и гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, галогена, низшего алкила, необязательно замещенного амино, алкиламино или ди(алкил)амино; низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси; необязательно замещенного амино, галогеналкила, ди(алкил)аминокарбонила, алкиламинокарбонила и аминокарбонила, или

R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, гетероарила, галогена, фенокси, бензилокси, гетероарила; низшего алкила, необязательно замещенного амино, (алкил)амино или ди(алкил)амино; низшего алкокси, необязательно замещенного амино, ди(алкил)аминокарбонила, алкиламинокарбонила и аминокарбонила;

L_1 представляет собой -O- и L_2 представляет собой $-(CR_7R_8)_m-$ или $-(CR_7R_8)_m-O-$; или

L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой -C(O)- или $-(R_7R_8)_m-$; или

L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)(O)(R_7R_8)_m-$; или

L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)(R_7R_8)_m(O)-$; или

L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)(R_7R_8)_m-$; или

L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)CR_7=CR_8-$; или

L_1 представляет собой -C(O)- и L_2 представляет собой $-NR_3$; или

L_1 представляет собой $-(R_7R_8)_m-$ и L_2 представляет собой $-NR_3-$, -C(O)- или -O-; или

L_1 отсутствует и L_2 отсутствует; или

L_1 совместно с L_2 представляет собой -CH=CH-, -C≡C- или гетероциклилен;

L_3 представляет собой -CH=CH- или L_3 отсутствует;

R_2 выбран из гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из

$-OC(O)-R_6$,

$-C(O)O-R_6$,

амино,

галогена,

галогеналкила,

фенила,

гетероарила,

циано,

(низшего алкил)тио,

фенокси,

феноксиметила,

гетероарилокси,

гетероарилокси, замещенного низшим алкилом,

гидроксила,

низшего алкенилокси,

низшего алкокси,

низшего алкокси, замещенного низшим алкокси, амино, (алкил)амино, (диалкил)амино, гетероциклоалкилом, гетероарилом или галогеном,

низшего алкила и

низшего алкила, замещенного амино-, (алкил)амино-, (диалкил)аминогруппой, гидроксилом или низшим алкокси;

R_3 выбран из водорода и низшего алкила;

R_4 выбран из водорода, галогена, циано и низшего алкила;

R_5 выбран из низшего алкила, низшего алкокси и галогена;

R_6 представляет собой низший алкил;

R_7 выбран из водорода, гидроксила, трифторметила и низшего алкила;

R_8 выбран из водорода и низшего алкила;

n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 0, 1 или 2;

при этом указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами.

Также предложен способ получения диагностических изображений тела субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и получение изображения по меньшей мере части тела указанного субъекта.

Краткое описание графических материалов

На чертеже показаны значения AUC связывания соединения 3, меченного изотопом ^{11}C, согласно способу 14 в четырех областях головного мозга у мышей дикого типа или гетерозиготных или гомозиготных по нокину аллеля zQ175.

При употреблении в настоящем описании следующие слова, фразы и символы обычно предназначены для определения указанных ниже значений, за исключением тех случаев, когда контекст, в котором они использованы, предполагает иной смысл.

Следующие сокращения и термины имеют указанные значения на протяжении всего документа.

Тире ("-"), которое не находится между двумя буквами или символами, используется для указания точки присоединения заместителя. Например, $-CONH_2$ присоединен через атом углерода.

При использовании в настоящем документе термины "группа", "радикал" или "фрагмент" относятся к функциональной группе или фрагменту молекулы, присоединяемым к связи или другим фрагментам молекул.

В случае указания диапазона значений (например, C_{1-6}алкил) подразумевается каждое значение в пределах диапазона так же, как и все промежуточные диапазоны.

Например, "C_{1-6}алкил" включает C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{1-5}, C_{2-5}, C_{3-5}, C_{4-5}, C_{1-4}, C_{2-4}, C_{3-4}, C_{1-3}, C_{2-3} и C_{1-2}алкил.

Когда фрагмент определен как необязательно замещенный, он может быть замещен независимо или как часть другого фрагмента. Например, если R^x определен как "C_{1-6}алкил или OC_{1-6} алкил, где C_{1-6}алкил необязательно замещен галогеном", то галогеном могут быть замещены как C_{1-6} алкильная группа отдельно, так и C_{1-6}алкил, который составляет часть алкильной группы OC_{1-6}.

Термин "алкил" охватывает неразветвленную цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, например от 1 до 8 атомов углерода, например от 1 до 6 атомов углерода. Так, например, "C_1-C_6 алкил" охватывает как неразветвленную, так и разветвленную цепь, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил и подобные. Когда приведено название алкильного остатка, содержащего определенное количество атомов углерода, то подразумевается, что включены все геометрические изомеры, содержащие указанное количество атомов углерода; таким образом, например, "бутил" подразумевает включение н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила; "пропил" включает н-пропил и изопропил. Термин "низший алкил" относится к алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода.

Термин "алкокси" обозначает алкильную группу с указанным количеством атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик, такую как, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и подобные. Алкоксигруппы обычно содержат от 1 до 6 атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Термин "низший алкокси" относится к алкоксигруппам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Термин "циклоалкокси" означает циклоалкильную группу, которая аналогичным образом присоединена через кислородный мостик.

Термин "алкенил" относится к алкильной группе с ненасыщенной разветвленной или неразветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, образованную при удалении молекулы водорода от соседних атомов углерода соответствующего алкила. Алкенильные группы включают, но

не ограничиваются ими: этенил, пропенил и бутенил. Термин "низший алкенил" относится к алкенильным группам, содержащим от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "алкинил" относится к алкильной группе с ненасыщенной разветвленной или неразветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, образованную при удалении двух молекул водорода от соседних атомов углерода соответствующего алкила. Алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутинил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил). Термин "низший алкинил" относится к алкинильным группам, содержащим от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "арил" обозначает ароматическое углеродное кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода, например от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут содержать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированное с ароматическим кольцом, при условии, что указанная полициклическая арильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Таким образом, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, в то время как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается арильной группой. Аналогично, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, в то время как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-илильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) не считается арильной группой. Однако значение термина "арил" не содержит или не охватывает значение термина "гетероарил", независимо от точки присоединения (например, как хинолин-5-ил, так и хинолин-2-ил представляют собой гетероарильные группы). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых случаях арил представляет собой фенил.

Двухвалентные радикалы, образованные из замещенных производных бензола со свободными валентностями у атомов в кольце, обозначены как замещенные фениленовые радикалы. Названия двухвалентных радикалов, образованных путем удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, названия которых заканчиваются на "-ил", получают добавлением "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала. Так, например, нафтильная группа с двумя точками присоединения называется нафтилиден.

Термин "циклоалкил" обозначает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода, например от 3 до 10, от 3 до 8 или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что указанная полициклическая циклоалкильная группа соединена с исходной структурой через неароматический углерод. Например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) представляет собой циклоалкильную группу, в то время как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ил (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкильной группой. Термин "циклоалкенил" обозначает неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода (например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, образованную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода соответствующего циклоалкила. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, бицикло[2.2.2]октен). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкенильной группы может быть ароматическим, при условии, что указанная полициклическая циклоалкенильная группа соединена с исходной структурой через неароматический атом углерода. Например, инден-1-ил (где указанный фрагмент соединен с исходной структурой через неароматический атом углерода) считается циклоалкенильной группой, в то время как инден-4-ил (где указанный фрагмент соединен с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкенильной группой.

Термин "гало-" включает фторо-, хлоро-, бромо- и йодо- и термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "галогеналкил" включает неразветвленные и разветвленные углеродные цепи, содержащие указанное количество атомов углерода (например, от 1 до 6 атомов углерода), замещенных по меньшей

мере одним атомом галогена. В тех случаях, когда галогеналкильная группа содержит более одного атома галогена, галогены могут быть одинаковыми (например, дихлорметил) или различными (например, хлорфторметил). Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими: хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 2-хлорэтил, 2,2-дихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, пентахлорэтил и пентафторэтил. Термин "гетероарил" обозначает ароматическое кольцо, содержащее указанное количество атомов (например, 5-12 или 5-10-членный гетероарил), содержащее один или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатомов), выбранных из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Гетероарильные группы не содержат соседних S и O атомов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения общее число S и O атомов в гетероарильной группе составляет не более 2. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения общее число S и O атомов в гетероарильной группе составляет не более 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут быть связаны с исходной структурой при помощи атома углерода или азота, как это позволяет валентность. Например, "пиридил" включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил, а "пирролил" включает 1-пирролил, 2-пирролил и 3-пирролил. Когда в гетероарильном кольце присутствует азот, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. N^+-O^-), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Кроме того, когда в гетероарильном кольце присутствует сера, она может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O^- или SO_2), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Гетероарильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими).

В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры включают пиррол, пиразол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,3,4-триазол), тетразол, фуран, оксазол, изоксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиадиазол (например, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол), пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин. В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают индол, изоиндол, индазол, бензимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, 3H-имидазо[4,5-b]пиридин, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин, 1H-пирроло[2,3-c]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, 3H-имидазо[4,5-c]пиридин, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин, 1H-пирроло[3,2-c]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-c]пиридин, 1H-имидазо[4,5-c]пиридин, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин, фуро[2,3-b]пиридин, оксазоло[5,4-b]пиридин, изоксазоло[5,4-b]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-b]пиридин, фуро[3,2-b]пиридин, оксазоло[4,5-b]пиридин, изоксазоло[4,5-b]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-b]пиридин, фуро[2,3-c]пиридин, оксазоло[5,4-c]пиридин, изоксазоло[5,4-c]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-c]пиридин, фуро[3,2-c]пиридин, оксазоло[4,5-c]пиридин, изоксазоло[4,5-c]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-c]пиридин, тиено[2,3-b]пиридин, тиазоло[5,4-b]пиридин, изотиазоло[5,4-b]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-b]пиридин, тиено[3,2-b]пиридин, тиазоло[4,5-b]пиридин, изотиазоло[4,5-b]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-b]пиридин, тиено[2,3-c]пиридин, тиазоло[5,4-c]пиридин, изотиазоло[5,4-c]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-c]пиридин, тиено[3,2-c]пиридин, тиазоло[4,5-c]пиридин, изотиазоло[4,5-c]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-c]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-нафтиридин, 2,6-нафтиридин), имидазо[1,2-a]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-d]тиазол, 1H-пиразоло[4,3-d]тиазол и имидазо[2,1-b]тиазол.

В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированное с гетероарильным кольцом, при условии, что указанная полициклические гетероарильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается гетероарильной группой, в то время как 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-5-ил (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается гетероарильной группой. Термин "гетероциклоалкил" обозначает неароматическое полностью насыщенное кольцо, содержащее указанное количество атомов (например, 3-10 или 3-7-членный гетероциклоалкил), содержащее один или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатомов), выбранных из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими).

Примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

Когда в гетероциклоалкильном кольце присутствует азот, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. N^+-O^-), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Примеры включают пиперидинил N-оксид и морфолинил N-оксид. Кроме того, когда в гетероалкильном кольце присутствует се-

ра, она может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O^- или -SO_2-), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Примеры включают тиоморфолин S-оксид и тиоморфолин S,S-диоксид. Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что указанная полициклическая гетероциклоалкильная группа соединена с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкильной группой, в то время как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкильной группой.

Термин "гетероциклоалкенил" обозначает неароматическое кольцо, содержащее указанное количество атомов (например, 3-10 или 3-7-членный гетероциклоалкил), содержащее один или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатомов), выбранных из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, и содержащее по меньшей мере одну двойную связь, образованную при удалении одной молекулы водорода от соседних атомов углерода, соседних атомов азота или соседних атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Когда в гетероциклоалкенильном кольце присутствует азот, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. N^+-O^-), если это позволяет природа соседних атомов и групп. Кроме того, когда в гетероалкенильном кольце присутствует сера, она может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O^- или -SO_2-), если это позволяет природа соседних атомов и групп.

Примеры гетероциклоалкенильных групп включают дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1H-пирролил, 2,5-дигидро-1H-пирролил), дигидроимидазолил (например, 2,3-дигидро-1H-имидазолил, 4,5-дигидро-1H-имидазолил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил) и дигидропиридин (например, 1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин). Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что указанная полициклическая гетероциклоалкенильная группа соединена с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2-дигидрохинолин-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, в то время как 1,2-дигидрохинолин-8-ильная группа (где указанный фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкенильной группой. Термин "гетероциклилен" при использовании в настоящем документе относится к неароматическому моноциклическому дирадикалу, содержащему от 3 до 5 атомов в кольце. Примеры гетероциклилена включают 1,2-оксиранилен, 2,2-оксиранилен, 1,2-азиридинилен, 2,2-азиридинилен, 2,2-оксетанилен, 2,3-оксетанилен, 2,4-оксетанилен, 3,3-оксетанилен, 2,2-азетиндинилен, 2,3-азетиндинилен, 2,3-азетиндинилен, 3,3-азетиндинилен, 2,3-тетрагидрофуранилен и 3,4-тетрагидрофуранилен. Термин "необязательно" или "возможно" означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, в которых указанное событие или обстоятельство не имеет места. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает как "алкил", так и "замещенный алкил", как определено в настоящем документе. Специалистам в данной области техники будет понятно, что любая группа, содержащая один или несколько заместителей, не предназначена для введения какого-либо замещения или моделей замещения, которые являются стерически нецелесообразными, неосуществимыми с точки зрения синтеза и/или нестабильными.

Термин "замещенный" при использовании в настоящем документе означает, что любой один или несколько атомов водорода при указанном атоме или группе замещен заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Если заместитель представляет собой оксо (т.е. = O), то при указанном атоме заменены 2 атома водорода. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений или полезных промежуточных продуктов синтеза. Стабильное соединение или стабильная структура подразумевает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси и последующее приготовление в качестве агента, имеющего по меньшей мере практическое применение. Если не указано иное, заместители названы в основной структуре. Например, следует понимать, что когда (циклоалкил)алкил указан в качестве возможного заместителя, точка присоединения этого заместителя к основной структуре находится в алкильной части.

Термины "замещенный" алкил (включают без ограничения, C_1-C_4 алкил), циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил, если явным образом не указано иное, относятся, соответственно, к алкилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероциклоалкилу, гетероциклоалкенилу и гетероарилу, в которых один или более (например, до 5, например до 3) атомов водоро-

да замещены заместителем, независимо выбранным из

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 алкил)O- (например, метилендиокси-), SR^b, гуанидин (-NHC(= NH)NH_2), гуанидина, в котором один или более атомов водорода гуанидина заменены C_1-C_4 алкильной группой, NR^bR^c, галогеном, циано, оксо (в качестве заместителя для гетероциклоалкила), нитро, COR^b, CO_2R^b, $CONR^bR^c$, $OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$ и -$NR^cSO_2R^a$,

где R^a выбран из C_1-C_6 алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила;

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

R^c выбран из водорода и C_1-C_4 алкила или

R^b и R^c, совместно с атомом азота, к которому они присоединены, представляет собой гетероциклоалкильную группу; и

где каждый C_1-C_6 алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил независимо замещен одним или более, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_1-C_4 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, арила, гетероарила, арилC_1-C_4 алкила-, гетероарил-C_1-C_4 алкила-, C_1-C_4 галогеналкила-, -OC_1-C_4 алкила, -OC_1C_4 алкилфенила, -C_1-C_4 алкил-OH, -C_1-C_4 алкил-O-C_1-C_4 алкила, -OC_1-C_4 галогеналкила, галогена, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 алкил-NH_2, -N(C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкил), -N(C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкилгетероарил), -NH(C_1-C_4 алкил), -N(C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкилфенил), -NH(C_1-C_4 алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для гетероарила), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 алкил, -CON(C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкил), -CONH(C_1-C_4 алкил), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C_1-C_4 алкил)C(O)(C_1-C_4 алкил), -N(C_1-C_4 алкил)C(O)(фенил), -C(O)C_1-C_4 алкила, -C(O)C_1-C_4 фенила, -C(O)C_1-C_4 галогеналкила, -OC(O)C_1-C_4 алкила, -SO_2(C_1-C_4 алкил), -SO_2(фенил), -SO_2(C_1-C_4 галогеналкил), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 алкил), -SO_2NH(фенил), -$NHSO_2$(C_1-C_4 алкил), -$NHSO_2$(фенил) и -$NHSO_2$(C_1-C_4 галогеналкил).

Термин "замещенный амино" относится к группе -NHR^d или -NR^dR^d, где каждый R^d независимо выбран из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного ацила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, алкоксикарбонила, сульфинила и сульфонила, при этом замещенные алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил относятся, соответственно, к алкилу, циклоалкилу, арилу, гетероциклоалкилу и гетероарилу, в которых один или более (например, до 5, например до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбранным из

R^a, OR^b, O(C_1-C_2 алкил)O- (например, метилендиокси-), SR^b, гуанидина, гуанидина, в котором один или более из атомов водорода гуанидина заменены группой низшего алкила, NR^bR^c, галоген, циано, нитро, -COR^b, -CO^2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, OCO^2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cC^2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO^2R^b, -$CONR^bR^c$, NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO^2R^a, -$SO^2NR^bR^c$ и -$NR^cSO^2R^a$, где R^a выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

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

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

при этом каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или более, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_1-C_4 алкила, арила, гетероарила, арил-C_1-C_4 алкила-, гетероарил-C_1-C_4 алкила-, C_1-C_4 галогеналкила-, OC_1-C_4 алкила, OC_1-C_4 алкилфенила, -C_1-C_4 алкил-OH, -OC_1-C_4 галогеналкила, галогена, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 алкил-NH_2, -N(C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкил), -NH(C_1-C_4 алкил), -N(C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкилфенил), -N(C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкилгетероарил), -NH(C_1-C_4 алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для гетероарила), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 алкила, -CON(C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкил), -CONH(C_1-C_4 алкил), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C_1-C_4 алкил)C(O)(C_1-C_4 алкил), -N(C_1-C_4 алкил)C(O)(фенил), C(O)C_1-C_4 алкила, -C(O)C_1-C_4 фенила, -C(O)C_1-C_4 галогеналкила, -OC(O)C_1-C_4 алкила, -SO_2(C_1-C_4 алкил), -SO_2(фенил), -SO_2(C_1-C_4 галогеналкил), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 алкил), -SO_2NH(фенил), -$NHSO_2$(C_1-C_4 алкил), -$NHSO_2$(фенил) и -$NHSO_2$(C_1-C_4 галогеналкил). Термин "замещенный амино" также относится к группе -NR^eR^f, где R^e и R^f совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 5-7-членный азотсодержащий неароматический гетероцикл, который необязательно содержит 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы.

Термин "аминокарбонил" охватывает группу формулы -(C=O) (необязательно замещенный амино), где замещенный амино такой, как описано в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, их оптические изомеры, рацематы и другие смеси указанных веществ. В таких случаях указанные отдельные энантиомеры или диастереоизомеры, т.е. оптически активные формы, можно получить при помощи асимметрического синтеза или расщепления рацематов. Расщепление рацематов можно осуществлять, например, с помощью обычных способов, таких как кристаллизация в присутствии расщепляющего агента или при помощи хроматографии, с посредством, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу. Термин "стерео-

изомеры" относится к изомерам, которые отличаются только способом расположения атомов в пространстве. Термин "энантиомеры" относится к стереоизомерам, представляющим собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой "рацемическую" смесь. Символ "(±)" может быть использован для обозначения рацемической смеси, где это необходимо. Термин "диастереоизомеры" относится к стереоизомерам, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой обозначений Кана-Ингольда-Прелога (R-S система). Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия каждого хирального атома углерода может быть определена при помощи R или S. Расщепленные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, можно обозначить (+) или (-) в зависимости от направления (с правым или левым вращением), в котором они вращают плоскость поляризации плоскополяризованного света при длине волны D-линии натрия. Абсолютная стереохимия замещенных двойных связей может быть обозначена как E или Z в соответствии с правилами приоритета системы обозначений Кана-Ингольда-Прелога. В случаях, когда соединение, описанное в настоящем документе, существует в различных таутомерных формах, термин "соединение" включает все таутомерные формы указанного соединения. Такие соединения также включают кристаллические формы, включая полиморфы и клатраты. Аналогично, термин "соль" включает все таутомерные формы и кристаллические формы указанного соединения. Термин "таутомеры" относится к структурно различным изомерам, которые могут переходить друг в друга при таутомеризации. Таутомеризация представляет собой форму изомеризации и включает прототропную таутомеризацию или таутомеризацию с изменением положения протона, которая считается подразделом химии кислот и оснований. Прототропная таутомеризация или таутомеризация с изменением положения протона включает миграцию протона, сопровождающуюся изменениями порядка связей, часто перестановкой одинарной связи и соседней двойной связи. В случаях, когда возможна таутомеризация (например, в растворе), можно достигать химического равновесия таутомеров. Примером таутомеризации является кето-енольная таутомеризация. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является фенол-кетонная таутомеризация. Конкретным примером фенол-кетонной таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пиридин-4-ола и пиридин-4(1H)-она. Фармацевтически приемлемые формы соединений, приведенные в настоящем документе, включают фармацевтически приемлемые соли и их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединения, описанные в настоящем документе, находятся в форме фармацевтически приемлемых солей.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает, но не ограничивается ими: соли с неорганическими кислотами, такие как гидрохлорат, фосфат, дифосфат, гидробромат, сульфат, сульфинат, нитрат и подобные соли; а также соли с органическими кислотами, такие как малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, n-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат, галогеналканоат, такой как трифторацетат, и алканоат, такой как ацетат, HOOC-(CH_2)n-COOH, где n представляет собой 0-4 и подобные соли. Аналогичным образом фармацевтически приемлемые катионы включают, но не ограничиваются ими: натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний. Кроме того, если описанные в настоящем документе соединения получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, аддитивную соль, в частности фармацевтически приемлемую аддитивную соль можно получить при помощи растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки указанного раствора кислотой, в соответствии с обычными способами получения соли присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники будут понятны различные синтетические способы, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Термин "введение", употребляемый в настоящем документе в сочетании с диагностическим агентом, таким как, например, соединение, помеченное излучателем позитронов, описанное в настоящем документе, означает непосредственно введение внутрь или на целевую ткань или введение диагностического агента пациенту системно, при этом указанный диагностический агент применяют для визуализации ткани или патологии, связанной с тканью, на которую направлен указанный агент. "Введение" композиции можно выполнить при помощи инъекции, инфузии или при помощи любого из этих способов в сочетании с другими известными способами.

Термин "Кюри" (Ки) является единицей измерения радиоактивности. 1 Ки относится к такому количеству любого радиоактивного материала, которое будет распадаться со скоростью $3,7 \times 10^{10}$ распадов в 1 с. Термин "миллиКюри" (мКи) относится к 10^{-3} Ки. Следует понимать, что единицей измерения радиоактивности согласно Международной системе единиц (система единиц СИ) является Беккерель, равный одному распаду/секунду. Таким образом, один Беккерель = $2,7 \times 10^{-11}$ Ки.

Термин "диагностическая визуализация" при использовании в настоящем документе относится к применению электромагнитного излучения для получения изображения внутренних структур тела человека или животного с целью диагностики.

Термин "эффективное количество" соединения при использовании в настоящем документе представляет собой заданное количество, рассчитанное так, чтобы достигался желаемый эффект, например количество, достаточное для получения желаемого изображения целевого органа субъекта. В некоторых случаях целевым органом является мозг.

Термин "белок хантингтин" или "белок HTT" при использовании в настоящем документе относится к белку, закодированному геном хантингтина человека (ген HTT), расположенным на коротком (p) плече хромосомы 4 в положении 16.3. Более точно, ген IT_{15}, кодирующий белок HTT, расположен между парами оснований 3076407 и парами оснований 3245686 на хромосоме 4.

Термин "агрегат белка HTT" при использовании в настоящем документе относится к нерастворимому волокнистому амилоиду, содержащему неправильно свернутые молекулы белка HTT.

Термин "β-амилоидные агрегаты" при использовании в настоящем документе относится к нерастворимому волокнистому амилоиду, содержащему неправильно свернутые молекулы β-амилоидного белка.

Термин "визуализирующий агент" при использовании в настоящем документе относится к соединению, описанному в настоящем документе, помеченному одним или несколькими позитрон-излучающими изотопами или радионуклидами. Соединение, помеченное излучателем позитронов, необходимо лишь обогатить пригодным для обнаружения изотопом до такой степени, которая позволяет обнаружение методом, подходящим для конкретного применения.

Термин "патологический процесс" при использовании в настоящем документе относится к измененному эндогенному биологическому процессу, который может быть связан с аномальным производством и/или функционированием белков, пептидов, РНК и других веществ, связанных с таким биологическим процессом.

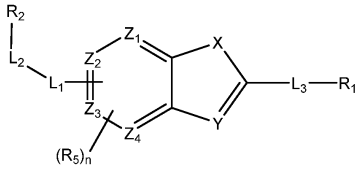
Термин "визуализация ПЭТ" при использовании в настоящем документе относится к применению соединения, помеченного излучателем позитронов, для получения изображений внутренних структур тела человека или животного.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей по меньшей мере один визуализирующий агент, описанный в настоящем документе, при этом указанная композиция пригодна для исследования для определенного эффективного результата у млекопитающего (например, без ограничения, у человека). Специалисты в данной области техники поймут и оценят методы, подходящие для определения того, имеет ли композиция желаемый эффективный результат, на основании потребностей специалиста.

Термин "позитрон-излучающие радионуклиды" при использовании в настоящем документе относится к радиоактивному изотопу, который проявляет конкретный тип радиоактивного распада, который называют β+ распадом, при котором протон внутри ядра радионуклида превращается в нейтрон при высвобождении позитрона и электронного нейтрино (ν_e). Некоторые примеры позитрон-излучающих радионуклидов включают ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, ^{18}F, ^{76}Br и ^{124}I. Эти радионуклиды имеют периоды полураспада примерно 2, 10, 20, 110 мин, 16 ч и 4,2 дней соответственно.

Термин "томография" при использовании в настоящем документе относится к способу формирования изображения по секциям. Изображения можно рассматривать по отдельности, как серию двумерных срезов, или совместно, как сгенерированное компьютером трехмерное изображение.

Предложен визуализирующий агент, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



(I)

где X выбран из NR_4, O и S;

Y выбран из CR_4 и N;

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

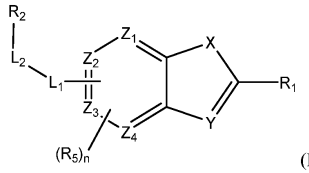
R_1 выбран из гетероарила, гетероциклоалкенила и гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, галогена; низшего алкила, необязательно замещенного амино, алкиламино или ди(алкил)амино; низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси; необязательно замещенного амино, галогеналкила, ди(алкил)аминокарбонила, алкиламинокарбонила и аминокарбонила, или

R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, гетероарила, галогена, фенокси, бензилокси, гетероарила; низшего алкила, необязательно замещенного амино, (алкил)амино или ди(алкил)амино; низшего алкокси, необязательно замещенного амино, ди(алкил)аминокарбонила, алкиламинокарбонила и аминокарбонила;

L_1 представляет собой -O- и L_2 представляет собой $-(CR_7R_8)_m-$ или $-(CR_7R_8)_m-O-$; или

L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)-$ или $-(R_7R_8)_m-$; или
L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)(O)(R_7R_8)_m-$; или
L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)(R_7R_8)_m(O)-$; или
L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)(R_7R_8)_m-$; или
L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)CR_7=CR_8-$; или
L_1 представляет собой $-C(O)-$ и L_2 представляет собой $-NR_3$; или
L_1 представляет собой $-(R_7R_8)_m-$ и L_2 представляет собой $-NR_3-$, $-C(O)-$ или $-O-$; или
L_1 отсутствует и L_2 отсутствует; или
L_1 совместно с L_2 представляет собой $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ или гетероциклилен;
L_3 представляет собой $-CH=CH-$ или L_3 отсутствует;
R_2 выбран из гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из
$-OC(O)-R_6$,
$-C(O)O-R_6$,
амино,
галогена,
галогеналкила,
фенила,
гетероарила,
циано,
(низшего алкил)тио,
фенокси,
феноксиметила,
гетероарилокси,
гетероарилокси, замещенного низшим алкилом,
гидроксила,
низшего алкенилокси,
низшего алкокси,
низшего алкокси, замещенного низшим алкокси, амино-, (алкил)амино-, (диалкил)аминогруппой, гетероциклоалкилом, гетероарилом или галогеном,
низшего алкила и
низшего алкила, замещенного амино, (алкил)амино, (диалкил)амино, гидроксилом или низшим алкокси;
R_3 выбран из водорода и низшего алкила;
R_4 выбран из водорода, галогена, циано и низшего алкила;
R_5 выбран из низшего алкила, низшего алкокси и галогена;
R_6 представляет собой низший алкил;
R_7 выбран из водорода, гидроксила, трифторметила и низшего алкила;
R_8 выбран из водорода и низшего алкила;
n представляет собой 0 или 1 и
m представляет собой 0, 1 или 2;
при этом указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами.

Предложен визуализирующий агент, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



(I)

где X выбран из NR_4, O и S;
Y выбран из CR_4 и N;
Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 независимо выбраны из CH и N при условии, что по меньшей мере два из Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 представляют собой CH;
R_1 выбран из гетероарила и гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, галогена; низшего алкила, низшего алкокси, необязательно замещенного низшим алкокси; необязательно замещенного амино и аминокарбонила, или
R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, галогена, низшего алкила, необязательно замещенного амино, (алкил)амино или ди(алкил)амино; низшего алкокси, необязательно замещенного амино и аминокарбонила;
L_1 представляет собой $-O-$ и L_2 представляет собой $-(CR_7R_8)_m-$ или $-(CR_7R_8)_m-O-$; или

L_1 представляет собой $-NR_3-$ и L_2 представляет собой $-C(O)-$ или $-(R_7R_8)_m-$; или

L_1 представляет собой $-(R_7R_8)_m-$ и L_2 представляет собой $-NR_3-$, $-C(O)-$ или $-O-$; или

L_1 отсутствует и L_2 отсутствует; или

L_1 совместно с L_2 представляет собой $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, или гетероциклилен;

R_2 выбран из гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из $-OC(O)-R_6$, гидроксила, низшего алкенилокси, низшего алкокси, низшего алкокси, замещенного низшим алкокси, амино, (алкил)амино, (диалкил)амино, гетероциклоалкилом или галогеном, низшего алкила, и низшего алкила, замещенного амино, (алкил)амино, (диалкил)амино, гидроксилом или низшим алкокси;

R_3 выбран из водорода и низшего алкила;

R_4 выбран из водорода, галогена, циано и низшего алкила;

R_5 выбран из низшего алкила, низшего алкокси и галогена;

R_6 представляет собой низший алкил;

R_7 выбран из водорода, гидроксила, трифторметила и низшего алкила;

R_8 выбран из водорода и низшего алкила;

n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 0, 1 или 2;

при этом указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения X представляет собой O.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения X представляет собой S.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения X представляет собой NR_4.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Y представляет собой CR_4.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой бром. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой циано. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой низший алкил. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Y представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 представляют собой CH.

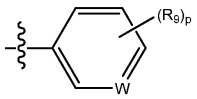
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z_1 представляет собой N и Z_2, Z_3 и Z_4 представляют собой CH.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z_2 представляет собой N и Z_1, Z_3 и Z_4 представляют собой CH.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Z_2 и Z_4 представляют собой N и Z_1 и Z_3 представляют собой CH.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 выбран из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-3-ил-1-оксида, пиридин-4-ила, 1H-пиразол-4-ила, пиразин-2-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, 2,3-дигидропиридазин-3-он-6-ила, 1,2-дигидропиридин-2-он-5-ила, 1,2-дигидропиразин-2-он-5-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-7-ила, 1H-имидазол-1-ила, 1-бензофуран-2-ила, 1-бензофуран-5-ила, 2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ила, хинолон-2-ила и 5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиразин-7-ила, каждый и которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкокси и необязательно замещенного амино.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой



где W выбран из CH, N и N(O);

p выбран из 0, 1 и 2;

в каждом случае R_9 независимо выбран из циано, галогена, низшего алкила, низшего галогеналкила, низшего алкила, замещенного $-NR_{10}R_{11}$, низшим алкокси, $-C(O)NR_{10}R_{11}$ и $-NR_{10}R_{11}$;

R_{10} выбран из водорода и низшего алкила;

R_{11} выбран из водорода, низшего алкила и $-C(O)R_{12}$ и

R_{12} выбран из водорода и низшего алкила.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения

W выбран из CH и N;

p выбран из 0, 1 и 2;

в каждом случае R_9 независимо выбран из циано, галогена, низшего алкила, низшего алкокси,

-C(O)$NR_{10}R_{11}$ и -$NR_{10}R_{11}$;

R_{10} выбран из водорода и низшего алкила;

R_{11} выбран из водорода, низшего алкила и -C(O)R_{12} и

R_{12} выбран из водорода и низшего алкила.

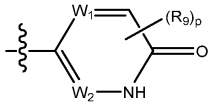
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения W представляет собой CH. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения W представляет собой N. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения W представляет собой N(O).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения p представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения p представляет собой 1.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_9 выбран из циано, галогена, метила и метокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой



где W_1 и W_2 выбраны из CH и N при условии, что по меньшей мере один из W_1 и W_2 представляет собой CH;

p выбран из 0, 1 и 2 и

в каждом случае R_9 независимо выбран из низшего алкила. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой 1H-пиразол-4-ил, необязательно замещенный низшим алкилом.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -O- и L_2 представляет собой -$(CR_7R_8)_m$- или -$(CR_7R_8)_m$-O-. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -O- и L_2 представляет собой -$(CR_7R_8)_m$-.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -O-, L_2 представляет собой -$(CR_7R_8)_m$- или -$(CR_7R_8)_m$-O- и R_2 представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиразин-2-ил, пиримидин-5-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-2-ил или 1H-пиразол-4-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из низшего алкила, гидроксила; низшего алкокси, низшего алкокси, замещенного амино-, (алкил)амино-, (диалкил)аминогруппой или низшим алкокси, низшего алкила и низшего алкила, замещенного гидроксилом, низшим алкокси, амино, (алкил)амино или (диалкил)амино.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -O-, L_2 представляет собой -$(CR_7R_8)_m$- и R_2 представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиразин-2-ил, пиримидин-5-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-2-ил или 1H-пиразол-4-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из низшего алкила, гидроксила; низшего алкокси, низшего алкокси, замещенного амино-, (алкил)амино-, (диалкил)аминогруппой или низшим алкокси, низшего алкила и низшего алкила, замещенного гидроксилом, низшим алкокси, амино, (алкил)амино или (диалкил)амино.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -NR_3- и L_2 представляет собой -C(O)- или -$(R_7R_8)_m$-. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -NR_3- и L_2 представляет собой -C(O)-. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -NR_3-, L_2 представляет собой -C(O)- или -$(R_7R_8)_m$- и R_2 представляет собой фенил, пиридин-3-ил или пиразин-2-ил, каждый из которых необязательно замещен низшим алкилом, гидроксилом или низшим алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -NR_3-, L_2 представляет собой -C(O)- или -$(R_7R_8)_m$- и R_2 представляет собой фенил, пиридин-3-ил или пиразин-2-ил, каждый из которых необязательно замещен низшим алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -NR_3-, L_2 представляет собой -C(O)- и R_2 представляет собой фенил, пиридин-3-ил или пиразин-2-ил, каждый из которых необязательно замещен низшим алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -NR_3- и L_2 представляет собой -$(R_7R_8)_m$-, где m представляет собой 1.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -NR_3- и L_2 представляет собой -$(R_7R_8)_m$-, где m представляет собой 1 и R_2 представляет собой фенил или фенил, замещенный низшим алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой -NR_3- и L_2 представляет собой -$(R_7R_8)_m$-, где m представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой водо-

род.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой $-NR_3-$, L_2 представляет собой $-(R_7R_8)_m-$, где m представляет собой 0, и R_2 представляет собой [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил, пиримидин-4-ил или пиримидин-2-ил, каждый из которых необязательно замещен низшим алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 отсутствует и L_2 отсутствует.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 отсутствует, L_2 отсутствует и R_2 представляет собой фенил, пиримидин-2-ил, пиридазин-3-ил, пиразин-2-ил, пиперазин-1-ил, 1H-пиразол-4-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он-2-ил, 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он-2-ил, 1,2-дигидроизохинолин-1-он-2-ил или 5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-он-2-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из 5-метоксипиримидин-2-ила, гидроксила и низшего алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 совместно с L_2 представляет собой -CH=CH- или -C≡C-.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 совместно с L_2 представляет собой -CH=CH- или -C≡C- и R_2 представляет собой фенил или пиридин-3-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из гидроксила и низшего алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 совместно с L_2 представляет собой гетероциклилен. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 совместно с L_2 представляет собой пиперазин-1,4-диил.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 совместно с L_2 представляет собой гетероциклилен и R_2 представляет собой пиридин-2-ил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из гидроксила и низшего алкокси. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 совместно с L_2 представляет собой пиперазин-1,4-диил и R_2 представляет собой пиримидин-2-ил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из гидроксила и низшего алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой $-(R_7R_8)_m-$ и L_2 представляет собой $-NR_3-$, -C(O)- или -O-.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения L_1 представляет собой $-(R_7R_8)_m-$, L_2 представляет собой $-NR_3-$ и R_2 представляет собой пиридин-2-ил или пиридин-2-ил, необязательно замещенный низшим алкокси.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения m представляет собой 1 и R_7 и R_8 в каждом случае представляют собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения m представляет собой 2 и R_7 и R_8 в каждом случае представляют собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения m представляет собой 1, R_7 представляет собой гидроксил, трифторметил или низший алкил и R_8 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения m представляет собой 2, один R_7 представляет собой гидроксил, трифторметил или низший алкил и другой R_7 и каждый R_8 представляют собой водород.

Также описано соединение формулы (I), выбранное из

трет-бутил 4-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата;

4-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-метокси-*N*-[2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

N-[(4-метоксифенил)метил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(3-бромпиридин-4-ил)-6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазола;

5-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

6-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида;

5-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-карбоксамида;

4-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]бензамида;

5-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

N-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-*N*-{[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил}-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-2-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

5-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

1-метил-4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-1*H*-пиразол-3-карбонитрила;

4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридина;

4-{5-[(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она;

3-{6-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

4-[5-(пиридин-3-илокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она;

диметил({3-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]пропил})амина;

5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(4-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(3-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

2-(пиридин-3-ил)-5-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазола;

5-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-ола;

1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-она;

6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-дигидроизохинолин-1-она;

2-(пиридин-3-ил)-*N*-[2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-амина;

3-{6-[2-(4-метоксифенил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

3-{6-[(*Z*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она;

5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

3-метокси-6-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-она;

2-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазола;

3-{6-[2-(пиридин-3-ил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

5-{[(5-метоксипиридин-2-ил)окси]метил}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

4-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-4-карбонитрила;

3-{5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-4-карбонитрила;

3-{6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

4-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ола;

5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она;

1-метил-5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она;

5-[4-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

3-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

3-{6-[(6-метоксипиридин-3-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил]диметиламина;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиразин-2-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

4-[5-(1*H*-пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

3-{[(2-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина;

2-(3-фторазетидин-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-{3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-5-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{2*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-ил}-1,3-бензоксазола;

2-{5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-имидазо[1,5-*a*]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}-1,3-бензоксазола;

7-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина;

2-(1*H*-имидазол-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-{5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-имидазо[1,2-*a*]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

4-(5-{[1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

2-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

N-(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил]ацетамида;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амина;

метил({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})амина;

4-(5-{[1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

диметил({2-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]этил})амина;

5-{[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

4-[5-({1-[2-(диметиламино)этил]-1*H*-пиразол-4-ил}метокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-амина;

3-{[(2-{2-бром-5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина;

5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазола;

6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазола;

5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазола;

N-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-амина;

3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-2-карбонитрила;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-метокси-*N*-{[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиридин-2-амина;

4-(5-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;

5-({5-(2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

2-бром-6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}бензонитрила;

4-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамоил}фенил ацетата;

N-(2-фенил-1,3-бензоксазол-5-ил)бензамида;

4-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

2-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

3-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-1-ий-олата;

2-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]ацетамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-2-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-2-карбоксамида;

6-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамида;

3-(бензилокси)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

3-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хинолин-2-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоксамида;

5-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-6-карбоксамида;

(2E)-3-(4-метоксифенил)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]проп-2-енамида;

5-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

3-циано-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-(метилсульфанил)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

бензил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;

5-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-ола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-5-ил)-1,3-бензоксазола;

2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-[(2*R*)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-[(2*S*)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(3-феноксифенил)-1,3-бензоксазола;

6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-она;

5-фенил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(пиридин-2-илметокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-5-карбоксамида;

2-фенил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-5-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-4-(пиримидин-2-ил)бензамида;

1-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамида;

4-[(6-метилпиразин-2-ил)окси]-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-(феноксиметил)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

2-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

4-циано-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

6-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

2-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-4-карбоксамида;

3-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

4-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

4-гидрокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

3-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-оксазол-5-карбоксамида;

5-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

6-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ола;

5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазола;

2-метокси-5-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразина;

3-{6-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

3-метокси-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридазина;

3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрила;

5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;

3-метокси-5-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;

4-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;

2-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразина;

[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил](метил)амина;

(5-метоксипиридин-2-ил)метил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;

2-(5-метоксипиридин-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-(1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

2-(1-бензофуран-5-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}хинолина;

2-[3-(бензилокси)фенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[4-(пиримидин-2-ил)фенил]-1,3-бензоксазола;

2-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиримидина;

6-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-амина;

5-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

6-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;

2-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)-2,3-дигидропиридазин-3-она;

2-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиразина;

5-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиразин-2-она;

6-(6-{[5-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;

5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-1-ий-1-олата;

3-{6-[(5-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин-1-ий-1-олата;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-олата;

(5-гидроксипиридин-2-ил)метил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;

5-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

5-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

4-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

1-метил-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида;

[(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-ил)метил](метил)амина;

6-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она; и

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами.

Также описано соединение формулы (I), выбранное из

трет-бутил 4-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата;

4-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-метокси-*N*-[2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

N-[(4-метоксифенил)метил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(3-бромпиридин-4-ил)-6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазола;

5-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

6-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида;

5-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-карбоксамида;

4-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]бензамида;

5-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

N-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-*N*-{[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил}-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-2-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

5-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

1-метил-4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-1*H*-пиразол-3-карбонитрила;

4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридина;

4-{5-[(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3 карбонитрила;

4-{5-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3 карбонитрила;

5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она;

3-{6-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

4-[5-(пиридин-3-илокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она;

диметил({3-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)феноксиl]пропил})амина;

5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(4-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(3-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
2-(пиридин-3-ил)-5-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазола;
5-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-ола;
1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-она;
6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-дигидроизохинолин-1-она;
2-(пиридин-3-ил)-N-[2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-амина;
3-{6-[2-(4-метоксифенил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;
3-{6-[(*Z*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;
5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
3-метокси-6-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-она;
2-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазола;
3-{6-[2-(пиридин-3-ил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;
5-{[(5-метоксипиридин-2-ил)окси]метил}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
4-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;
4-{5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3 карбонитрила;
3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-4-карбонитрила;
3-{5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-4 карбонитрила;
3-{6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;
4-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;
6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ола;
5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она;

1-метил-5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она;

5-[4-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

3-{6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

3-{6-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридина;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил]диметиламина;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиразин-2-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

4-[5-(1*H*-пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

3-{[(2-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина;

2-(3-фторазетидин-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-{3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-5-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{2*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-ил}-1,3-бензоксазола;

2-{5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-имидазо[1,5-*a*]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}-1,3-бензоксазола;

7-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-

1,7-нафтиридина;
2-(1*H*-имидазол-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-{5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-имидазо[1,2-*a*]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
4-(5-{[1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;
2-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
N-(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил]ацетамида;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амина;
метил({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})амина;
4-(5-{[1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;
диметил({2-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]этил})амина;
5-{[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
4-[5-({1-[2-(диметиламино)этил]-1*H*-пиразол-4-ил}метокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-амина;
3-{[(2-{2-бром-*5H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазола;
6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазола;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазола;
N-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-амина;

3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-2-карбонитрила;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-имидозол-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-метокси-*N*-{[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиридин-2-амина;

4-(5-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;

5-({5-(2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

2-бром-6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}бензонитрила;

4-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамоил}фенил ацетата;

N-(2-фенил-1,3-бензоксазол-5-ил)бензамида;

4-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

2-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида; и

3-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида,

или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами.

Указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами. Подходящие позитрон-излучающие радионуклиды, которые можно включать в соединения, описанные в настоящем документе, включают следующие, но не ограничиваются ими: ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{52}Fe, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{68}Ga, ^{74}As, ^{82}Rb, ^{89}Zr, ^{122}I и ^{124}I. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанные один или более позитрон-излучающие радионуклиды выбраны из: ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{76}Br и ^{124}I. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанные один или более позитрон-излучающие радионуклиды выбраны из ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O и ^{18}F.

Неметаллические радионуклиды могут быть ковалентно связаны с соединениями, описанными в настоящем документе, при помощи взаимодействия, хорошо известного из уровня техники. Когда радионуклид представляет собой излучающий позитроны металл, следует понимать, что для маркировки может потребоваться применение хелатирующего агента. Такие хелатирующие агенты хорошо известны из уровня техники. Визуализирующий агент для ПЭТ можно маркировать излучателем позитронов ^{11}C или ^{18}F. Способы введения в качестве метки ^{11}C могут включать, но не ограничиваются ими, алкилирование при помощи [^{11}C]йодметана или [^{11}C]метилтрифлата. Изотоп ^{11}C имеет период полураспада примерно 20 мин, таким образом, ^{11}C необходимо получать в циклотроне на месте, и обычно его получают в виде [^{11}C]диоксида углерода. Указанный [^{11}C]диоксид углерода превращают в химические соединения, подходящие для радиохимического синтеза (обычно [^{11}C]йодметан или подобное), завершают синтез радиофармацевтического препарата и применяют его на месте в исследовании ПЭТ после определения соответствующий радиохимической чистоты и специфической активности. Типичные способы введения ^{18}F в качестве метки могут включать, но не ограничиваются ими: смещение галогенидной, тозилатной или другой уходящей группы, содержащей [^{18}F]фторид тетрабутиламмония или [^{18}F]фторид калия Kryptofix-222. Период полураспада фтора-18 составляет примерно 110 мин, следовательно, нет необходимости в том, чтобы синтезировать [^{18}F]-радиофармпрепараты непременно там же, где расположен циклотрон или непосредственно в том центре, где производится ПЭТ исследование. Общие методы введения этих позитронных излучателей описаны в литературе (Miller et al., Angewandte Chemie International Edition, 47 (2008), 8998-9033). В настоящем изобретении предложены способы получения диагностических изображений тела субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и получение изображения по меньшей мере части тела указанного субъекта.

Также предложены способы получения диагностических изображений в биологическом образце, включающие приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством визуализирующего агента, описанного в настоящем документе, и получение изображения меченного позитронным излучателем соединения, связанного с биологическим образцом. В указанном способе приведение в контакт и получение изображение можно проводить in vitro; или альтернативно приведение в контакт про-

водится in vivo, а получение изображения in vitro.

Также предложены способы обнаружения наличия или отсутствия нейродегенеративного патологического процесса, опосредованного белком хантингтином (HTT белком) у субъекта, включающие: введение эффективного количества соединения, меченного излучателем позитронов, описанного в настоящем документе; получения изображения с обнаружением наличия или отсутствия агрегатов белка HTT в мозге человека и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения агрегаты белка HTT присутствуют в базальных ганглиях головного мозга субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный патологический процесс представляет собой болезнь Хантингтона (БХ). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения активность указанного эффективного количества указанного визуализирующего агента составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения активность указанного эффективного количества указанного визуализирующего агента составляет примерно 10 мКи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанное получение изображения включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), ПЭТ, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), ПЭТ, совмещенную с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения получение изображения включает визуализацию ПЭТ.

Также в настоящем документе предложены диагностические способы с применением визуализирующих агентов для мониторинга прогрессирования заболевания у пациента путем количественного измерения изменений уровня целевых агрегатов у пациента.

Также предложены способы обнаружения наличия или отсутствия нейродегенеративного патологического процесса, связанного с белком хантингтином (HTT белком), у субъекта, включающие введение эффективного количества соединения, меченного излучателем позитронов, описанного в настоящем документе; получения изображения с обнаружением наличия или отсутствия агрегатов белка HTT у субъекта; и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения агрегаты или мономеры белка HTT присутствуют в головном мозге, печени, сердце или мышцах указанного субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения агрегаты белка HTT присутствуют в базальных ганглиях, коре головного мозга, гиппокампе или в стволе головного мозга субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный патологический процесс представляет собой болезнь Хантингтона (БХ). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения активность указанного эффективного количества указанного визуализирующего агента составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения активность указанного эффективного количества указанного визуализирующего агента составляет примерно 10 мКи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанное получение изображения включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), ПЭТ, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), ПЭТ, совмещенную с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения получение изображения включает визуализацию ПЭТ.

Также предложены способы обнаружения наличия или отсутствия нейродегенеративного патологического процесса, связанного с β-амилоидным белком, у субъекта, включающие: введение эффективного количества соединения, меченного излучателем позитронов, описанного в настоящем документе; получения изображения с обнаружением наличия или отсутствия агрегатов β-амилоидного белка у субъекта; и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения агрегаты или мономеры β-амилоидного белка присутствуют в головном мозге, печени, сердце или мышцах указанного субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения агрегаты β-амилоидного белка присутствуют в базальных ганглиях, коре головного мозга, гиппокампе или в стволе головного мозга субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный патологический процесс представляет собой болезнь Хантингтона (БХ). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения активность указанного эффективного количества указанного визуализирующего агента составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мКи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения активность указанного эффективного количества указанного визуализирующего агента составляет примерно 10 мКи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанное получение изображения включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), ПЭТ, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), ПЭТ, совмещенную с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения получение изображения включает ПЭТ-визуализацию.

В настоящем документе описаны соединения, имеющие кинетику связывания с агрегатами HTT белка или β-амилоидного белка подходящую для того, чтобы функционировать в качестве эффективных визуализирующих агентов для агрегатов HTT белка или агрегатов β-амилоидного белка. К соединениям

согласно настоящему изобретению, которые будут действовать как эффективные визуализирующие агенты для агрегатов HTT белка, предъявляются следующие требования: 1) высокое сродство к агрегатам белка HTT; 2) низкое сродство к близлежащим структурам; 3) медленная кинетика диссоциации из агрегатов белка HTT, что удобно выражать через константу скорости диссоциации k_{diss}, определенную в нижеследующей формуле, где A и B относятся к агрегату белка HTT и к визуализирующему агенту, а k_{assn} представляет собой константу скорости ассоциации.

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

Часть мозга, которая наиболее подвержена БХ и, следовательно, наиболее вероятно будет содержать HTT белковые аномалии, представляет собой группу нервных клеток у основания мозга, известного под общим названием базальных ганглиев. Базальные ганглии ответственны за движения тела, которыми управляют мышцы, или "моторные движения". Основными компонентами базальных ганглиев являются хвостатое ядро и скорлупа (вместе известные как стриатум) и бледный шар (внешние и внутренние области). В состав базальных ганглиев часто также включают черную субстанцию и субталамическое ядро.

Термин "базальные ганглии" относится к группе подкорковых ядер, отвечающих в первую очередь за управление движениями, а также имеющих другие роли, такие как двигательное обучение, исполнительные функции и поведение, а также эмоции. Нарушения в сети базальных ганглиев лежат в основе нескольких двигательных расстройств. Для нормальной функции базальных ганглиев требуется тонкая настройка возбудимости нейронов внутри каждого ядра, чтобы определить точную степень усиления или торможения движения в каждый конкретный момент. Это обеспечивается посредством комплексной организации стриатума, где возбудимость средних шипиковых нейронов контролируется несколькими пред- и постсинаптическими механизмами и интернейронной активностью, а также обеспечивается несколькими рекуррентными или внутренними цепями базальных ганглиев. Моторная цепь базальных ганглиев имеет две точки входа, стриатум и субталамическое ядро, а также выход, внутреннюю часть бледного шара, который соединен с корой головного мозгу через моторный таламус. В настоящем документе предложены способы визуализации части мозга субъекта, включающие введение соединения, меченного излучателем позитронов, описанного в настоящем документе, субъекту, например в сосудистую систему субъекта, откуда указанное соединение проходит через гематоэнцефалический барьер, и последующего получения изображения по меньшей мере части головного мозга субъекта, в которой распределено указанное соединение.

Также предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, меченного излучателем позитронов, описанного в настоящем документе, или его соли, совместно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, наполнителями или разбавителями. Визуализирующий агент или его фармацевтическую композицию можно вводить субъекту, нуждающемуся в лечении, любым подходящим способом введения. Способы введения могут включать, например, парентеральное введение (в том числе подкожное, внутримышечное, внутривенное, при помощи, например, капельного вливания). Другие пригодные способы введения включают (но не ограничиваются ими) пероральное, ректальное, назальное, местное (в том числе трансбуккальное и сублингвальное), инфузию, вагинальное, внутрикожное, интраперитонеальное, интракраниальное, интратекальное и эпидуральное введение или введение путем пероральной или назальной ингаляции, при помощи, например, распылителя или ингалятора, или с помощью имплантата.

Визуализирующий агент или его фармацевтическую композицию можно также вводить при помощи микросфер, липосом, других систем доставки, микрочастиц или составов с замедленным высвобождением, помещенных в некоторые ткани, включая кровь. Подходящие примеры носителей с замедленным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в виде известных изделий, например суппозитории или микрокапсулы. Примеры методик и протоколов, упомянутых выше, и другие методики и протоколы, которые можно применять согласно настоящему изобретению, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Gennaro, A.R., Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (Dec. 15, 2000) ISBN 0-912734-04-3 и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N.C. et al. 7th Edition ISBN 0-683305-72-7, содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Также предложено применение соединений, меченных излучателями позитронов, описанных в настоящем документе, для получения визуализирующего агента для применения в способе диагностики индивидуума.

Предложены способы получения диагностических изображений, включающие позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). ПЭТ включает введение позитронно-излучающего радиофармпрепарата субъекту. После того как радиофармпрепарат был выдержан в течение достаточного количества времени для того, чтобы связаться с интересующей целью, субъекта помещают внутрь сканирующего устройства, содержащего кольцо сцинтилляционных детекторов. Излучаемые позитроны проходят короткие (изотопно-зависимые) расстояния через ткань субъекта до момента взаимодействия с электроном. Взаимодействие аннигилирует как электрон, так и позитрон, с получением пары фотонов, движущихся в примерно противоположных направлениях. Они обнаруживаются тогда, когда достигают сцинтиллятора в сканирующем устройстве. Фотоны, которые прибывают не парами, игнорируются. Также предложены

способы получения диагностических изображений, включающие ПЭТ с одновременной компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) или с одновременной магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ). Компьютерная томография использует рентгеновские лучи для отображения структуры мозга, в то время как магнитно-резонансная томография использует магнитные поля и радиоволны. Другие применения визуализирующих агентов и способов, описанных в настоящем документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с настоящим описанием, среди прочего.

Как будет понятно, стадии способов, описанных в настоящем документе, не требуется выполнять какое-либо определенное количество раз или в какой-либо определенной последовательности. Дополнительные цели, преимущества и новые признаки изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после изучения следующих примеров, которые представлены исключительно в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Примеры

Коммерчески доступные реагенты и растворители (степени чистоты "для ВЭЖХ") использовали без дополнительной очистки. Спектры ^{1}H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX 500 МГц или спектрометре Bruker DPX 250 МГц в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги δ выражены в частях на миллион (ppm). Сильную катионообменную хроматографию (SCX) проводили на Biotage Isolute Flash SCX-2, загружая образец в метаноле, и элюировали метанолом, а затем 5% аммиаком в метаноле.

Аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1278) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV с применением колонок с обращенной фазой Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1 × 50 мм), градиент 5-100% B (A = вода/0,1% муравьиная кислота, B = ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) в течение 3 мин, вводимый объем 3 мкл, объемная подача = 1,0 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием фотодетектора SPD-M20A с диодной матрицей. Масс-спектры были получены в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 2 сканирования в 1 с с помощью LCMS2010EV. Данные обобщали и готовили отчет с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и Port.

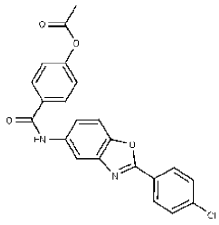
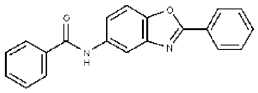
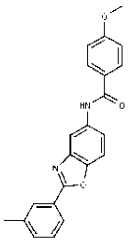
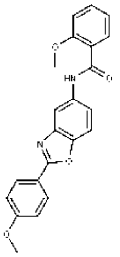
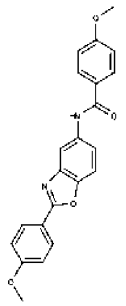
Аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1673) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV с применением колонок с обращенной фазой Supelco Ascentis Express (2,7 мкм, 2,1 × 30 мм), градиент 5-100% B (A = вода/0,1% муравьиная кислота, B = ацетонитрил/0,1 % муравьиная кислота) в течение 1,6 мин, вводимый объем 3 мкл, объемная подача =1,0 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием фотодетектора SPD-M20A с диодной матрицей. Масс-спектры были получены в диапазоне m/z от 100 до 100 при частоте дискретизации 2 сканирования в 1 с с помощью LCMS2010EV. Данные обобщали и готовили отчет с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и Port.

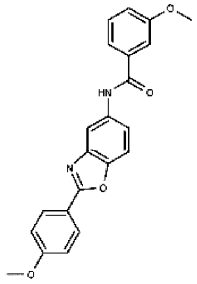
В качестве альтернативы, аналитическую ВЭЖХ-МС (METCR1416) проводили на системах Shimadzu LCMS-2010EV с применением колонок с обращенной фазой Water Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1 × 100 мм), градиент 5-100% B (A = вода/0,1% муравьиная кислота, B = ацетонитрил/0,1 % муравьиная кислота) в течение 7 мин, вводимый объем 3 мкл, объемная подача = 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием фотодетектора SPD-M20A с диодной матрицей. Масс-спектры были получены в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 2 сканирования в 1 с с помощью LCMS2010EV. Данные обобщали и готовили отчет с помощью программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и Port.

В качестве альтернативы, аналитическую ВЭЖХ-МС (Met-УВЭЖХ uHPLC-AB-101) проводили на системе Waters Acquity UPLC с детекторами Waters PDA и ELS с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C-18, (1,7 мкМ, 2,1 × 100 мм при температуре колонки 40°C, градиент 5-100% B (A = вода/0,1% муравьиная кислота; B = ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) в течение 5,3 мин, а затем 100% B в течение 0,5 мин, объемная подача = 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием Waters Acquity с диодной матрицей. Масс-спектры были получены в диапазоне m/z от 150 до 850 при частоте дискретизации 5 сканирований в 1 с с помощью Waters SQD. Данные обобщали и готовили отчет с помощью программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx. Все соединения в примерах проявляют чистоту ЖХ > 95%, если не указано иное.

Таблица 1

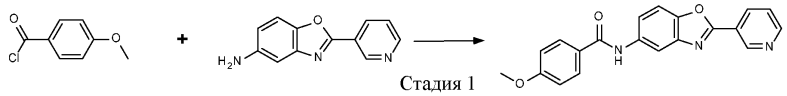
Коммерчески доступные соединения

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		406,82	4-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамоил}фенил ацетат	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,89 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 407
2		314,34	*N*-(2-фенил-1,3-бензоксазол-5-ил)бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,55 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 315
3		358,39	4-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,86 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 359
4		374,39	2-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,85 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 375
5		374,39	4-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,56 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 375

6		374,39	3-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,64 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 375

Способ 1.

Схема способа 1



Стадия 1

Стадия 1, способ 1. 4-Метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид.

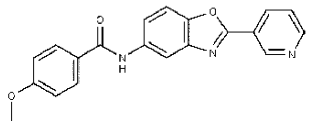
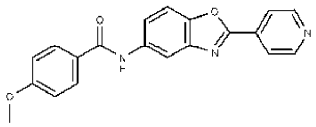
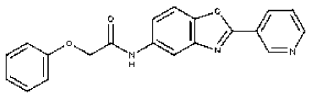
К перемешиваемому раствору 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина (53 мг, 0,25 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 4-метоксибензоилхлорид (41 мкл, 0,293 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли воду (10 мл) и указанную смесь перемешивали в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали и растирали с обработкой ультразвуком в диэтиловом эфире с получением 63 мг указанного в заголовке соединения (выход 62%) в виде порошка бежевого цвета.

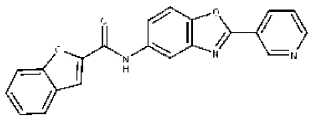
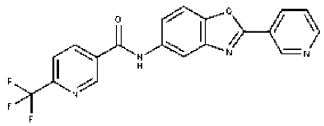
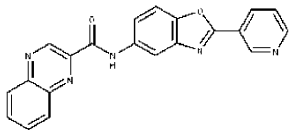
Пример 1, способ 1. 4-Метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид.

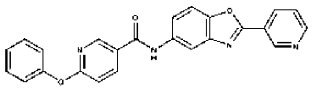
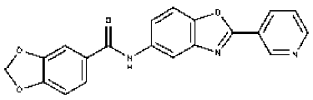
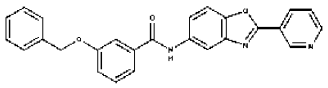
δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,29 (s, 1H), 9,36 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,73 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 346.

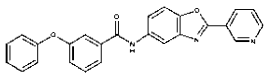
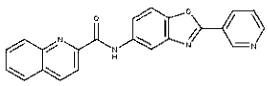
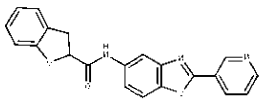
Таблица 2

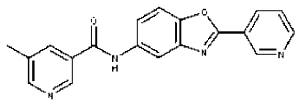
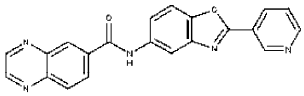
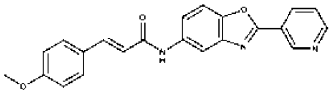
Следующие примеры получали согласно способу 1, описанному выше.

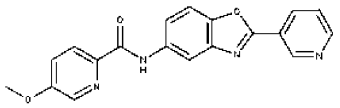
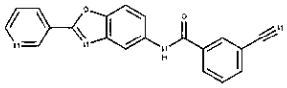
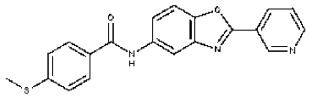
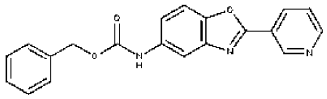
Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		345,35	4-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,73 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 346
2		345,35	4-метокси-*N*-[2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,57 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 346
3		345,36	2-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]ацетамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,94 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 346

4		355,35	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,17 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 356
5		384,32	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-(трифторметил) пиридин-3-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,91 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 385
6		367,37	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,12 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 368

7		408,42	6-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,23 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 409
8		359,34	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,73 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 360
9		421,46	3-(бензилокси)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,67 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 422

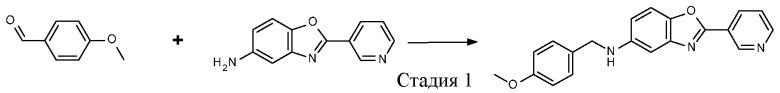
10		407,43	3-феноксн-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,66 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 408
11		366,38	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хинолин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,59 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 367
12		357,37	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,01 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 358

13		330,35	5-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,01 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 331
14		367,37	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-6-карбоксамид	Tr(MET-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,39 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 368
15		371,40	(2*E*)-3-(4-метоксифенил)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]проп-2-енамид	Tr(METCR1600) = 4,11 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 372

16		346,35	5-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,93 минут, (ES^+) (M + H)$^+$ 347
17		340,34	3-циано-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,72 минут, (ES^+) (M + H)$^+$ 341
18		361,42	4-(метилсульфанил)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,09 минут, (ES^+) (M + H)$^+$ 362
19		345,36	бензил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,24 минут, (ES^+) (M + H)$^+$ 346

Способ 2.

Схема способа 2



Стадия 1, способ 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин.

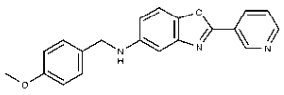
К перемешиваемой суспензии 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина (50 мг, 0,24 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли 4-метоксибензальдегид (32 мг, 0,24 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (60 мг, 0,28 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (60 мг, 0,28 ммоль) и уксусной кислотой (0,026 мл, 0,47 ммоль) и перемешивали при температуре 40°C в течение 48 ч. Затем смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (15 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали указанное в заголовке соединение (13,8 мг, выход 18%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,26 (dd, J = 2,2, 0,6 Гц, 1H), 8,75 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,44 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,61 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,7 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,93-6,85 (m, 2H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,34 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,98 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 332.

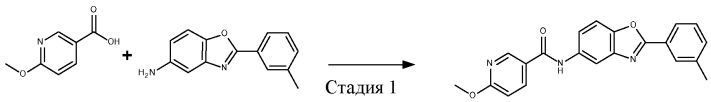
Следующий пример получали согласно способу 2, описанному выше.

Таблица 3

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		331,37	*N*-[(4-метоксифенил)метил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,98 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 332

Способ 3.

Схема способа 3



Стадия 1, способ 3. 6-Метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид.

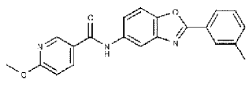
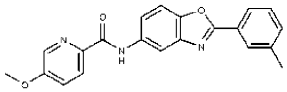
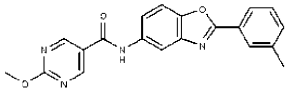
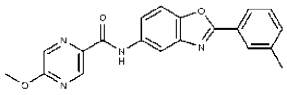
К перемешиваемой суспензии 6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (75 мг, 0,49 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли 1-хлор-N,N-2-триметилпроп-1-ен-1-амин (71 мкл, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли 2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-амин (100 мг, 0,45 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (68 мкл, 0,49 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. К смеси добавляли воду (5 мл) и отделяли органический слой. Водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (5 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором карбоната калия (5 мл). После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат в дихлорметане) и растирания с минимальным количеством диэтилового эфира получали 24 мг указанного в заголовке соединения (выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1 способ 3. 6-Метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,42 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,68 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 360.

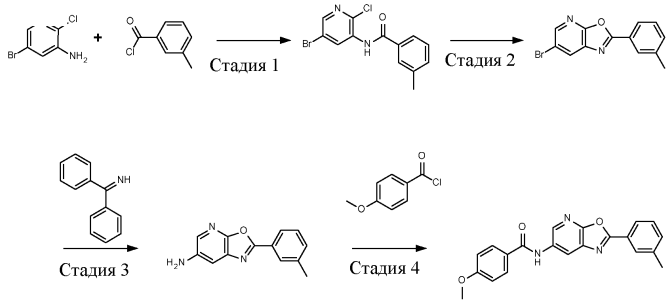
Следующие примеры получали согласно способу 3, описанному выше.

Таблица 4

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		359,38	6-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,68 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 360
2		359,38	5-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 4,09 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 360
3		360,37	2-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,36 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 361
4		360,37	5-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 4,05 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 361

Способ 4.

Схема способа 4



Стадия 1, способ 4. N-(5-Бром-2-хлорпиридин-3-ил)-3-метилбензамид.

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-хлорпиридин-3-амина (500 мг, 2,41 ммоль) в пиридине (5 мл) при температуре 0°C добавляли 3-метилбензоилхлорид (410 мг, 2,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К указанной смеси добавляли воду (50 мл). Осадок фильтровали и промывали водой с получением 653 мг указанного в заголовке соединения (выход 83%) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 10,28 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Гц, 1H),

8,39 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,45 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 2,25 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 325/327.

Стадия 2, способ 4. 6-Бром-2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин.

К смеси N-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)-3-метилбензамида (200 мг, 0,61 ммоль), йодида меди(I) (6 мг, 0,03 ммоль), N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (7 мкл, 0,06 ммоль) и карбоната калия (170 мг, 1,23 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь добавляли к разбавленному водному раствору аммиака (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Слои этилацетата объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 120 мг указанного в заголовке соединения (выход 67%) в виде твердого вещества бежевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,59 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,53 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 2,58 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 289/291.

Стадия 3, способ 4. 2-(3-Метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амин.

Смесь 6-бром-2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридина (230 мг, 0,8 ммоль), дифенилметанимина (217 мг, 1,19 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (44 мг, 0,05 ммоль), 9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфан) (41 мг, 0,07 ммоль) и карбоната цезия (415 мг, 1,27 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (2 мл) перемешивали в атмосфере азота при температуре 120°C в течение 16 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и смесь обрабатывали 2 N раствором соляной кислотой (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали при помощи сильной катионообменной хроматографии (SCX) и растирали с диэтиловым эфиром. 20 мг из 123 мг очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% этилацетат в дихлорметане) с получением 14 мг указанного в заголовке соединения (выход 8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,04-7,89 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,54 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 226.

Стадия 4, способ 4. 4-Метокси-N-[2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]бензамид.

К перемешиваемому раствору 2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амина (0,249 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 4-метоксибензоилхлорид (41 мкл, 0,293 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат в дихлорметане) получали 55 мг указанного в заголовке соединения (выход 52%) в виде порошка белого цвета.

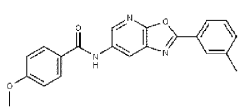
Пример 1, способ 4. 4-Метокси-N-[2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]бензамид.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,47 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,10-7,94 (m, 4H), 7,58-7,44 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,64 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 360.

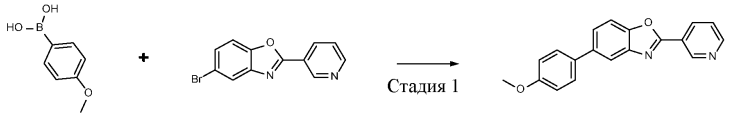
Следующий пример получали согласно способу 4, описанному выше.

Таблица 5

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		359,38	4-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,64 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 360

Способ 5.

Схема способа 5



Стадия 1, способ 5. 5-(4-Метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

4-Метоксифенилбороновую кислоту (61 мг, 0,4 ммоль) и 5-бром-2-(3-пиридинил)-1,3-бензоксазол (100 мг, 0,36 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота в герметично закрытой пробир-

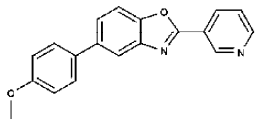
ке. Добавляли 2 М раствор карбоната натрия (0,36 мл, 0,73 ммоль) с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (21 мг, 0,018 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 110°С в течение ночи. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-70% этилацетат в гептане) получали 74 мг указанного в заголовке соединения (выход 67%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 5. 5-(4-Метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 9,50 (s, 1H), 8,78 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,54 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 7,9, 4,9 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 3,87 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,58 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 303.

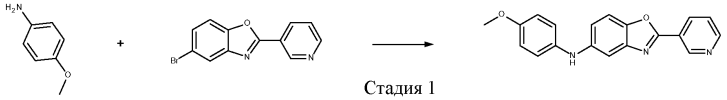
Следующий пример получали согласно способу 5, описанному выше.

Таблица 6

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		302,33	5-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,58 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 303

Способ 6.

Схема способа 6



Стадия 1

Стадия 1, способ 6. N-(4-Метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин.

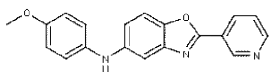
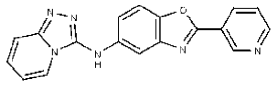
В пробирку для проведения реакций под давлением загружали 9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис-(дифенилфосфан) (32 мг, 0,055 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (17 мг, 0,018 ммоль) и 1,4-диоксан (2 мл). Указанную смесь дегазировали с использованием потока азота в течение 10 мин. Затем смесь нагревали при температуре 110°С в течение 1 мин и охлаждали до комнатной температуры. В атмосфере азота добавляли n-анизидин(25 мг, 0,2 ммоль), 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин (50 мг, 0,18 ммоль) и карбонат цезия (178 мг, 0,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре 110°С в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 18 мг указанного в заголовке соединения (выход 31%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 6. N-(4-Метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,31 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,48 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 3,73 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,17 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 318.

Следующие примеры получали согласно способу 6, описанному выше.

Таблица 7

1		317,34	*N*-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,17 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 318
2		328,33	2-(пиридин-3-ил)-*N*-{[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил}-1,3-бензоксазол-5-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,6 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 329

Способ 7.

Схема способа 7

Стадия 1, способ 7. 2-(Пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин.

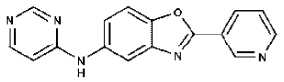
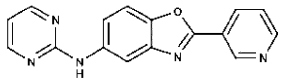
4-Хлорпиримидина гидрохлорид (71 мг, 0,47 ммоль), 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин (50 мг, 0,24 ммоль), диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,71 ммоль) и 2-пропанол (1 мл) нагревали в микроволновой печи при температуре 120°C в течение 3 ч. Указанную указанную реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 7,2 мг указанного в заголовке соединения (выход 11%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1 способ 7. 2-(Пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,79 (s, 1H), 9,35 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 5,9, 1,1 Гц, 1H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,23 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 290.

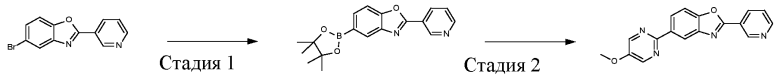
Следующие примеры получали согласно способу 7, описанному выше.

Таблица 8

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		289,29	2-(пиридин-3-ил)-*N*-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,23 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 290
2		289,29	2-(пиридин-3-ил)-*N*-(пиримидин-2-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин	Tr(METCR1416 выс. разреш. 7 минут) = 2,25 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 290

Способ 8.

Схема способа 8



Стадия 1, способ 8. 2-(Пиридин-3-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол.

Суспензию 5-бром-2-(3-пиридинил)-1,3-бензоксазола (200 мг, 0,73 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (221 мг, 0,87 ммоль) и ацетата калия (214 мг, 2,18 ммоль) в ДМСО (4 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27 мг, 0,036 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Затем указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) получали 143 мг указанного в заголовке соединения (выход 61%) в виде твердого вещества белого цвета. Tr(METCR1278) = 2,25 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 323.

Стадия 2, способ 8. 5-(5-Метоксипиримидин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

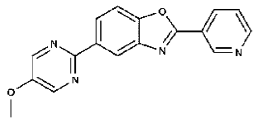
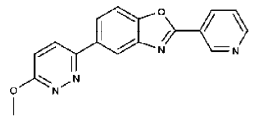
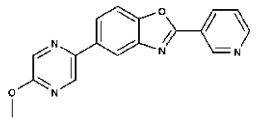
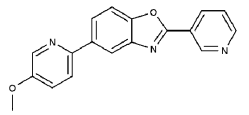
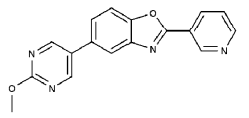
2-Хлор-5-метоксипиримидин (69 мг, 0,48 ммоль) и 2-(пиридин-3-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол (140 мг, 0,43 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота в герметично закрытой пробирке. Добавляли 2 М раствор карбоната натрия (0,43 мл, 0,87 ммоль) с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (25 мг, 0,022 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110°C в течение ночи. Затем указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-2% метанол в дихлорметане) получали 24 мг указанного в заголовке соединения (выход 18%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 8. (125-1) 5-(5-Метоксипиримидин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,38 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,66 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,57 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,87 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 305.

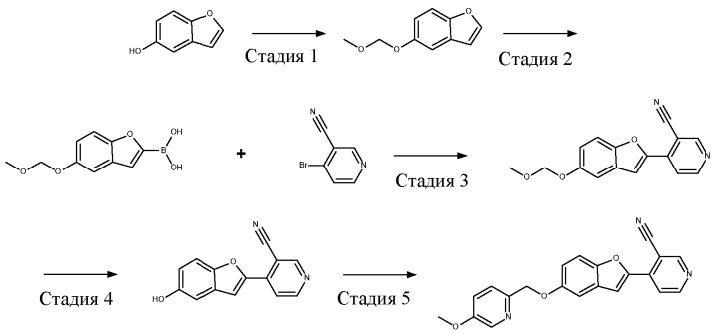
Следующие примеры получали согласно способу 8, описанному выше.

Таблица 9

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		304,30	5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,87 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 305
2		304,30	5-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,53 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 305
3		304,30	5-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,11 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 305
4		303,31	5-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,02 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 304
5		304,30	5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,57 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 305

Способ 9.

Схема способа 9



Стадия 1, способ 9. 5-(Метоксиметокси)-1-бензофуран.

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 579 мг, 14,48 ммоль) суспендировали в безводном N,N-

диметилформамиде (25 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Медленно добавляли 5-гидроксибензофуран (1,85 г, 13,79 ммоль), растворенный в N,N-диметилформамиде (10 мл). Указанную смесь перемешивали в атмосфере азота и нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до температуры 0°C, затем в течение 30 мин по каплям добавляли хлор(метокси)метан (1,1 мл, 14,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (5 × 50 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,3 г указанного в заголовке соединения (выход 89%) в виде масла бледно-желтого цвета. Tr(METCR1278) = 1,95 мин, без ионизации.

Стадия 2, способ 9. [5-(Метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]бороновая кислота.

5-(Метоксиметокси)-1-бензофуран (1,00 г, 5,35 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл) и охлаждали до температуры -78°C в атмосфере азота. По каплям добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексанах (3,51 мл, 5,62 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре -78°C. По каплям добавляли триизопропилборат (2,47 мл, 10,7 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 2 М раствор соляной кислоты (16 мл) и указанную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали трет-бутил метиловым эфиром (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-80% этилацетат в гептане) получали 374 мг указанного в заголовке неочищенного соединения (выход 31%) в виде твердого вещества бежевого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3, способ 9. 4-[5-(Метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

[5-(Метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]бороновую кислоту (374 мг, 1,68 ммоль), 4-бромпиридин-3-карбонитрил (339 мг, 1,85 ммоль) и 2 М раствор трикалийфосфата (1,7 мл) суспендировали в N,N-диметилформамиде (20 мл) и обрабатывали ультразвуком в потоке азота в течение 5 мин. Добавляли (1R,4S)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил[(1S,4R)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]фосфан-хлор[2'-(диметиламино)бифенил-2-ил]палладий (1:1) (47 мг, 0,08 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 75°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и все растворители удаляли в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) получали 354 мг указанного в заголовке соединения (выход 52%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,20 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 281.

Стадия 4, способ 9. 4-[5-Гидрокси-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

К раствору 4-[5-(метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила (240 мг, 0,86 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 3 М раствор соляной кислоты (2,8 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и этилацетат (100 мл). Смесь фильтровали (стекловолокнистая фильтровальная бумага) и сушили при пониженном давлении в течение 2 ч с получением 207 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде твердого вещества желтого цвета. Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,41 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 237.

Стадия 5, способ 9. 4-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил.

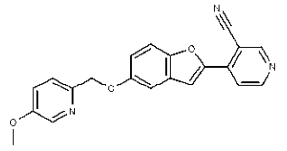
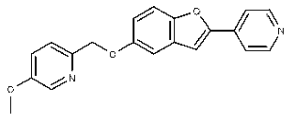
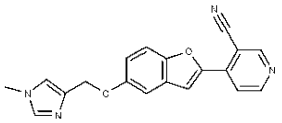
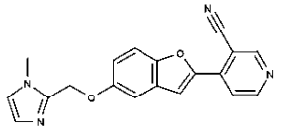
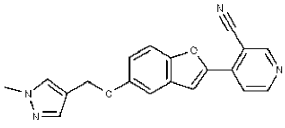
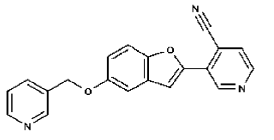
4-(5-Гидрокси-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (98%, 50 мг, 0,21 ммоль), 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина гидрохлорид (44 мг, 0,23 ммоль) и йодид калия (34 мг, 0,21 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (2 мл) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 25 мг, 0,62 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 15 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (50 м) и водой (20 м), водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 30 м), затем объединенные органические слои промывали водой (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) получали 34,8 мг указанного в заголовке соединения (выход 47%) в виде порошка белого цвета.

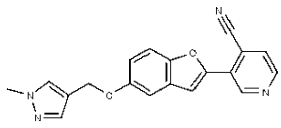
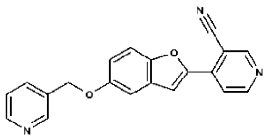
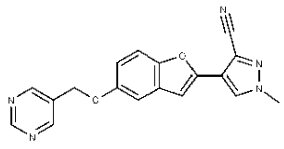
Пример 1, способ 9. 4-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,12 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,99-7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,15 мин, (ES+) $(M+H)^+$ 358.

Следующие примеры получали согласно способу 9, описанному выше.

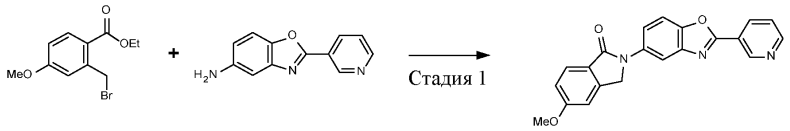
Таблица 10

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		357,36	4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,15 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 358
2		332,35	4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,92 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 333
3		330,34	4-{5-[(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,67 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 331
4		330,34	4-{5-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,66 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 331,1
5		330,34	4-{5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,94 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 331
6		327,34	3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-4-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,24 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 328

7		330,34	3-{5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-4-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,95 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 331
8		327,34	4-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	Tr() = 2,22 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 328
9		331,33	1-метил-4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-1*H*-пиразол-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,91 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 332

Способ 10.

Схема способа 10



Стадия 1, способ 10. 5-Метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он.

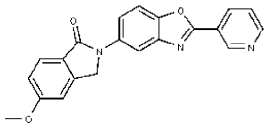
Этил 2-(бромметил)-4-метоксибензоат (100 мг, 0,37 ммоль, как описано в WO2009042907), 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин (93 мг, 0,44 ммоль) и диизопропилэтиламин (77 мкл, 0,44 ммоль) растворяли в этаноле (4 мл) и нагревали до температуры 110°С в пробирке для проведения реакций под давлением в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали раствором моногидрата гидроксида лития (46 мг, 1,10 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем концентрировали. После растирания в кипящей смеси этилацетат-этанол (1:1 об./об.) с последующей перекристаллизацией из ДМСО получено 5 мг указанного в заголовке соединения (выход 5%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 10. 5-Метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО+5% DCl/D_2O) 9,56 (d, J = 1,76 Гц, 1Н), 9,18 (dt, J = 1,53, 8,20 Гц, 1Н), 9,10-9,04 (m, 1Н), 8,35 (d, J = 2,08 Гц, 1Н), 8,24 (dd, J = 5,70, 8,09 Гц, 1Н), 8,03 (dd, J = 2,17, 9,00 Гц, 1Н), 7,92 (d, J = 9,00 Гц, 1Н), 7,70 (d, J = 8,43 Гц, 1Н), 7,22 (d, J = 1,76 Гц, 1Н), 7,08 (dd, J = 2,16, 8,44 Гц, 1Н), 5,05 (s, 2Н), 3,85 (s, 3Н). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,88 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 358.

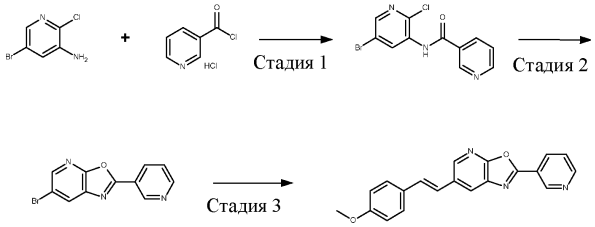
Следующий пример получали согласно способу 10, описанному выше.

Таблица 11

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		357,36	5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-он	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,88 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 358

Способ 11.

Схема способа 11



Стадия 1, способ 11. N-(5-Бром-2-хлорпиридин-3-ил)пиридин-3-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-хлорпиридин-3-амина (1,00 г, 4,82 ммоль) в пиридине (10 мл) при охлаждении льдом добавляли гидрохлорид никотиноилхлорида (0,94 г, 5,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Указанную смесь концентрировали, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,1 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества серого цвета. После фильтрования водного экстракта получали еще 0,18 г указанного в заголовке соединения в виде порошка серого цвета, добавляли к полученному ранее соединению с получением 1,28 г (выход 85%). Tr(METCR1278) = 1,57 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 312, 314.

Стадия 2, способ 11. 3-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

N-(5-Бром-2-хлорпиридин-3-ил)пиридин-3-карбоксамид (318 мг, 0,68 ммоль), йодид меди(I) (6,5 мг, 0,034 ммоль), N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (6,0 мг, 0,068 ммоль) и карбонат калия (0,19 г, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) загружали в пробирку для проведения реакций под давлением. Указанную смесь дегазировали с использованием потока азота в течение 10 мин и нагревали при температуре 110°C в течение 16 ч. Указанную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с метанолом (4 мл) с получением 95 мг указанного в заголовке соединения (выход 50%) в виде порошка светло-коричневого цвета. Tr(METCR1278) = 1,85 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 276/278.

Стадия 3, способ 11. 3-{6-[(E)-2-(4-Метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

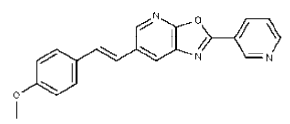
3-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин (95 мг, 0,18 ммоль), 4-метоксистирол (78 мг, 0,58 ммоль), трифенилфосфин (15 мг, 0,058 ммоль) и карбонат калия (120 мг, 0,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) загружали в пробирку для проведения реакций под давлением. Указанную смесь дегазировали с использованием потока азота в течение 5 мин и затем нагревали при температуре 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и фильтровали с получением твердого вещества коричневого цвета, которое сушили в вакууме (80 мг). Затем твердое вещество вместе с 4-метоксистиролом (78 мг, 0,58 ммоль), трифенилфосфином (15 мг, 0,058 ммоль) и карбонатом калия (120 мг, 0,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) загружали в пробирку для проведения реакций под давлением. Указанную смесь дегазировали с использованием потока азота в течение 5 мин и затем нагревали при температуре 90°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и фильтровали с получением твердого вещества черного цвета, которое промывали этилацетатом (2 мл). Затем указанное твердое вещество растворяли в ДМСО (2 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-2% метанол в дихлорметане) и перекристаллизации в ДМСО:ацетонитриле (1:1) получали 2 мг указанного в заголовке соединения (выход 2%) в виде порошка белого цвета.

Пример 3, способ 11. 3-{6-[(E)-2-(4-Метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,38 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,65-8,52 (m, 3H), 7,69 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,54 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 330.

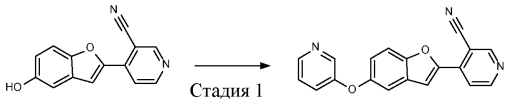
Следующий пример получали согласно способу 11, описанному выше.

Таблица 12

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		329,35	3-{6-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,54 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 330

Способ 12.

Схема способа 12



Стадия 1, способ 12. 4-[5-(Пиридин-3-илокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

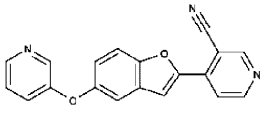
Карбонат цезия (138 мг, 0,42 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (47 мкл, 0,21 ммоль) и йодид меди(I) (4 мг, 0,02 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) и перемешивали в пробирке с завинчивающейся крышкой в течение 5 мин при комнатной температуре. Добавляли 4-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (50 мг, 0,21 ммоль, полученный в соответствии со способом 9) и 3-йодпиридин (46 мг, 0,22 ммоль), указанную реакционную смесь герметизировали и нагревали до температуры 60°C в течение 16 ч, затем до температуры 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли в вакууме. Остаток обрабатывали ультразвуком в этилацетате (20 мл) и пропускали через слой целита. Указанный слой промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 12,5 мг указанного в заголовке соединения (выход 18%) в виде порошка рыжевато-коричневого цвета.

Пример 1, способ 12. 4-[5-(Пиридин-3-илокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,14 (s, 1H), 8,95 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 3,9, 2,1 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,65 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 314.

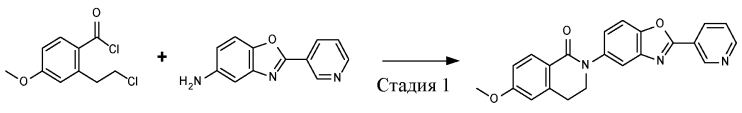
Следующий пример получали согласно способу 12, описанному выше.

Таблица 13

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		313,31	4-[5-(пиридин-3-илокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,65 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 314

Способ 13.

Схема способа 13



Стадия 1, способ 13. 6-Метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-он.

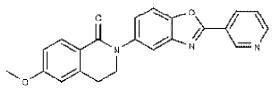
2-(2-Хлорэтил)-4-метоксибензоил хлорид (226 мг, 0,97 ммоль, как описано в WO2007093366) и 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин (205 мг, 0,97 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 78 мг, 1,9 ммоль) и смесь нагревали до температуры 60°C в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл), насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиная кислота) получено 23 мг указанного в заголовке соединения (выход 5%) в виде порошка белого цвета.

Пример 1, способ 13. 6-Метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,37 (d, J = 1,63 Гц, 1H), 8,82 (dd, J = 1,59, 4,81 Гц, 1H), 8,56 (dt, J = 1,87, 7,99 Гц, 1H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,67 (dd, J = 4,82, 7,96 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 2,08, 8,70 Гц, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,46 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,41 Гц, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,83 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 372.

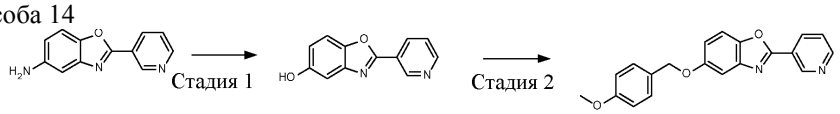
Следующий пример получали согласно способу 13, описанному выше.

Таблица 14

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		371,39	6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,83 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 372

Способ 14.

Схема способа 14



Стадия 1, способ 14. 2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол.

2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин (350 мг, 1,66 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору серной кислоты (1,76 мл, 33,14 ммоль) в воде (5,25 мл) при комнатной температуре. Раствор охлаждали до температуры 0-5°C и по каплям добавляли раствор нитрита натрия (126 мг, 1,82 ммоль) в воде (3,5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре 0-5°C. Раствор нитрата меди(II) (20,5 г, 109,4 ммоль) в воде (35 мл) добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением оксида меди(I) (237 мг, 1,66 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь подщелачивали с использованием насыщенного раствора гидрокарбоната натрия до достижения значения pH 8-9. Добавляли 10% водный раствор аммиака (30 мл) и полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% метанол в дихлорметане) получали 127 мг указанного в заголовке соединения (выход 36%) в виде порошка желтого цвета. Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,77 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 213.

Стадия 2, способ 14. 5-[(4-Метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 5,7 мг, 0,14 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ола (30 мг, 0,14 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли раствор 4-метоксибензилбромида (28 мг, 0,14 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Указанную смесь гасили водой (0,5 мл), разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане), растирании в ацетонитриле (2 мл) и сушки в вакууме получали 12 мг указанного в заголовке соединения (выход 26%) в виде порошка белого цвета.

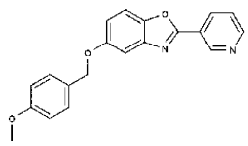
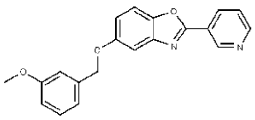
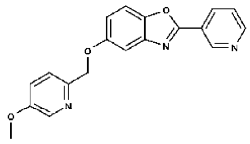
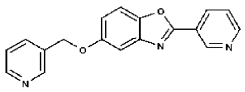
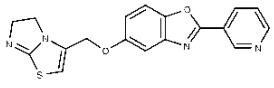
Пример 1, способ 14. 5-[(4-Метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

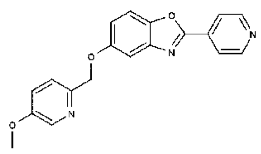
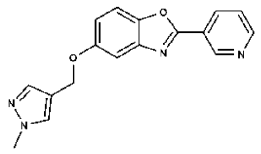
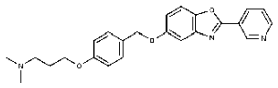
δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,32 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,50 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,10 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-

101) = 3,56 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 333.

Следующие примеры получали согласно способу 14, описанному выше.

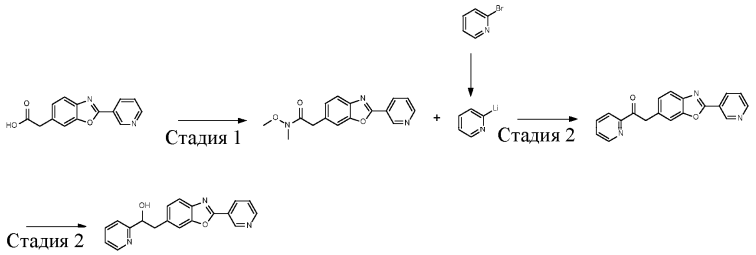
Таблица 15

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		332,35	5-[(4-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,56 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 333
2		332,35	5-[(3-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,58 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 333
3		333,34	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,61 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 334
4		303,31	2-(пиридин-3-ил)-5-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,73 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 304
5		350,39	5-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,47 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 351

6		333,34	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,45 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 334
7		306,32	5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,4 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 307
8		403,47	Диметил({3-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)феноксил]пропил})амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,01 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 404

Способ 15.

Схема способа 15



Стадия 1, способ 15. N-Метокси-N-метил-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]ацетамид.

К перемешиваемому раствору 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]уксусной кислоты (200 мг, 0,79 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N-метоксиметанамина гидрохлорид (92 мг, 0,94 ммоль), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиниум 3-оксид гексафторфосфат (329 мг, 0,86 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,41 мл, 2,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуры в течение 2 ч, затем распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 50-100% этилацетат в гептане) получали твердое вещество белого цвета, которое затем растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали водой (2 × 15 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 162 мг указанного в заголовке соединения (выход 69%) в виде твердого вещества белого цвета. Tr(METCR1278) = 1,54 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 298.

Стадия 2, способ 15. 1-(Пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-он.

К раствору 2-бромпиридина (94 мг, 0,59 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при температуре -78°C по каплям добавляли н-бутиллитий (1,6 М раствор в гексанах, 0,40 мл, 0,64 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при температуре -78°C по каплям добавляли раствор N-метокси-N-метил-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]ацетамида (160 мг, 0,54 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем указанную реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч.

Реакционную смесь охлаждали до температуры -78°C и гасили при помощи насыщенного раствора хлорида аммония (1 мл). Указанную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) получали 44 мг указанного в заголовке соединения (выход 26%) в виде твердого вещества

белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 9,46 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,79-8,73 (m, 2H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,84 (td, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,82 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 316.

Стадия 3, способ 15. 1-(Пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-ол.

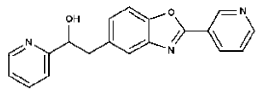
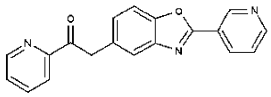
В атмосфере азота при комнатной температуре боргидрид натрия (5 мг, 0,13 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-она (34 мг, 0,11 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) и метаноле (0,044 мл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Указанную смесь гасили при помощи воды (0,5 мл), разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) получали 7 мг указанного в заголовке соединения (выход 20%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 15. 1-(Пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-ол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,33 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,60-8,47 (m, 2H), 7,78 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,55 (br, s, 1H), 4,89 (dd, J = 7,6, 4,5 Гц, 1H), 3,27 (dd, J = 13,8, 4,4 Гц, 1H), 3,04 (dd, J = 13,6, 8,0 Гц, 1H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,43 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 318.

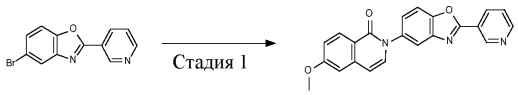
Следующие примеры получали согласно способу 15, описанному выше.

Таблица 16

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		317,34	1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-ол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,43 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 318
2		315,33	1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,82 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 316

Способ 16.

Схема способа 16



Стадия 1, способ 16. 6-Метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-дигидроизохинолин-1-он.

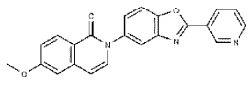
6-Метоксиизохинолин-1(2H)-он (64 мг, 0,36 ммоль), 5-бром-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол (150 мг, 0,55 ммоль), йодид меди(I) (14 мг, 0,07 ммоль), L-пролин (17 мг, 0,15 ммоль) и безводный карбонат калия (100 мг, 0,73 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере азота. Добавляли ДМСО (5 мл) и указанную смесь нагревали при температуре 120°C в течение ночи. Добавляли воду (6 мл) и этилацетат (10 мл) и смесь фильтровали. Твердое вещество промывали этилацетатом (2×5 мл) и водой (2×2 мл) и перекристаллизовывали из смеси метанола (40 мл) и ДМСО (3 мл) с горячим фильтрованием с получением 23 мг указанного в заголовке соединения (выход 17 %) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 16. 6-Метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-дигидроизохинолин-1-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,41 (br, s, 1H), 8,85 (br, s, 1H), 8,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,86 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 370.

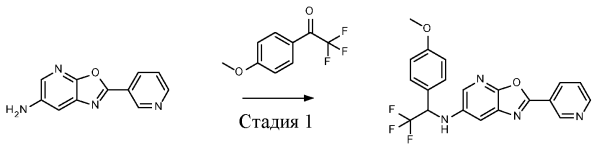
Следующий пример получали согласно способу 16, описанному выше.

Таблица 17

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		369,37	6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-дигидроизохинолин-1-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,86 минут, (ES+) (M + H)+ 370

Способ 17.

Схема способа 17



Стадия 1, способ 17. 2-(Пиридин-3-ил)-N-[2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амин.

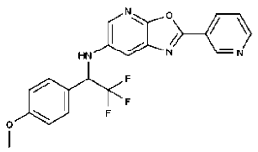
К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этанона (51 мг, 0,25 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) при температуре -78°C добавляли 1 М раствор хлорида титана(IV) в дихлорметане (0,25 мл, 0,25 ммоль). Затем смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин при температуре -78°C и затем добавляли 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амин (53 мг, 0,25 ммоль, полученный в соответствии со способом 19) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,75 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К смеси добавляли метанол (0,2 мл) с последующим добавлением боргидрида натрия (28 мг, 0,75 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь обрабатывали боргидридом натрия (28 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 1,7 мг указанного в заголовке соединения (выход 2%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

Пример 1, способ 17. 2-(Пиридин-3-ил)-N-[2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,29 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,48 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 4,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,64 (p, J = 8,4, 7,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,23 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 401.

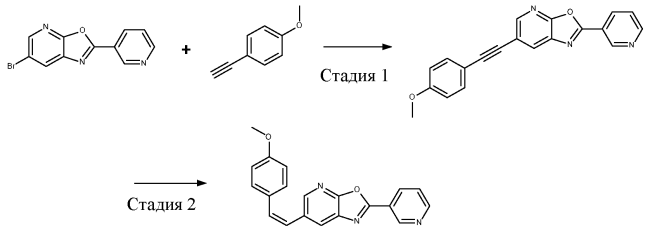
Следующий пример получали согласно способу 17, описанному выше.

Таблица 18

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		400,35	2-(пиридин-3-ил)-*N*-[2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,23 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 401

Способ 18.

Схема способа 18



Стадия 1, способ 18. 3-{6-[2-(4-Метоксифенил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

Смесь 3-{6-бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина (50 мг, 0,18 ммоль, полученного в соответствии со способом 11), 1-этинил-4-метоксибензола (72 мг, 0,54 ммоль) и йодида меди(I) (3 мг, 0,013 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и триэтиламин (0,13 мл, 0,90 ммоль) дегазировали в потоке азота в течение 10 мин. Добавляли хлорид палладия(II)-трифенилфосфин (1:2:2) (9 мг, 0,013 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь масштабировали, следуя той же процедуре, с 3-{6-бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридином (200 мг, 0,72 ммоль), 1-этинил-4-метоксибензолом (287 мг, 2,17 ммоль), йодидом меди(I) (10 мг, 0,053 ммоль), триэтиламином (0,50 мл, 3,61 ммоль) и хлоридом палладия(II)-трифенилфосфином (1:2:2) (37 мг, 0,052 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и перемешивали при температуре 80°C в течение 2,5 ч. Затем обе реакционные смеси объединяли, разбавляли водой (35 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 35 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане, а затем 0-10% метанола в дихлорметане) получали 188 мг указанного в заголовке соединения (выход 63%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Tr(METCR1278) = 2,24 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 328.

Стадия 2, способ 18. 3-{6-[(Z)-2-(4-Метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

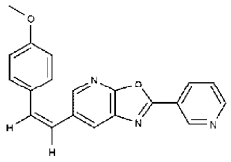
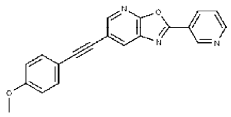
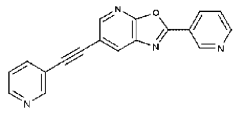
К перемешиваемому раствору 3-{6-[2-(4-метоксифенил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина (88 мг, 0,27 ммоль) и хинолина (0,032 мл, 0,27 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и этаноле (4 мл) в атмосфере азота в сосуде под давлением добавляли катализатор Линдлара (9 мг, 0,032 ммоль). Указанную смесь помещали в атмосферу водорода (1 бар), нагревали до температуры 80°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали тетрагидрофураном (10 мл), затем фильтрат концентрировали. Затем указанную смесь обрабатывали катализатором Линдлара (8,6 мг, 0,032 ммоль), помещали в атмосферу водорода (3,5 бар), нагревали до температуры 80°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат концентрировали и после очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-3% метанол в дихлорметане) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 6,2 мг указанного в заголовке соединения (выход 7%) в виде порошка белого цвета.

Пример 1, способ 18. 3-{6-[(Z)-2-(4-Метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,79 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,53 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 330.

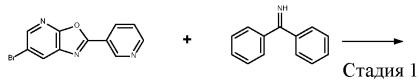
Следующие примеры получали согласно способу 16, описанному выше.

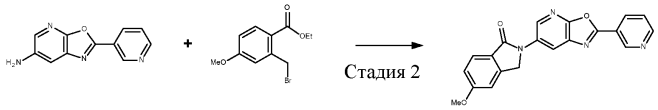
Таблица 19

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		329,35	3-{6-[(*Z*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,53 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 330
2		327,34	3-{6-[2-(4-метоксифенил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 3,73 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 328
3		298,30	3-{6-[2-(пиридин-3-ил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,55 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 299

Способ 19.

Схема способа 19





Стадия 1, способ 19. 2-(Пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амин.

Пробирку для проведения реакций под давлением загружали 9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис-(дифенилфосфаном (189 мг, 0,33 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладием (0) (100 мг, 0,11 ммоль), 3-{6-бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридином (300 мг, 1,09 ммоль, полученным в соответствии со способом 11), дифенилметанимином (236 мг, 1,30 ммоль) и карбонатом цезия (1,06 г, 3,26 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (6 мл). Указанную смесь дегазировали с использованием потока азота в течение 10 мин. Затем указанную смесь нагревали до температуры 110°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 70 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли тетрагидрофураном (15 мл), 2 М раствором соляной кислоты (6 мл) и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Указанную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Затем водный экстракт подщелачивали при помощи насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH 8-9 и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Твердый остаток растирали с дихлорметанолом с получением 94 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. Фильтрат концентрировали, затем очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% гептан в этилацетате, затем 10% метанол в дихлорметане) и получали 18 мг указанного в заголовке соединения (всего 112 мг, выход 40%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. Tr(METCR1278) = 1,17 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 213.

Стадия 2, способ 19. 5-Метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 15 мг, 0,37 ммоль) в атмосфере азота добавляли рас-

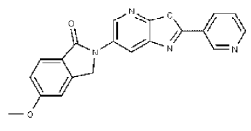
твор 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амина (50 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли этил 2-(бромметил)-4-метоксибензоат (50 мг, 0,18 ммоль, описанный в документе WO2009042907) в тетрагидрофуране (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь нагревали до температуры 60 С и перемешивали в течение 2 ч, затем выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (6 мл) и фильтровали с получением твердого вещества коричневого цвета (22 мг). После перекристаллизация из ДМСО (1 мл) и ацетонитрила (1 мл) и перекристаллизации из ДМСО (2 мл) получали 1,5 мг указанного в заголовке соединения (выход 2%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 19. 5-Метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он.

δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 9,40 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,57 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,3, 4,6 Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,67 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 359.

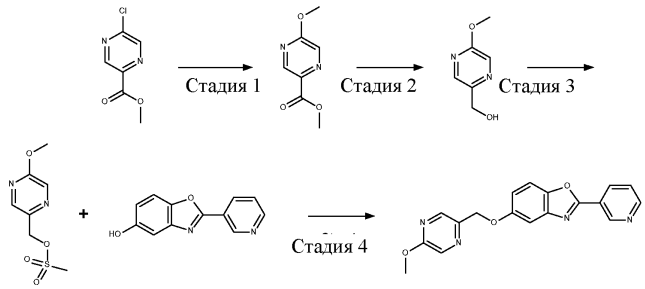
Следующий пример получали согласно способу 19, описанному выше.

Таблица 20

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		358,35	5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,67 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 359

Способ 20.

Схема способа 20



Стадия 1, способ 20. Метил 5-метоксипиразин-2-карбоксилат.

К метил 5-хлорпиразин-2-карбоксилату (2,00 г, 11,6 ммоль) в атмосфере азота добавляли 0,5 М раствор метоксида натрия в метаноле (27,8 мл, 13,9 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником при температуре 90°С в течение 15 мин. Добавляли воду (80 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,68 г указанного в заголовке соединения (выход 79%) в виде порошка белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,88 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,23 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 169.

Стадия 2, способ 20. (5-Метоксипиразин-2-ил)метанол.

Боргидрид натрия (270 мг, 7,14 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 5-метоксипиразин-2-карбоксилата (200 мг, 1,19 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (8 мл) в атмосфере азота. Указанную смесь нагревали с обратным холодильником при температуре 65°С в течение 15 мин, после чего медленно добавляли метанол (1,59 мл, 39,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при температуре 65°С в течение 1,5 ч. Указанную смесь гасили водой (0,5 мл), затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл), затем 20% 2-пропанолом в дихлорметане (25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 115 мг указанного в заголовке соединения (выход 69%) в виде твердого кристаллического вещества белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,28-8,16 (m, 2H), 5,41 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 0,74 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 141.

Стадия 3, способ 20. (5-Метоксипиразин-2-ил)метилметансульфонат.

К перемешиваемому раствору (5-метоксипиразин-2-ил)метанола (73 мг, 0,52 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,08 мл, 0,73 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,042 мл, 0,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь распределяли между дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 59 мг указанного в заголовке соединения (выход 52%) в виде масла желтого цвета. Tr(METCR1278) = 1,25 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 219.

Стадия 4, способ 20. 5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

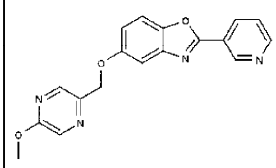
К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 11,8 мг, 0,29 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ола (57 мг, 0,27 ммоль, полученного в соответствии со способом 14) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли раствор (5-метоксипиразин-2-ил)метилметансульфоната (59 мг, 0,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили водой (2 мл) и фильтровали с получением твердого вещества, которое очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-3% метанол в дихлорметане) с получением 20,8 мг указанного в заголовке соединения (выход 23%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 20. 5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,32 (s, 1H), 8,86-8,75 (m, 1H), 8,56-8,47 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,94 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 335.

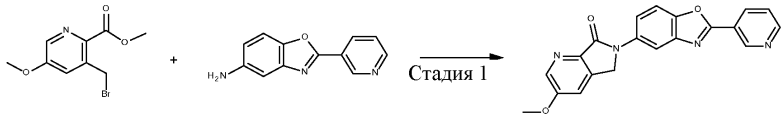
Следующий пример получали согласно способу 20, описанному выше.

Таблица 21

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		334,33	5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,94 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335

Способ 21.

Схема способа 21



Стадия 1, способ 21. 3-Метокси-6-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-он.

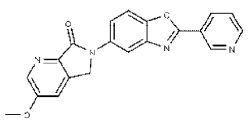
К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 15 мг, 0,38 ммоль) и 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амину (41 мг, 0,19 ммоль) в атмосфере азота добавляли тетрагидрофуран (2 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли метил 3-(бромметил)-5-метоксипиридин-2-карбоксилат (50 мг, 0,19 ммоль, описанный в публикации Heterocycles (2013), 87(10), 2071-2079) в тетрагидрофуране (1 мл) и смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 2 ч, затем при температуре 70°C в течение 2 ч, затем при температуре 80°C в течение 2 ч, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь разбавляли водой (2 мл) и фильтровали с получением твердого вещества, которое растирали в этилацетате (2 мл) с получением 18 мг указанного в заголовке соединения (выход 26%) в виде порошка коричневого цвета.

Пример 1, способ 21. 3-Метокси-6-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-он.

δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 9,38 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,54 (dt, J = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,73-7,58 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,26 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 359.

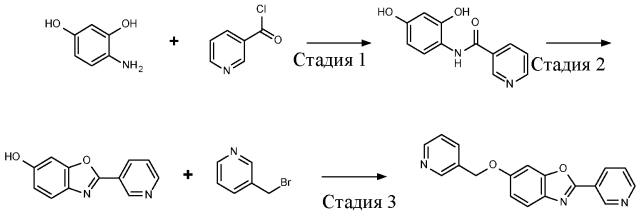
Следующий пример получали согласно способу 21, описанному выше.

Таблица 22

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		358,35	3-метокси-6-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,26 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 359

Способ 22.

Схема способа 22



Стадия 1, способ 22. N-(2,4-Дигидроксифенил)пиридин-3-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 4-аминобензол-1,3-диол гидрохлорида (0,50 г, 3,09 ммоль) в пиридине (6 мл) при охлаждении льдом по порциям добавляли гидрохлорид никотиноилхлорида (0,55 г, 3,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-100% этилацетат в гептане) получали 148 мг указанного в заголовке соединения (выход 21%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 9,47 (d, J = 88,0 Гц, 3H), 9,10 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,28 (dt, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 5,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,24 (dd, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H). Tr(METCR1278) = 0,79 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 231.

Стадия 2, способ 22. 2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ол.

N-(2,4-Дигидроксифенил)пиридин-3-карбоксамид (150 мг, 0,65 ммоль) и уксусную кислоту (3 мл) нагревали при температуре 200°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Затем указанную смесь концентрировали в вакууме и остаток растирали в этилацетате (10 мл) с получением 55 мг указанного в заголовке соединения (выход 40%) в виде порошка светло-коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,96 (s, 1H), 9,28 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,76 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,45 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,89 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H). Tr(METCR1278) = 1,38 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 213.

Стадия 3, способ 22. 2-(Пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазол.

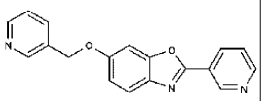
К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 10 мг, 0,25 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ола (50 мг, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 10 мг, 0,25 ммоль) и 3-(бромметил)пиридин гидробромид (66 мг, 0,26 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем эту суспензию добавляли к реакционной смеси и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Указанную смесь гасили водой (0,5 мл), затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-3% метанол в дихлорметане) получали 39 мг указанного в заголовке соединения (выход 55%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 22. 2-(Пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,30 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,48 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,92 (dt, J = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,68 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 304.

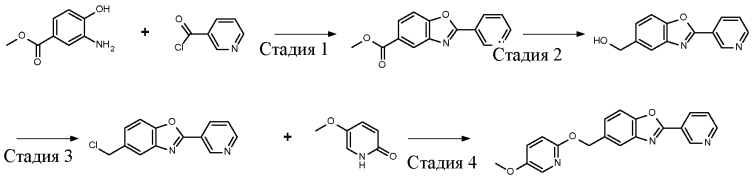
Следующий пример получали согласно способу 22, описанному выше.

Таблица 23

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		303,31	2-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,68 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 304

Способ 23.

Схема способа 23



Стадия 1, способ 23. Метил 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксилат.

Метил 3-амино-4-гидроксибензоат (200 мг, 1,2 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляли пиридин-3-карбонилхлорид гидрохлорид (234 мг, 1,32 ммоль), затем указанную смесь нагревали до температуры 200°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Эту процедуру выполняли 5 раз. Все реакционные смеси объединяли, затем распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) получали 560 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,37 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,56 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,74 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 255.

Стадия 2, способ 23. [2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метанол.

4 М раствор алюмогидрида лития в тетрогидрофуране (0,25 мл, 1,00 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксилата (340 мг, 1,34 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (12 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Указанную смесь гасили осторожным добавлением воды (1 мл), а затем насыщенного раствора хлорида аммония (0,5 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 20 мин. Указанную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-15% метанол в дихлорметане) получали 197 мг указанного в заголовке соединения (выход 65%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,7 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 227.

Стадия 3, способ 23. 5-(Хлорметил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

К перемешиваемому раствору [2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метанола (50 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в атмосфере азота при охлаждении льдом добавляли триэтиламин (0,068 мл, 0,48 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,036 мл, 0,46 ммоль). Затем указанную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Смесь повторно обрабатывали триэтиламином (0,068 мл, 0,48 ммоль) и метансульфонилхлоридом (0,036 мл, 0,46 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 75 мг указанного в заголовке соединения (выход 91%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. Tr(METCR1278) = 1,86 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 245.

Стадия 4, способ 23. 5-{[(5-Метоксипиридин-2-ил)окси]метил}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

Суспензию 5-(хлорметил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола (50 мг, 0,20 ммоль), 5-метокси-1,2-дигидропиридин-2-она (28 мг, 0,22 ммоль) и карбоната серебра (38 мг, 0,14 ммоль) в толуоле (2 мл) перемешивали при температуре 80°C в течение 24 ч. Указанную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонит-

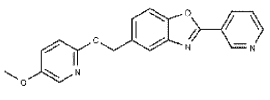
рил/вода) получали 2,4 мг указанного в заголовке соединения (выход 4%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 23. 5-{[(5-Метоксипиридин-2-ил)окси]метил}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,35 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,54 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,22 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 334.

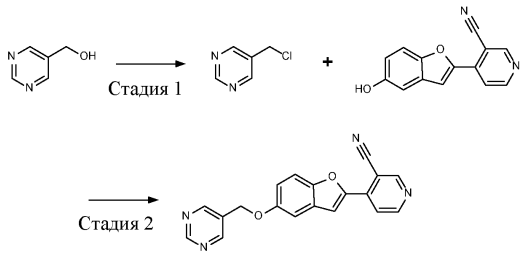
Следующие примеры получали согласно способу 23, описанному выше.

Таблица 24

Прим.	Структура	Мол. Масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		333,34	5-{[(5-метоксипиридин-2-ил)окси]метил}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,22 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 334

Способ 24.

Схема способа 24



Стадия 1, способ 24. 5-(Хлорметил)пиримидина гидрохлорид.

К раствору пиримидин-5-илметанола (48 мг, 0,43 ммоль) в дихлорметане (3 мл) по каплям медленно добавляли дихлорид тионила (0,26 мл, 3,6 ммоль) при температуре 0°C. Указанную смесь нагревали с обратным холодильником (50°C) в течение 2 ч, после чего смесь концентрировали. Добавляли дихлорметан (5 мл) и смесь концентрировали (× 3) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии. Tr(METCR1278) = 0,90 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 129/131.

Стадия 2, способ 24. 4-[5-(Пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

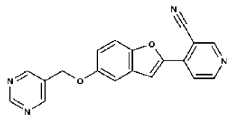
4-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (90%, 80 мг, 0,3 ммоль, полученный в соответствии со способом 9), 5-(хлорметил)пиримидина гидрохлорид (0,43 ммоль) и йодид калия (56 мг, 0,34 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (6 мл) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 37 мг, 0,91 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли воду (0,1 мл) и растворители удаляли в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетат в гептане) получали 30,3 мг указанного в заголовке соединения (выход 30%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 24. 4-[5-(Пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,19 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,8 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 329.

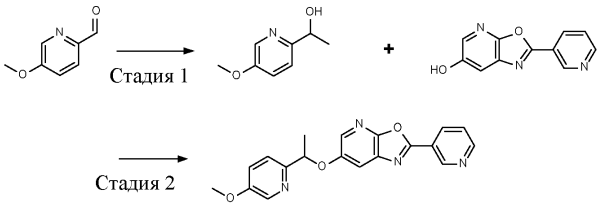
Следующий пример получали согласно способу 24, описанному выше.

Таблица 25

Прим.	Структура	Мол. Масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		328,32	4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,8 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 329

Способ 25.

Схема способа 25



Стадия 1, способ 25. 1-(5-Метоксипиридин-2-ил)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору 5-метоксипиридин-2-карбальдегида (220 мг, 1,60 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при охлаждении льдом добавляли 1,4 М раствор метилмагнийбромида в тетрагидрофуране (1,15 мл, 1,60 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при охлаждении льдом. Указанную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (0,5 мл), разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 218 мг указанного в заголовке соединения (выход 89%) в виде масла желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,17 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Стадия 2, способ 25. 3-{6-[1-(5-Метоксипиридин-2-ил)этокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

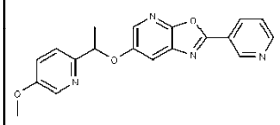
К перемешиваемому раствору 1-(5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-ола (20 мг, 0,13 ммоль), 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ола (22 мг, 0,10 ммоль, полученного в соответствии со способом 30) и трифенилфосфина (41 мг, 0,16 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) при температуре 0°C добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,031 мл, 0,16 ммоль). Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 50-100% этилацетат в гептане) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 7,4 мг указанного в заголовке соединения (выход 21%) в виде бесцветного твердого кристаллического вещества.

Пример 2, способ 25. 3-{6-[1-(5-Метоксипиридин-2-ил)этокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,50 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 5,63 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,4 Гц, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,6 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 349.

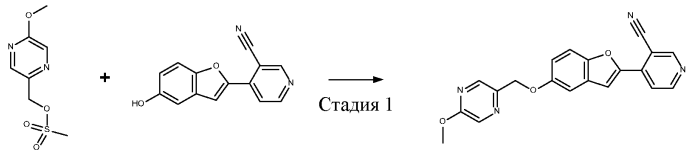
Следующий пример получали согласно способу 25, описанному выше.

Таблица 26

Прим.	Структура	Мол. Масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		348,36	3-{6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,6 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 349

Способ 26.

Схема способа 26



Стадия 1, способ 26. 4-{5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил.

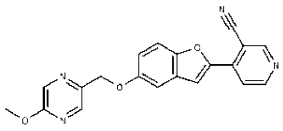
К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 11,8 мг, 0,29 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 4-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (57 мг, 0,27 ммоль, полученного в соответствии со способом 9) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли раствор (5-метоксипиразин-2-ил)метилметансульфоната (64 мг, 0,3 ммоль, полученного в соответствии со способом 20) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь гасили водой (3 мл) и оставляли остывать до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали, промывали водой (3 мл), метанолом (2 мл) и гептаном (5 мл) с получением 63 мг указанного в заголовке соединения (выход 65%) в виде порошка рыжевато-коричневого цвета.

Пример 1, способ 26. 4-{5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,12 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,5 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 359.

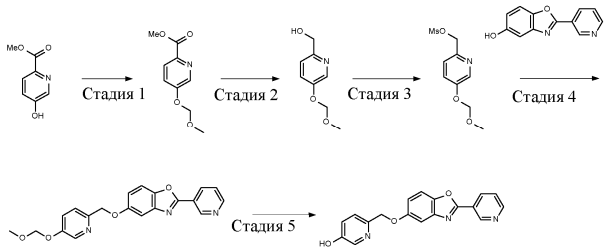
Следующий пример получали согласно способу 26, описанному выше.

Таблица 27

Прим.	Структура	Мол. Масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		358,35	4-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,5 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 359

Способ 27.

Схема способа 27



Стадия 1, способ 27. Метил 5-(метоксиметокси)пиридин-2-карбоксилат.

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 144 мг, 3,59 ммоль) суспендировали в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) и охлаждали до температуры 0°C. К указанной суспензии медленно добавляли метил 5-гидроксипиридин-2-карбоксилат (500 мг, 3,27 ммоль), растворенный в N,N-диметилформамиде (5 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота и нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Указанную реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C ив течение 15 мин по каплям добавляли хлор(метокси)метан (0,26 мл, 3,43 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем добавляли воду (20 мл) и растворители удаляли в вакууме. Указанную смесь распределяли между этилацетатом и водой (1:1, 100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 80 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 0,6 г указанного в заголовке соединения (выход 89%) в виде масла оранжевого цвета, которое затвердевало при выдерживании. Tr(METCR1278) = 1,33 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 198.

Стадия 2, способ 27. [5-(Метоксиметокси)пиридин-2-ил]метанол.

Метил 5-(метоксиметокси)пиридин-2-карбоксилат (0,39 г, 1,9 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл) и охлаждали до температуры 0°C в атмосфере азота. В течение 5 мин по каплям добавляли 2,4 М раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (0,87 мл, 2,09 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1,5 ч. Раствор сегнетовой соли (1 мл) по каплям добавляли при интенсивном перемешивании в течение 10 мин и указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Полученную эмульсию фильтровали через бумагу. Фильтровальную бумагу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), а затем этилацетатом (3 × 10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Указанные объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 276 мг указанного в заголовке соединения (выход 86%) в виде масла оранжевого цвета. Tr(METCR1278) = 1,09 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 170.

Стадия 3, способ 27.

[5-(Метоксиметокси)пиридин-2-ил]метилметансульфонат [5-(метоксиметокси)пиридин-2-ил]метанол (276 мг, 1,63 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), охлаждали до температуры 0°C и перемешивали в атмосфере азота. Добавляли триэтиламин (250 мкл, 1,79 ммоль) с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (133 мкл, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин и нагревали до комнатной температуры. Добавляли воду (5 мл) и разделяли фазы. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 × 15 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 275 мг указанного в заголовке соединения (выход 59%) в виде масла темно-красного цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Tr(METCR1278) = 1,35 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 248.

Стадия 4, способ 27. 5-{[5-(Метоксиметокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

[5-(Метоксиметокси)пиридин-2-ил]метилметансульфонат (276 мг, 1,11 ммоль) и 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол (215 мг, 1,01 ммоль, полученный в соответствии со способом 14) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (8 мл) и перемешивали в течение 10 мин в атмосфере азота при температуре 0°C. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 122 мг, 3,04 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли воду (1 мл) и указанную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Растворители удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-100% этилацетат в гептане) получали 135 мг указанного в заголовке соединения (выход 36%) в виде твердого вещества белого цвета. Tr(METCR1278) = 1,78 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 364.

Стадия 5, способ 27. 6-({[2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ол.

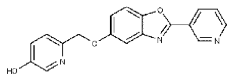
К раствору 5-{[5-(метоксиметокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола (135 мг, 0,37 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 3 М водный раствор соляной кислоты (1,3 мл) и смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл), добавляли твердый бикарбонат натрия до достижения значения pH 8. Смесь разбавляли водой. Указанную смесь фильтровали через фильтровальную бумагу и собирали в вакууме с получением 101 мг указанного в заголовке соединения (выход 85%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Пример 1, способ 27. 6-({[2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,91 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 320.

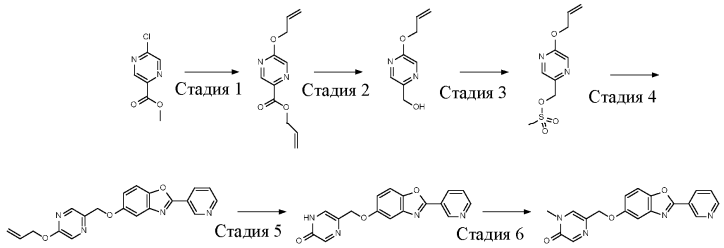
Следующий пример получали согласно способу 27, описанному выше.

Таблица 28

Прим.	Структура	Мол. Масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		319,31	6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,91 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 320

Способ 28.

Схема способа 28



Стадия 1, способ 28. Проп-2-ен-1-ил 5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-карбоксилат.

К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 1,16 г, 29,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли аллиловый спирт (9,90 мл, 144,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли раствор метил 5-хлорпиразин-2-карбоксилата (5 г, 29,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) и смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 20 мин. Указанную смесь гасили водой (5 мл), разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат в гептане) получали 2,31 г указанного в заголовке соединения (выход 27%) в виде масла светло-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,85 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,07 (dddd, J = 25,3, 22,6, 10,7, 5,5 Гц, 2H), 5,43 (ddd, J = 17,2, 9,2, 1,5 Гц, 2H), 5,34-5,25 (m, 2H), 4,94 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,83 (d, J = 5,5 Гц, 2H). Tr(METCR1278) = 1,83 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 221.

Стадия 2, способ 28. [5-(Проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метанол.

Боргидрид натрия (2,17 г, 57,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору проп-2-ен-1-ил 5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-карбоксилата (2,3 г, 10,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (150 мл) в атмосфере азота. Указанную смесь нагревали с обратным холодильником при температуре 55°C в течение 15 мин, после чего медленно добавляли метанол (14 мл, 344,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при температуре 65°C в течение 30 мин, после чего гасили водой (10 мл). Указанную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-60% этилацетат в гептане) получали 1,09 г указанного в заголовке соединения (выход 63%) в виде бесцветного масла. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,07 (ddt, J = 16,1, 10,6, 5,4 Гц, 1H), 5,44-5,36 (m, 2H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,84 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,54 (d, J = 5,6 Гц, 2H). Tr(METCR1278) = 1,23 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 167.

Стадия 3, способ 28. [5-(Проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метилметансульфонат.

К перемешиваемой суспензии [5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метанола (200 мг, 1,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,18 мл, 1,32 ммоль). Указанную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (0,098 мл, 1,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. Смесь распределяли между дихлорметаном (30 мл) и водой (30 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 309 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде масла желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. Tr(METCR1278) = 1,61 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 245.

Стадия 4, способ 28. 5-{[5-(Проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

К [5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метилметансульфонату (291 мг, 1,19 ммоль) и 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-олу (230 мг, 1,08 ммоль, полученного в соответствии со способом 14) в N,N-диметилформамиде (6 мл) в атмосфере азота, добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 48 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-2% метанол в дихлорметане) получали 262 мг указанного в заголовке соединения (выход 67%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,46 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 361.

Стадия 5, способ 28. 5-({[2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-он.

Раствор 5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола (250 мг, 0,69 ммоль) и N,N-диметилбарбитуровой кислоты (108 мг, 0,69 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) дегазировали в потоке азота в течение 10 мин. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (16 мг, 0,014 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 186 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт массой 50 мг перемешивали при комнатной температуре в дихлорметане (2 мл) в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме с получением 44 мг указанного в заголовке соединения (выход 20%) в виде порошка почти белого цвета. Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,86 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 321.

Стадия 6, способ 28. 1-Метил-5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-он.

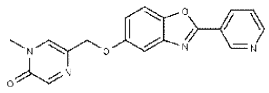
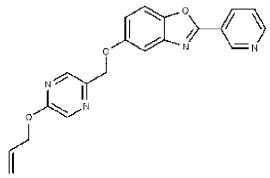
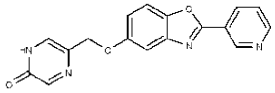
К перемешиваемой суспензии 5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она (30 мг, 0,094 ммоль) и карбоната серебра (65 мг, 0,23 ммоль) в безводном толуоле (2 мл) в пробирку для проведения реакций под давлением добавляли метилйодид (0,014 мл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 2 ч, затем при температуре 140°C в течение 1 ч. Указанную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), фильтровали через стеклянную микроволоконную бумагу и промывали этилацетатом (2×5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) с получением 3,2 мг указанного в заголовке соединения (выход 10%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 28. 1-Метил-5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,03 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 335.

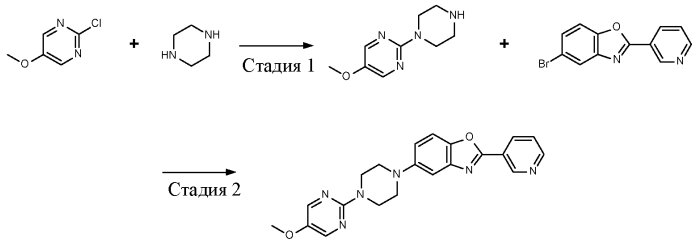
Следующие примеры получали согласно способу 28, описанному выше.

Таблица 29

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		334,33	1-метил-5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,03 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335
2		360,37	5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,73 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 361
3		320,30	5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,86 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 321

Способ 29.

Схема способа 29



Стадия 1, способ 29. 5-Метокси-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин.

Две пробирки для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения загружали 2-хлор-5-метоксипиримидином (2 × 250 мг, 3,46 ммоль) и пиперазином (2 × 1,49 г, 34,6 ммоль). В каждую добавляли изопропанол (2 × 2,5 мл) и указанные реакционные смеси перемешивали в микроволновой печи при температуре 140°C в течение 1 ч. Указанные реакционные смеси объединяли, разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали и распределяли между водой (50 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 277 мг указанного в заголовке соединения (выход 32%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,10 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,73 (m, 4H), 3,03-2,93 (m, 4H).

Стадия 2, способ 29. 5-[4-(5-Метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

5-Бром-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол (200 мг, 0,73 ммоль), 5-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин (180 мг, 0,87 ммоль), трет-бутоксид натрия (84 мг, 0,87 ммоль) и тетрагидрофуран (5 мл) дегазировали азотом в течение 20 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (8 мг, 0,04 ммоль) и [2',6'-бис-(пропан-2-илокси)бифенил-2-ил](дициклогексил)фосфан (17 мг, 0,04 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали

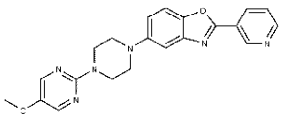
этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25-100% этилацетат в гептане) и растирания с диэтиловым эфиром (5 мл) получали 43 мг указанного в заголовке соединения (выход 15%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Пример 1, способ 29. 5-[4-(5-Метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,32 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,50 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 4H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,13 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 389.

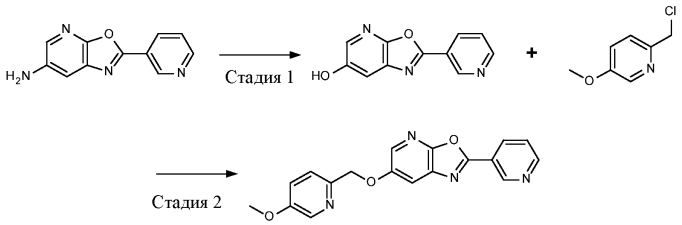
Следующий пример получали согласно способу 29, описанному выше.

Таблица 30

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		388,42	5-[4-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,13 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 389

Способ 30.

Схема способа 30



Стадия 1, способ 30. 2-(Пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ол.

К перемешиваемому раствору серной кислоты (4,82 мл, 90,5 ммоль) в воде (15 мл) при комнатной температуре порциями добавляли 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амин (960 мг, 4,52 ммоль, полученный в соответствии со способом 19). Раствор охлаждали до температуры 0-5°C и по каплям добавляли раствор нитрита натрия (343 мг, 4,98 ммоль) в воде (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре 0-5°C. Добавляли раствор меди(II) нитрата тригидрата (55,1 г, 226,2 ммоль) в воде (100 мл), а затем оксид меди(I) (647 мг, 4,52 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. Смесь подщелачивали до pH 8-9 при помощи насыщенного бикарбоната натрия. Добавляли 33% водный раствор аммиака (20 мл) и водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После растирания в дихлорметане (10 мл) получали 390 мг указанного в заголовке соединения (выход 40%) в виде твердого вещества желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,34 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,53 (dt, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 2,5 Гц, 1H). Tr(METCR1278) = 1,25 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 214.

Стадия 2, способ 30. 3-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

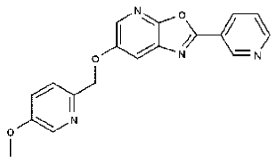
К раствору 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ола (50 мг, 0,24 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина гидрохлорида (46 мг, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 21 мг, 0,52 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-3% метанол в дихлорметане) с последующей препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 29,3 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 30. 3-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,35 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,55 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,36 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 335.

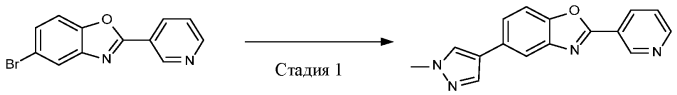
Следующий пример получали согласно способу 30, описанному выше.

Таблица 31

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		334,33	3-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,36 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335

Способ 31.

Схема способа 31



Стадия 1, способ 31. 5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

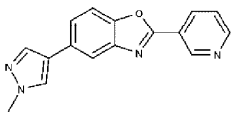
5-Бром-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол (300 мг, 1,09 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (250 мг, 1,2 ммоль) и 2 М раствор карбоната натрия (1 мл) суспендировали в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) и подвергали обработке ультразвуком в потоке азота в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (63 мг, 0,05 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-60% этилацетат в гептане) получали 160 мг указанного в заголовке соединения (выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 31. 5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,36 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,54 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,74-7,56 (m, 2H), 3,88 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,39 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 277.

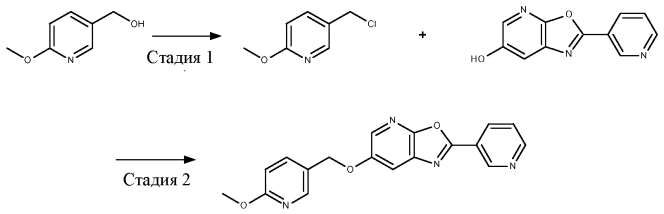
Следующий пример получали согласно способу 31, описанному выше.

Таблица 32

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		276,29	5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,39 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 277

Способ 32.

Схема способа 32



Стадия 1, способ 32. 5-(Хлорметил)-2-метоксипиридин.

К перемешиваемому раствору (6-метоксипиридин-3-ил)метанола (75 мг, 0,54 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,083 мл, 0,59 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,044 мл, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 88 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде масла желтого цвета. Tr(METCR1278) = 1,63 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 158/160.

Стадия 2, способ 32. 3-{6-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

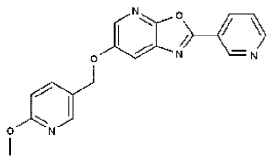
К раствору 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ола (90 мг, 0,42 ммоль, полученного в соответствии со способом 30) и 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина гидрохлорида (46 мг, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 19 мг, 0,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-3% метанол в дихлорметане) и перекристаллизации из ДМСО:ацетонитрила (1:1, 10 мл) получали 25,2 мг указанного в заголовке соединения (выход 18%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 32. 3-{6-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,35 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,55 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,78 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 335.

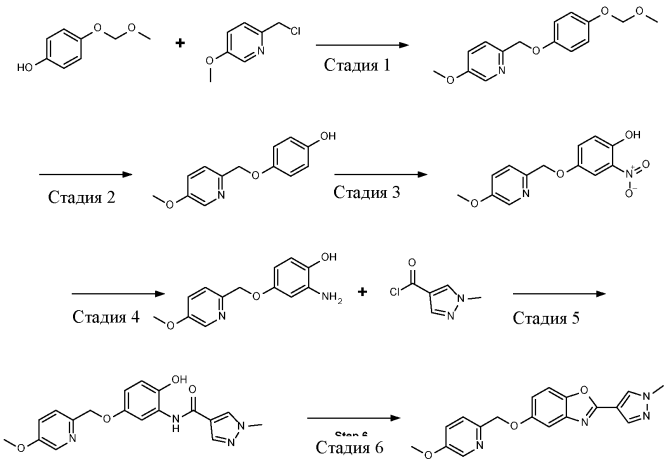
Следующий пример получали согласно способу 32, описанному выше.

Таблица 33

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		334,33	3-{6-[(6-метоксипиридин-3-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,78 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 335

Способ 33.

Схема способа 33



Стадия 1, способ 33. 5-Метокси-2-[4-(метоксиметокси)феноксиметил]пиридин.

К перемешиваемому раствору 4-(метоксиметокси)фенола (1,1 г, 7,13 ммоль, описанного в публикации Journal of Organic Chemistry, 71(22), 2006, 8614) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина гидрохлорида (1,39 г, 7,13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 599 мг, 15,0 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную смесь гасили водой (4 мл), затем разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2,2 г указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде масла светло-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,27 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,53-7,34 (m, 2H), 6,94 (s, 4H), 5,09 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,71 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 276.

Стадия 2, способ 33. 4-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол.

К раствору 5-метокси-2-[4-(метоксиметокси)феноксиметил]пиридина (1,96 г, 7,12 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 3 М водный раствор соляной кислоты (23,4 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температура в течение ночи. Затем смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 5 ч. Указанную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 250 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,46 г указанного в заголовке соединения (выход 87%) в виде порошка светло-розового цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,92 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,69-6,62 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,32 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 232.

Стадия 3, способ 33. 4-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-нитрофенол.

К перемешиваемой суспензии 4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (1,46 г, 6,31 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (30 мл) и сульфолане (15 мл) при температуре -50°C в атмосфере азота добавляли суспензию нитрония тетрафторбората (845 мг, 6,31 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -50°C, затем медленно нагревали до комнатной температуры. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-50% этилацетат в гептане, затем 10% метанол в дихлорметане) с получением 659 мг указанного в заголовке соединения (выход 33%) в виде порошка желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,49 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,75 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 277.

Стадия 4, способ 33. 2-Амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол.

К 4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-нитрофенолу (460 мг, 1,66 ммоль) и дитиониту натрия (1,16 г, 6,66 ммоль) добавляли этанол (25 мл) и воду (25 мл), а затем смесь перемешивали при температуре 75°C в течение 2,5 ч. Затем смесь обрабатывали дитионитом натрия (0,58 г, 3,33 ммоль) и перемешивали при температуре 75°C в течение 30 мин. Указанную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 292 мг указанного в заголовке соединения (выход 71%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,49 (s, 1H), 8,25 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 6,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 6,02 (dd, J = 8,5, 2,9 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,23 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 247.

Стадия 5, способ 33. N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (95 мг, 0,39

ммоль) и диизопропилэтиламина (0,077 мл, 0,46 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в атмосфере азота одной порцией добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-карбонил (60 мг, 0,46 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Указанную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 131 мг указанного в заголовке соединения (выход 96%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Tr(METCR1278) = 1,36 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 355.

Стадия 6, способ 33. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол.

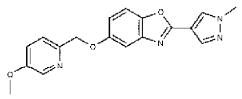
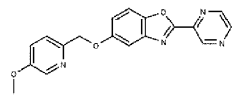
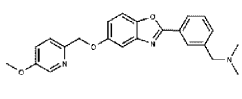
N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (65 мг, 0,18 ммоль) и уксусную кислоту (1 мл) нагревали в микроволновой печи при температуре 200°C в течение 30 мин. Указанную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-80% этилацетат в гептане) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 36 мг указанного в заголовке соединения (выход 58%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 33. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,52 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,46 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 337.

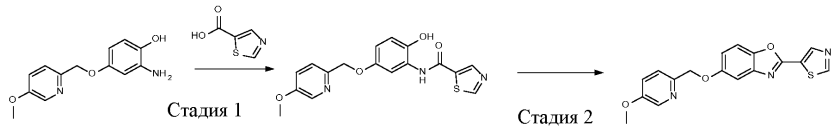
Следующие примеры получали согласно способу 33, описанному выше.

Таблица 34

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		336,34	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,46 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 337
2		334,33	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиразин-2-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,42 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335
3		389,45	[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил]диметиламин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,86 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 390

Способ 34.

Схема способа 34



Стадия 1, способ 34. N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-1,3-триазол-5-карбоксамид.

Раствор 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (150 мг, чистота 50%, 0,30 ммоль, полученного в соответствии со способом 33), 1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (43 мг, 0,33 ммоль) и гидрохлорида этилкарбодиимида (76 мг, 0,40 ммоль) в пиридине (1 мл) в атмосфере азота перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 220 мг указанного в заголовке неочищенного соединения в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Tr(METCR1278) = 1,44 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 358.

Стадия 2, способ 34. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазол.

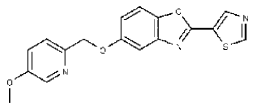
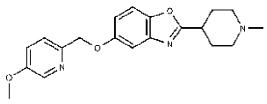
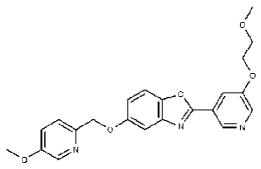
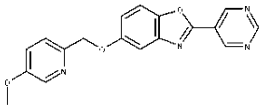
N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид (109 мг, 0,30 ммоль) и уксусную кислоту (2 мл) нагревали в микроволновой печи при температуре 200°C в течение 40 мин. Указанную смесь концентрировали и остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25-80% этилацетат в гептане) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 32 мг указанного в заголовке соединения (выход 31%) в виде порошка белого цвета.

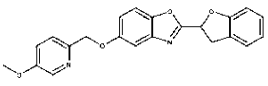
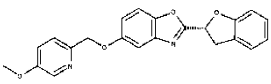
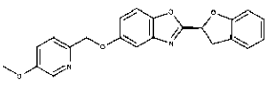
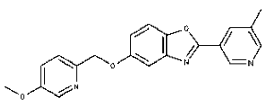
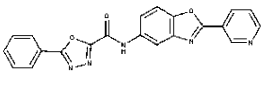
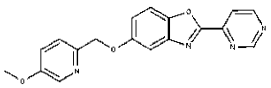
Пример 1, способ 34. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,39 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,71 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 340.

Следующие примеры получали согласно способу 34, описанному выше.

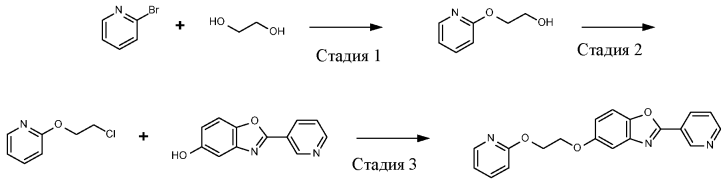
Таблица 35

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		339,37	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,71 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 340
2		353,41	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,44 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 354
3		407,42	2-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,85 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 408
4		334,34	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-5-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,46 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335

5		374,40	2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,5 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 375
6		374,40	2-[(2*R*)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,54 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 375
7		374,40	2-[(2*S*)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,55 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 375
8		347,37	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,89 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 348
9		383,37	5-фенил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,04 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 384
10		334,34	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,37 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335

Способ 35.

Схема способа 35



Стадия 1, способ 35. 2-(Пиридин-2-илокси)этан-1-ол.

Смесь гидрида натрия (60% в минеральном масле, 139 мг, 3,48 ммоль) и 2-бромпиридина (500 мг, 3,16 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл). Затем по каплям добавляли этан-1,2-диол (2,12 мл, 37,98 ммоль) и указанную смесь нагревали при температуре 130°C в течение ночи. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2-40% этилацетат в гептане) получали 135 мг указанного в заголовке соединения (выход 31%) в виде бесцветного масла. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,23-8,06 (m, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,0, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 6,91 (ddd, J = 7,0, 5,1, 0,8 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,81 (br, s, 1H). Tr(METCR1278) = 0,59 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 140.

Стадия 2, способ 35. 2-(2-Хлорэтокси)пиридин.

К перемешиваемому раствору 2-(пиридин-2-илокси)этан-1-ола (56 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в атмосфере азота при температуре 0°C добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,44 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,03 мл, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,44 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,03 мл, 0,42 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 58 мг указанного в заголовке неочищенного соединения (выход 91%) в виде масла желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3, способ 35. 5-[2-(Пиридин-2-илокси)этокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

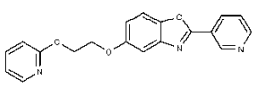
К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 12 мг, 0,3 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ола (57 мг, 0,27 ммоль, полученного в соответствии со способом 14) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли раствор 2-(2-хлорэтокси)пиридина (57 мг, 0,36 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нагревали до температуры 60°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 12 мг, 0,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь гасили водой (3 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (2×5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1-10% метанола в дихлорметане) и перекристаллизации из смеси трет-бутил метилового эфира:этилацетата (9:1, 10 мл) получали 15 мг указанного в заголовке соединения (выход 17%) в виде кристаллов белого цвета.

Пример 1, способ 35. 5-[2-(Пиридин-2-илокси)этокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,32 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 6,8, 1,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,24 (td, J = 6,7, 1,3 Гц, 1H), 4,35-4,26 (m, 4H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,25 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 334.

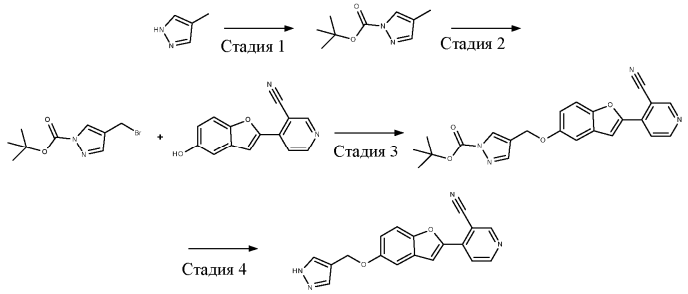
Следующий пример получали согласно способу 35, описанному выше.

Таблица 36

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		333,34	5-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,25 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 334

Способ 36.

Схема способа 36



Стадия 1, способ 36. трет-Бутил 4-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат.

К раствору 4-метил-1H-пиразола (3,1 г, 37,8 моль) и N,N-диэтилэтанамина (10,5 мл, 75,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (9,1 г, 41,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Указанную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат в гептане) получали 5,56 г указанного в заголовке соединения (выход 81%) в виде масла желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 7,82 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

Стадия 2, способ 36. трет-Бутил 4-(бромметил)-1H-пиразол-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил 4-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (4 г, 21,95 ммоль) и N-бромсукцимида (4,3 г, 24,16 ммоль) в тетрахлориде углерода (50 мл) нагревали до температуры 70°C. После добавления 2,2'-диазен-1,2-диилбис-(2-метилпропаннитрила) (0,5 г, 3,04 ммоль) полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердые вещества удаляли при помощи фильтрования и фильтрат концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат в гептане) получали 2,94 г указанного в заголовке соединения (выход 43%) в виде бесцветного масла. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,10 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 1,65 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 1,70 мин, (ES^+) $(2M+Na)^+$ 545, 92%.

Стадия 3, способ 36. трет-Бутил 4-({[2-(3-цианопиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1-бензофуран-5-ил]окси}метил)-1H-пиразол-1-карбоксилат.

К интенсивно перемешиваемому раствору 4-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (275 мг, 1,16 ммоль, полученного в соответствии со способом 9) и трет-бутил 4-(бромметил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (83%, 550 мг, 1,75 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли йодид калия (20 мг, 0,12 ммоль) и гидрид натрия (60% в минеральном масле, 60 мг, 1,5 ммоль). Через 2 ч указанную смесь добавляли в воду (100 мл) и насыщенный солевой раствор (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетат в гептане) получали 259 мг указанного в заголовке соединения (выход 53%). δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,93 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,66 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 2,12 мин (ES^+) $(M+Na)^+$ 439.

Стадия 4, способ 36. 4-[5-(1H-Пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

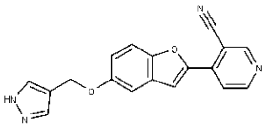
К раствору трет-бутил 4-({[2-(3-цианопиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1-бензофуран-5-ил]окси}метил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (255 мг, 0,61 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и указанную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (200 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). После разделения органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с этилацетатом и гептаном с получением 132 мг указанного в заголовке соединения (выход 69%) в виде кристаллического твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 36. 4-[5-(1H-Пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,84 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,56 (m, 2H), 7,47 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,68 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 317.

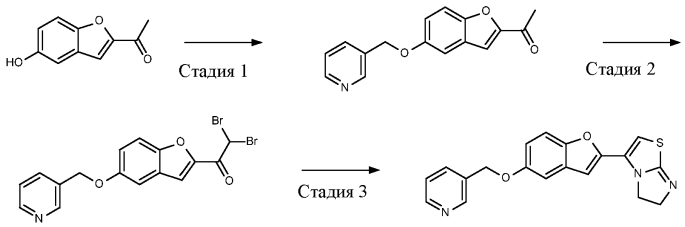
Следующий пример получали согласно способу 36, описанному выше.

Таблица 37

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		316,31	4-[5-(1*H*-пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,68 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 317

Способ 37.

Схема способа 37



Стадия 1, способ 37. 1-[5-(Пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]этан-1-он.

К суспензии 3-(бромметил)пиридин гидробромида (861 мг, 3,40 ммоль), 1-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)этан-1-она (500 мг, 2,84 ммоль) и йодида калия (50 г, 0,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 270 мг, 6,75 ммоль). Ледяную баню удаляли и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч перед добавлением к насыщенному раствору соли (100 мл) и воде (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) получали 626 мг указанного в заголовке соединения (выход 83%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,7 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 268.

Стадия 2, способ 37. 2,2-Дибром-1-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]этан-1-он.

К суспензии 1-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]этан-1-она(1,5 г, 5,61 ммоль) и трибромида пиридиния (2,2 г, 6,9 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли бромистоводородную кислоту (30% в уксусной кислоте, 1,1 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После удаления летучих веществ в вакууме остаток распределяли между этилацетатом (300 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органические слои разделяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) получали 427 мг указанного в заголовке соединения (выход 20%) в виде бесцветного твердого вещества. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,72 (s, 1H), 8,61 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,14 (s, 2H).

Стадия 3, способ 37. 3-{[(2-{5H,6H-Имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридин.

Смесь 2,2-дибром-1-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]этан-1-она (470 мг, 1,11 ммоль) и имидазолидин-2-тиона (114 мг, 1,12 ммоль) в этаноле (20 мл) и уксусной кислоте (10 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (200 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи сильной катионообменной хроматографии и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 49 мг указанного в заголовке соединения (выход 15%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

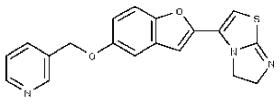
Пример 1, способ 37. 3-{[(2-{5H,6H-Имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,69 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (dd, J

= 8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,27-3,97 (m, 4H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) =1,15 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 350.

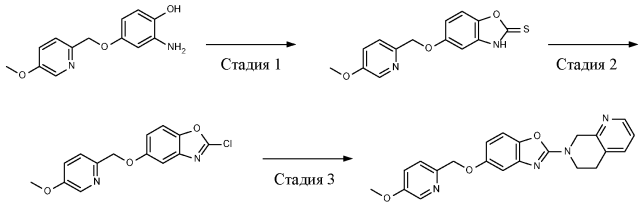
Следующий пример получали согласно способу 37, описанному выше.

Таблица 38

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		349,41	3-{[(2-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил} пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,15 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 350

Способ 38.

Схема способа 38



Стадия 1, способ 38. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-тион.

2-Амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол (чистота 50%, 450 мг, 0,91 ммоль, полученный в соответствии со способом 33) и этилксантогенат калия (161 мг, 1,00 ммоль) в этаноле (3 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при температуре 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением 263 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. Tr(METCR1278) = 1,59 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 289.

Стадия 2, способ 38. 2-Хлор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол.

К перемешиваемому раствору 5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-тиона (263 мг, 0,91 ммоль) в хлориде тионила (1 мл) добавляли N,N-диметилформамид (0,03 мл). Смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 1 ч. Указанную смесь концентрировали в вакууме и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-40% этилацетат в гептане) с получением 117 мг указанного в заголовке соединения (выход 44%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,29 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,92 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 291/293.

Стадия 3, способ 38. 7-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин.

2-Хлор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол (9 мг, 0,031 ммоль), 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина дигидрохлорид (14 мг, 0,068 ммоль) и 2-пропанол (0,4 мл) нагревали в микроволновой печи при температуре 150°C в течение 20 мин. Указанную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл).

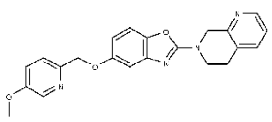
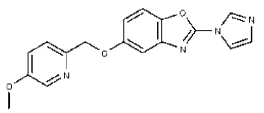
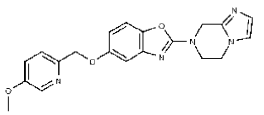
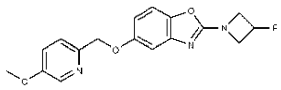
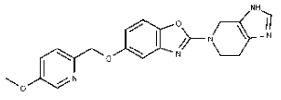
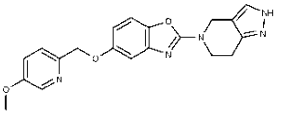
Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) получали 5,5 мг указанного в заголовке соединения (выход 46%) в виде порошка почти белого цвета.

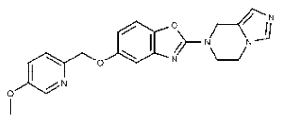
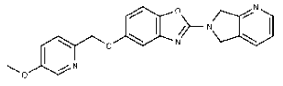
Пример 1, способ 38. 7-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,42 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,67 (dd, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,91 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,98 (t, J = 5,8 Гц, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,28 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 389.

Следующие примеры получали согласно способу 38, описанному выше.

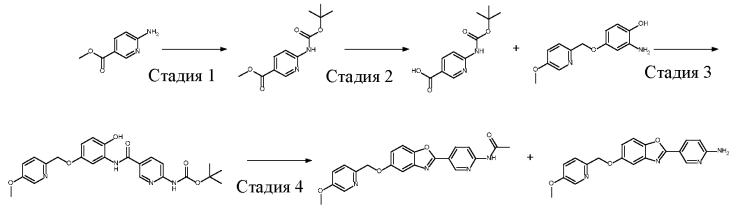
Таблица 39

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		388,42	7-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,28 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 389
2		322,32	2-(1*H*-имидазол-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,29 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 323
3		377,40	2-{5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-имидазо[1,2-*a*]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,43 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 378
4		329,33	2-(3-фторазетидин-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,5 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 330
6		377,40	2-{3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-5-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,52 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 378
8		377,40	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{2*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,18 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 378

			ил}-1,3-бензоксазол	
9		377,40	2-{5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-имидазо[1,5-*a*]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,45 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 378
10		374,39	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,47 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 375

Способ 39.

Схема способа 39



Стадия 1, способ 39. Метил 6-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиридин-3-карбоксилат.

Раствор метил 6-аминопиридин-3-карбоксилата (1 г, 6,57 ммоль), ди-трет-бутил дикарбоната (1,72 г, 7,89 ммоль) и N,N-диметиламинопиридина (56 мг, 0,46 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением 1,79 г указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. Tr(METCR1278) = 1,99 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 253.

Стадия 2, способ 39. 6-{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}пиридин-3-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору метил 6-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиридин-3-карбоксилата (1,66 г, 6,58 ммоль) в этаноле (75 мл) и тетрагидрофуране (75 мл) добавляли 2 М раствор гидроксида натрия (23,0 мл, 46,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 55°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали с удалением этанола и тетрагидрофурана и полученный водный раствор нейтрализовывали при помощи 1 N раствора соляной кислоты (46,1 мл). Полученный осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением 729 мг указанного в заголовке соединения (выход 46%) в виде порошка почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 13,04 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,40-8,06 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 1,48 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 1,57 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 239.

Стадия 3, способ 39. трет-Бутил N-[5-({2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}карбамоил)пиридин-2-ил]карбамат.

Раствор 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (чистота 50%, 150 мг, 0,30 ммоль, полученного в соответствии со способом 33), 6-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,33 ммоль) и гидрохлорида этилкарбодиимида (76 мг, 0,40 ммоль) в пиридине (1 мл) в атмосфере азота перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 190 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. Tr(METCR1278) = 1,78 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 467.

Стадия 4, способ 39. N-(5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил)ацетамид и 5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амин.

трет-Бутил N-(5-({2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}карбамоил)пиридин-2-ил]карбамат (142 мг, 0,30 ммоль) и уксусную кислоту (2 мл) нагревали в микроволновой печи при температуре 200°C в течение 40 мин. Указанную смесь концентрировали и остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединен-

ные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25-80% этилацетат в гептане) получали 54 мг N-(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил)ацетамида (выход 45%) в виде порошка светло-розового цвета. Фракции, содержащие 5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амин, концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) с получением 2,7 мг 5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амина (выход 3%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 39. N-(5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил]ацетамид.

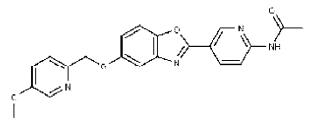
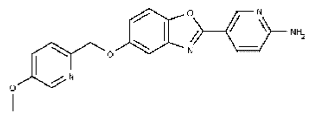
δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,92 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,33-8,27 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,66 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 391.

Пример 2, способ 39. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,70 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,76 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 349.

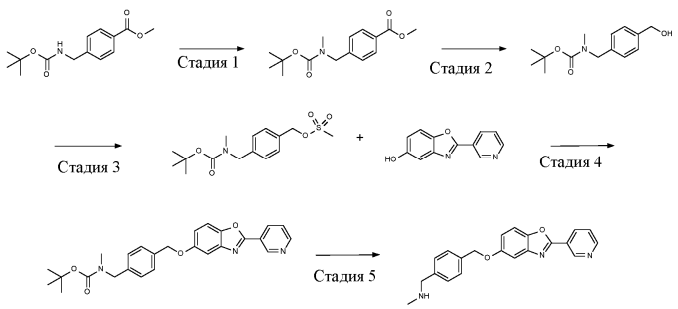
Следующие примеры получали согласно способу 39, описанному выше.

Таблица 40

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		390,39	N-(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил]ацетамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,66 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 391
2		348,36	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,76 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 349

Способ 40.

Схема способа 40



Стадия 1, способ 40. Метил 4-({[(трет-бутокси)карбонил](метил)амино}метил)бензоат.

К метил 4-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}бензоату (200 мг, 0,75 ммоль) и гидриду натрия (60% в минеральном масле, 32 мг, 0,79 ммоль) в атмосфере азота добавляли N,N-диметилформамид (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли йодметан (49 мкл, 0,79 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Указанную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органические экстракты су-

шили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) получали 151 мг указанного в заголовке соединения (выход 72%) в виде масла светло-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 7,95 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,39 (d, J = 43,9 Гц, 9H). Tr(METCR1278) = 2,03 мин, (ES^+) $(M\text{-}t\text{-}Bu+H)^+$ 224, $(M\text{-}t\text{-}Bu+ацетонитрил)^+$ 265.

Стадия 2, способ 40. трет-Бутил N-{[4-(гидроксиметил)фенил]метил}-N-метилкарбамат.

2,4 М раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (0,23 мл, 0,56 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 4-({[(трет-бутокси)карбонил](метил)амино}метил)бензоата (148 мг, 0,53 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (7 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Указанную смесь гасили осторожным добавлением воды (1 мл), а затем насыщенного раствора хлорида аммония (0,5 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 5 мин. Указанную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 124 мг указанного в заголовке соединения (выход 93%) в виде масла светло-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 7,29 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,14 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,41 (d, J = 12,9 Гц, 9H). Tr(METCR1278) = 1,71 мин, (ES^+) $(M+Na)^+$ 273, $(M\text{-}t\text{-}Bu+H)^+$ 196.

Стадия 3, способ 40. трет-Бутил N-({4-[(метансульфонилокси)метил]фенил}метил)-N-метилкарбамат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-([4-(гидроксиметил)фенил]метил}-N-метилкарбамата (120 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в атмосфере азота при охлаждении льдом добавляли триэтиламин (0,073 мл, 0,52 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,039 мл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Указанную смесь обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,013 мл, 0,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 157 мг указанного в заголовке неочищенного соединения (выход 57%) в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяли на следующей стадии. Tr(METCR1278) = 1,93 мин, (ES^+) $(M+Na)^+$ 352, 57%.

Стадия 4, способ 40. трет-Бутил-N-метил-N-({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})карбамат.

К трет-бутил N-({4-[(метансульфонилокси)метил]фенил}метил)-N-метилкарбамату (92 мг, 0,43 ммоль) и 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-олу (157 мг, 0,48 ммоль, полученному в соответствии со способом 14) в N,N-диметилформамиде (3 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 19 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь гасили водой (1 мл), затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) получали 42 мг указанного в заголовке соединения (выход 22%) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,33 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,13 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,40 (d, J = 23,8 Гц, 9H). Tr(METCR1278) = 2,47 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 446 $(M+Na)^+$ 468 $(M\text{-}tBu+H)^+$ 390, 88%.

Стадия 5, способ 40. Метил({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})амин.

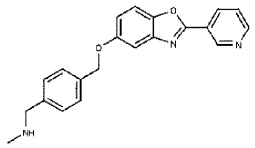
К раствору трет-бутил-N-метил-N-{[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил}карбамата (40 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 4 М хлористый водород в 1,4-диоксане (3 мл) и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Указанную смесь концентрировали в вакууме и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) с получением 19,5 мг указанного в заголовке соединения (выход 63%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 40. Метил({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,31 (s, 1H), 8,79 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,50 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 7,8, 5,0 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 5,16 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,23 (br, s, 1H), 2,25 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,76 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 346.

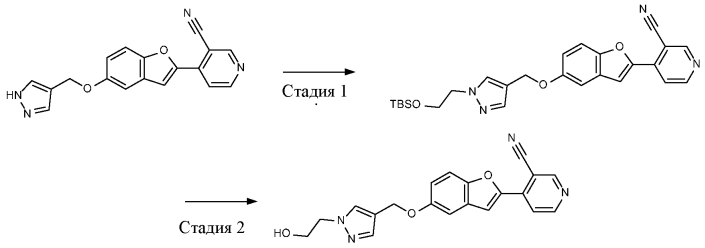
Следующий пример получали согласно способу 40, описанному выше.

Таблица 41

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		345,39	метил({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,76 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 346

Способ 41.

Схема способа 41



Стадия 1, способ 41. 4-{5-[(1-{2-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил.

К суспензии 4-[5-(1H-пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила (72 мг, 0,28 ммоль, полученного в соответствии со способом 36), (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (100 мг, 0,42 ммоль) и йодида калия (10 мг, 0,06 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 15 мг, 0,38 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Указанную смесь добавляли в воду (50 мл) и насыщенный солевой раствор (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) получали 79 мг указанного в заголовке соединения (выход 73%) в виде бесцветного масла. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,93 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,94 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 0,84 (s, 9H), -0,06 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 2,52 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 475.

Стадия 2, способ 41. 4-(5-{[1-(2-Гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил.

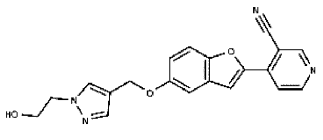
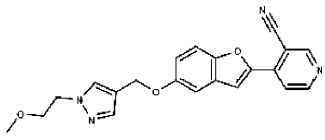
К раствору 4-{5-[(1-{2-окси[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила (79 мг, 0,17 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при температуре 0°C добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (200 мкл, 0,2 ммоль). Ледяную баню удаляли, и указанную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре перед распределением между этилацетатом (200 мл) и водой (50 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) получали 59 мг указанного в заголовке соединения (выход 98%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

Пример 1, способ 41. 4-(5-{[1-(2-Гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,12 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,89 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,80-3,63 (m, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,58 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 361.

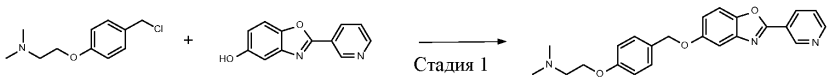
Следующие примеры получали согласно способу 41, описанному выше.

Таблица 42

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		360,37	4-(5-{[1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,58 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 361
2		374,39	4-(5-{[1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,04 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 375

Способ 42.

Схема способа 42



Стадия 1, способ 42. Диметил({2-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)феноксиЈэтил})амин.

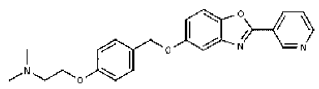
{2-[4-(Хлорметил)феноксиЈэтил}диметиламина гидрохлорид (95 мг, 0,38 ммоль, описанный в публикации Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 2891-2893) и 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол (98 мг, 0,38 ммоль, полученный в соответствии со способом 14) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 46 мг, 1,14 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли метанол (примерно 30 мг) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем указанную реакционную смесь гасили водой (5 мл) и 2 М раствором гидрохлорида натрия (5 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 9,2 мг указанного в заголовке соединения (выход 6%) в виде порошка белого цвета.

Пример 1 способ 42. Диметил({2-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)феноксиЈэтил})амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,10 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,04 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,61 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,20 (s, 6H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,91 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 390.

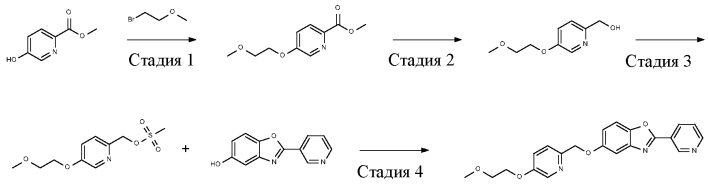
Следующий пример получали согласно способу 42, описанному выше.

Таблица 43

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		389,45	диметил({2-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]этил})амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,91 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 390

Способ 43.

Схема способа 43



Стадия 1, способ 43. Метил 5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил-карбоксилат.

К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 131 мг, 3,26 ммоль) и метил 5-гидроксипиридин-2-карбоксилату (500 мг, 3,27 ммоль) в атмосфере азота добавляли безводный N,N-диметилформамид (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Медленно добавляли раствор 1-бром-2-метоксиэтана (477 мг, 3,43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем нагревали при температуре 65°C в течение 3,5 ч. Указанную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 688 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход) в виде масла светло-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,39 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 4,31-4,23 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,25 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 212.

Стадия 2, способ 43. [5-(2-Метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метанол.

Алюмогидрид лития (2,4 М в тетрогидрофуране, 0,93 мл, 2,22 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-карбоксилата (148 мг, 0,53 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (35 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Затем указанную смесь гасили путем осторожного добавления воды (2 мл) с последующим добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (1 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 5 мин, затем обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 243 мг указанного в заголовке соединения (выход 63%) в виде прозрачного масла. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,18 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 5,28 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 4,15 (dd, J = 5,3, 3,7 Гц, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). Tr(METCR1278) = фронт растворителя, (ES^+) $(M+H)^+$ 184.

Стадия 3, способ 43. [5-(2-Метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метилметансульфонат.

К перемешиваемому раствору [5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метанола (88 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в атмосфере азота при температуре 0°C добавляли триэтиламин (0,07 мл, 0,53 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,04 мл, 0,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь распределяли между дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 119 мг указанного в заголовке соединения (выход 95%) в виде масла коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии.

Стадия 4, способ 43. 5-{[5-(2-Метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

К гидриду натрия (60% в минеральном масле, 21 мг, 0,53 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ола (102 мг, 0,48 ммоль, полученного в соответствии со способом 14) в N,N-диметилформамиде (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого добавляли раствор [5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метилметансульфоната (125 мг, 0,48 ммоль) в N-диметилформамиде (1 мл) и смесь оставляли при перемешивании при комнатной темпе-

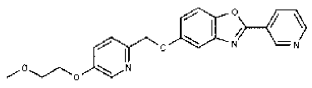
ратуре в течение ночи. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 21 мг, 0,53 ммоль) и йодид калия (8 мг, 0,05 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем указанную смесь гасили водой (8 мл), экстрагировали этилацетатом (2×5 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (4×5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) и перекристаллизации из смеси трет-бутил метилового эфира (9 мл) получали 31 мг указанного в заголовке соединения (выход 17%) в виде порошка белого цвета.

Пример 1, способ 43. 5-{[5-(2-Метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,33 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,31 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,61 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 378.

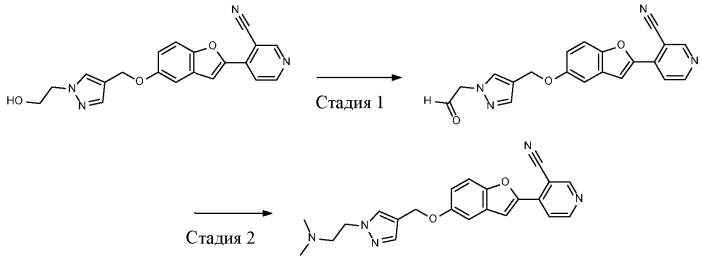
Следующий пример получали согласно способу 43, описанному выше.

Таблица 44

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		377,39	5-{[5-(2-метоксиэтокси) пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,61 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 378

Способ 44.

Схема способа 44



Стадия 1, способ 44. 4-(5-{[1-(2-Оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил.

К раствору 4-(5-{[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (48 мг, 0,13 ммоль, полученного в соответствии со способом 41) в дихлорметане (10 мл) добавляли 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он (57 мг, 0,13 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он (57 мг, 0,13 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 12 ч. К смеси добавляли 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он (57 мг, 0,13 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Указанную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 10% водным раствором тиосульфата натрия (50 мл, 1:1) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) получали 43 мг указанного в заголовке соединения (выход 90%) в виде бесцветной смолы. Tr(METCR1278) = 1,62 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 377.

Стадия 2, способ 44. 4-[5-({1-[2-(Диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}метокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

К раствору 4-(5-{[1-(2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (40 мг, 0,11 ммоль), 2 М диметиламину в метаноле (0,170 мл, 0,34 ммоль) и уксусной кислоте (50 мкл, 0,87 ммоль) в дихлорметане добавляли триацетоксиборгидрид натрия (80 мг, 0,38 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь распределяли между

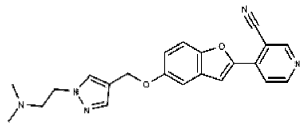
этилацетатом (150 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). После разделения органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 15,8 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%) в виде смолистого вещества желтого цвета.

Пример 1, способ 44. 4-[5-({1-[2-(Диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}метокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 9.0, 2.6 Гц, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 2.62 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 2.15 (s, 6H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,85 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 388.

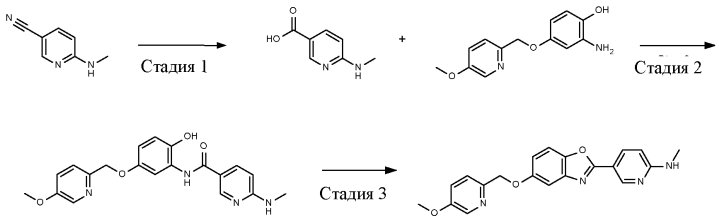
Следующий пример получали согласно способу 44, описанному выше.

Таблица 45

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		387,43	4-[5-({1-[2-(диметиламино)этил]-1*H*-пиразол-4-ил}метокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,85 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 388

Способ 45.

Схема способа 45



Стадия 1, способ 45. 6-(Метиламино)пиридин-3-карбоновая кислота.

К раствору 6-(метиламино)пиридин-3-карбонитрила (1,0 г, 7,51 ммоль) в этаноле (20 мл) и тетрагидрофуране (20 мл) добавляли гидроксид натрия (2,4 г, 60,0 ммоль) и указанную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения твердое вещество собирали, промывали этилацетатом (50 мл) и сушили в вакууме. Твердое вещество растворяли в воде (30 мл) и затем подкисляли при помощи 1 N раствора соляной кислоты до pH 3. После разбавления тетрагидрофураном (300 мл) и промывания насыщенным солевым раствором (50 мл) указанный раствор сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 1,2 г указанного в заголовке соединения (выход 84%, ЯМР чистота 80%) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,80 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,93 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H).

Стадии 2 и 3, способ 45. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-амин.

К раствору 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (чистота 50%, 125 мг, 0,25 ммоль, полученного в соответствии со способом 33) и 6-(метиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (чистота 80%, 63 мг, 0,33 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли 1-(3-(диметиламино)пропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (70 мг, 0,37 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток переносили в этилацетат (200 мл). Смесь промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Продукт переносили в уксусную кислоту (3 мл) и нагревали в микроволновой печи при температуре 200°C в течение 40 мин. После охлаждения летучие вещества удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (200 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали, затем предварительно абсорбировали на небольшом количестве силикагеля. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 9,9 мг указанного в заго-

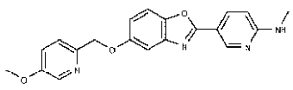
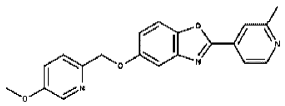
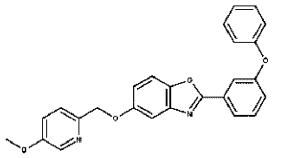
ловке соединения (выход 17%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

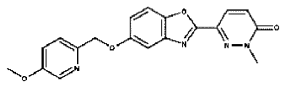
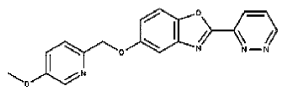
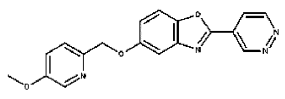
Пример 1, способ 45. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,77 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,86 (d, J = 4,8 Гц, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,98 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 363.

Следующие примеры получали согласно способу 45, описанному выше.

Таблица 46

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		362,38	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,98 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 363
2		347,37	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,4 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 348
3		424,46	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(3-феноксифенил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 4,47 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 425

4		364,36	6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,58 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 365
5		334,34	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,21 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335
6		334,34	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,33 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335

Способ 46.

Схема способа 46

Стадия 1, способ 46. 3-{[(2-{5H,6H-Имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридин.

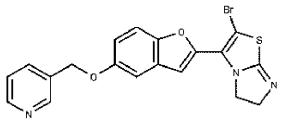
К раствору 3-{[(2-{5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина (30 мг, 0,086 ммоль, полученного в соответствии со способом 37) в дихлорметане при температуре 0°C добавляли 0,43 М раствор брома в дихлорметане (0,2 мл, 0,086 ммоль). После удаления ледяной бани смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем указанную смесь разбавили этилацетатом. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования и затем сушили в вакууме. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 9,9 мг указанного в заголовке соединения (выход 27%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 46. 3-{[(2-{2-Бром-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,70 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,15-4,00 (m, 4H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,36 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 428/430.

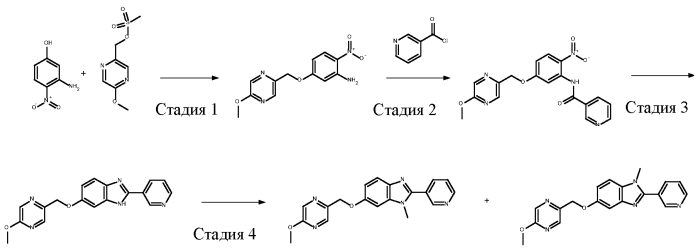
Следующий пример получали согласно способу 46, описанному выше.

Таблица 47

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		428,30	3-{[(2-{2-бром-5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,36 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 428/430

Способ 47.

Схема способа 47



Стадия 1, способ 47. 5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-нитроанилин.

К перемешиваемому раствору 3-амино-4-нитрофенола (220 мг, 1,43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) в атмосфере азота добавляли трет-бутоксид калия (160 мг, 1,42 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Добавляли раствор (5-метоксипиразин-2-ил)метилметансульфоната (311 мг, 1,43 ммоль, полученного в соответствии со способом 20) в N,N-диметилформамиде (3 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали 0,2 М раствором гидроксида натрия (3 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 213 мг указанного в заголовке соединения (выход 54%) в виде твердого вещества ярко-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,39-8,30 (m, 2H), 7,53 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,24 (dd, J = 9,2, 3,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,72 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 277.

Стадия 2, способ 47. N-{5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-нитрофенил}пиридин-3-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-нитроанилина (213 мг, 0,77 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,92 ммоль) с последующим добавлением пиридин-3-карбонилхлорид гидрохлорида (144 мг, 0,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (30 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 239 мг указанного в заголовке соединения (выход 81%) в виде твердого вещества ярко-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,74 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,27 (dt, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 4,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,72 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 382.

Стадия 3, способ 47. 5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол.

К перемешиваемой суспензии N-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-нитрофенил}пиридин-3-карбоксамида (239 мг, 0,63 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) и этаноле (2 мл) добавляли порошок железа (262 мг, 4,70 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 78°C в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали через стеклянную микроволоконную бумагу и фильтрат концентрировали в вакууме. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 52 мг указанного в заголовке соединения (выход 25%) в виде кристаллического твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,97 (s, 1H), 9,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). Tr(МЕТ-

УВЭЖХ-АВ-101) = 1,74 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 334.

Стадия 4, способ 47. 6-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол и 5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол.

5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол (40 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ацетоне (1 мл) в атмосфере азота и добавляли порошкообразный гидроксид калия (34 мг, 0,6 ммоль) с последующим добавлением раствора метилйодида (0,007 мл, 0,12 ммоль) в ацетоне (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Указанную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиной кислоты) получали 5,8 мг 5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазола (выход 14%) и 10,1 мг 6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазола (выход 24%) в виде порошков почти белого цвета.

Пример 1, способ 47. 5-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол.

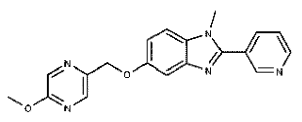
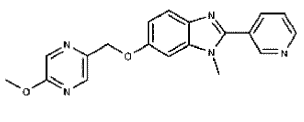
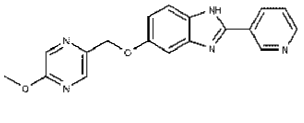
δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,04 (s, 1H), 8,73 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,26 (dt, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,70 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 348.

Пример 2, способ 47. 6-[(5-Метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,04 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,35 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,74 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 348.

Следующие примеры получали согласно способу 47, описанному выше.

Таблица 48

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		347,37	5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,7 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 348
2		347,37	6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,74 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 348
3		333,34	5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,74 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 334

Способ 48.

Схема способа 48

Стадия 1, способ 48. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазол.

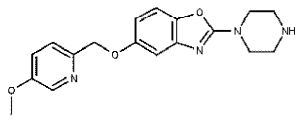
трет-Бутил 4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль, полученный в соответствии со способом 38) перемешивали в 4 М растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (1 мл) в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и по порциям добавляли твердый бикарбонат натрия (до pH 8). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 11,3 мг указанного в заголовке соединения (выход 29%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 48. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 4H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,33 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 341.

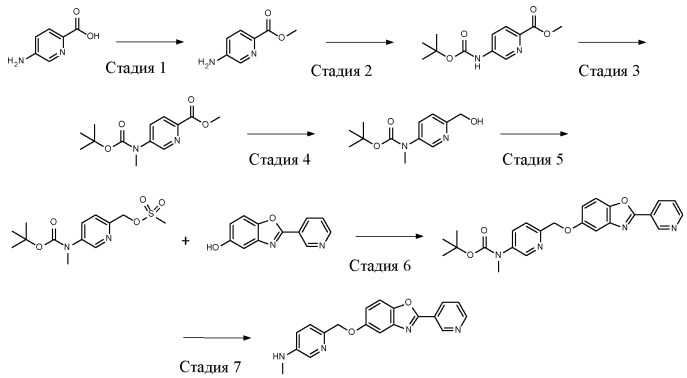
Следующий пример получали согласно способу 48, описанному выше.

Таблица 49

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		340,38	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,33 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 341

Способ 49.

Схема способа 49



Стадия 1, способ 49. Метил 5-аминопиридин-2-карбоксилат.

5-Аминопиридин-2-карбоновую кислоту (2,00 г, 14,5 ммоль) растворяли в безводном метаноле (20 мл) и охлаждали до температуры 0°C. По каплям в течение 5 мин добавляли хлорид тионила (3,15 мл, 43,4 ммоль) и указанную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, распределяли между этилацетатом (30 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Указанную смесь подвергали обработке ультразвуком, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 850 мг указанного в заголовке соединения (выход 39%) в виде порошка почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 7,97 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

Стадия 2, способ 49. Метил 5-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиридин-2-карбоксилат.

Метил 5-аминопиридин-2-карбоксилат (850 мг, 5,59 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (1,34 г, 6,15

ммоль) и 4-диметиламинопиридин (68 мг, 0,56 ммоль) суспендировали в дихлорметане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением порошка белого цвета. Указанный порошок суспендировали в этилацетате (20 мл), обрабатывали ультразвуком, нагревали до кипения и затем фильтровали. Фильтрат разбавляли дополнительным количеством этилацетата (20 мл) и загружали в силикагель. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 18-100% этилацетат в гептане) получали 862 мг неочищенного указанного в заголовке соединения (выход 51%) в виде порошка белого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,01 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,06 (dd, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 1,64 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 253, 83%.

Стадия 3, способ 49. Метил 5-{[(трет-бутокси)карбонил](метил)амино}пиридин-2-карбоксилат.

Метил 5-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиридин-2-карбоксилат (406 мг, 1,34 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 136 мг, 3,34 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли йодметан (100 мкл, 1,60 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Указанную реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3×10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюент: 50-75% этилацетат в гептане) получали 180 мг указанного в заголовке соединения (выход 51%) в виде масла желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,70 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 1,68 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 267.

Стадия 4, способ 49. трет-Бутил N-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-N-метилкарбамат.

Метил 5-{[(трет-бутокси)карбонил](метил)амино}пиридин-2-карбоксилат (170 мг, 0,64 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли 1,2 М раствор гидрида диизобутилаллюминия в толуоле (1,06 мл, 1,28 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли 1,2 М раствор гидрида диизобутилаллюминия в толуоле (0,13 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Указанную реакционную смесь гасили насыщенным раствором сегнетовой соли (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 120 мг указанного в заголовке соединения (выход 63%) в виде в виде бесцветного вязкого материала. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,41 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,40 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 1,68 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 239, 81%.

Стадия 5, способ 49. трет-Бутил N-{6-[(метансульфонилокси)метил]пиридин-3-ил}-N-метилкарбамат.

трет-Бутил N-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-N-метилкарбамат (120 мг, 0,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) в атмосфере азота и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли триэтиламин (84 мкл, 0,60 ммоль) и метансульфонилхлорид (34 мкл, 0,44 ммоль), указанную смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и промывали водой (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 124 мг указанного в заголовке соединения (выход 42%) в виде масла оранжевого цвета. Указанный продукт также содержал 47% алкилхлорида. Tr(METCR1278) = 1,69 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 317, 43% (мезилат). Tr(METCR1278) = 1,82 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 257/259, 37% (хлорид).

Стадия 6, способ 49. трет-Бутил N-метил-N-[5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-2-ил]карбамат.

Смесь трет-бутил N-{6-[(метансульфонилокси)метил]пиридин-3-ил}-N-метилкарбамата и трет-бутил N-[6-(хлорметил)пиридин-3-ил]-N-метилкарбамата (43 + 37%, 120 мг, в целом 0,34 ммоль алкилирующего агента) и 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол (90 мг, 0,34 ммоль, полученный в соответствии со способом 14) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) в атмосфере азота и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 41 мг, 1,04 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуре в течение 18 ч. Указанную реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные экстракты этилацетата промывали насыщенным солевым раствором (3 × 10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане) получали 52 мг указанного в заголовке соединения (выход 31%) в виде порошка рыжевато-коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 2,05 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 433, 80%.

Стадия 7, способ 49. N-Метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-амин.

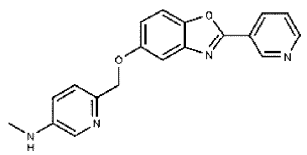
трет-Бутил N-метил-N-(5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-2-ил]карбамат (52 мг, 0,12 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл). Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиная кислота) получали 12 мг указанного в заголовке соединения (выход 30%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 49. N-Метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,32 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 5,98 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,70 (d, J = 5,0 Гц, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,67 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 333.

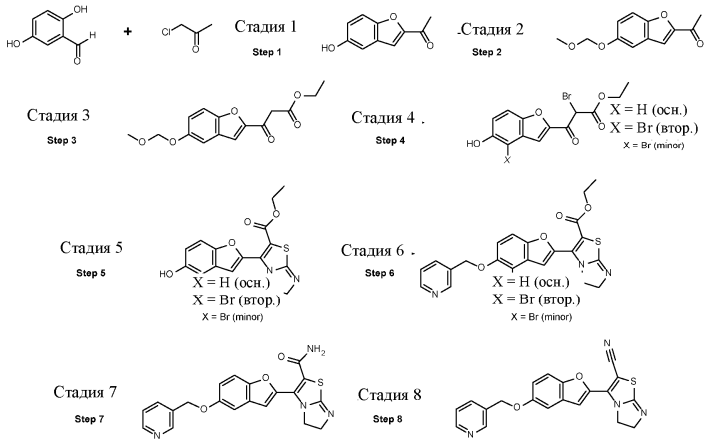
Следующий пример получали согласно способу 49, описанному выше.

Таблица 50

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		332,36	*N*-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,67 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 333

Способ 50.

Схема способа 50



Стадия 1, способ 50. 1-(5-Гидрокси-1-бензофуран-2-ил)этан-1-он.

Смесь 2,5-дигидроксибензальдегида (5,0 г, 36,2 ммоль), 1-хлорпропан-2-она (3,6 мл, 43,7 ммоль) и карбоната калия (6,0 г, 43,4 ммоль) в ацетоне (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения указанную суспензию разбавляли ацетоном (100 мл) и фильтровали через пробку из целита. Фильтрат концентрировали и остаток переносили в этилацетат (300 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и абсорбировали на небольшом количестве силикагеля. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-60% этилацетат в гептане) получали 2,99 г указанного в заголовке соединения (выход 47%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,48 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,34 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 177.

Стадия 2, способ 50. 1-[5-(Метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]этан-1-он.

К раствору 1-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)этан-1-она (2,84 г, 16,1 ммоль) и хлор(метокси)метана (3,0 мл, 39,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл) при температуре 0°C двумя порциями добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,6 г, 40 ммоль). Через 10 мин ледяную баню удаляли и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После добавления метанола (5

мл) продолжали перемешивание в течение 30 мин перед добавлением указанной смеси в воду (200 мл) и насыщенный солевой раствор (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4 × 150 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и абсорбировали на небольшое количество силикагеля. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) получали 2,48 г указанного в заголовке соединения (выход 70%) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 7,84-7,79 (m, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,70 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 221.

Стадия 3, способ 50. Этил 3-[5-(метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]-3-оксопропаноат.

К раствору 1-[5-(метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]этан-1-она (2,45 г, 11,1 ммоль) в диэтилкарбонате (50 мл, 413 ммоль) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 890 мг, 22,3 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре указанную смесь нагревали до температуры 100°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (300 мл), водой (100 мл) и уксусной кислотой (2 мл). Органические слои разделяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат в гептане) получали 2,58 г указанного в заголовке соединения (выход 79%) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 7,91 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,24-3,96 (m, 4H), 3,40 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Tr(METCR1278) = 1,86 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 293.

Стадия 4, способ 50. Этил 2-бром-3-[5-(метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]-3-оксопропаноат и 2-бром-3-(4-бром-5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-3-оксопропаноат.

К раствору этил 3-[5-(метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]-3-оксопропаноата (2,5 г, 8,55 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли фенилтриметиламмония трибромид (3,4 г, 9,04 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После разбавления этилацетатом (100 мл) указанную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток переносили в этилацетат (300 мл), промывали 10% водным раствором тиосульфата натрия (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,20 г указанных в заголовке соединений (количественный выход) (смесь 3,3/1 по данным ЯМР) в виде масла желтого цвета. (X = H, основной): δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,62 (s, 1H), 8,03-7,92 (m, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H). (X = H, основной): Tr(METCR1278) = 1,76 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 327/329. (X = Br, второстепенный): Tr(METCR1278) = 1,91 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 407.

Стадия 5, способ 50. Этил 3-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксилат и этил 3-(4-бром-5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксилат.

Смесь неочищенных этил 2-бром-3-[5-(метоксиметокси)-1-бензофуран-2-ил]-3-оксопропаноата и 2-бром-3-(4-бром-5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-3-оксопропаноата (соотношение: 3,3/1, максимально всего 8,55 ммоль) и имидазолидин-2-тиона (880 мг, 8,61 ммоль) в этаноле (20 мл) и уксусной кислоте (20 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали со смесью этилацетата и ацетонитрила (20 мл, 1/1), фильтровали и сушили в вакууме с получением 2,58 г указанных в заголовке соединений (выход 70%) (бромистоводородная соль, смесь 3/1 по ЖХ-МС) в виде твердого вещества желтого цвета. (X = H, основной) Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,52 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 331 и (X = Br, второстепенный) Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,81 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 409/411.

Стадия 5, способ 50. Этил 3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксилат и этил 3-[4-бром-5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксилат.

К суспензии этил 3-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксилат бромистоводородной соли и этил 3-(4-бром-5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксилат бромистоводородной соли (смесь 3/1, 500 мг, 1,15 ммоль), 3-(бромметил)пиридина гидробромида (480 мг, 1,90 ммоль) и йодида калия (20 мг, 0,12 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 170 мг, 4,26 ммоль). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 90 мин перед распределением между водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл) и этилацетатом (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и абсорбировали на небольшом количестве силикагеля. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) с последующим растиранием с метанолом (3 мл) получали 257 мг смеси (выход 51%) указанных в заголовке соединений (смесь 4,3/1 по ЖХ-МС) в

виде твердого вещества желтого цвета. (X = H, основной) Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,53 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 422 и (X = Br, второстепенный) Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,77 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 500/502.

Стадия 6, способ 50. 3-[5-(Пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксамид.

Раствор этил 3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксилата (81%, 124 мг, 0,24 ммоль) в 7 М растворе аммиака в метаноле (40 мл) в пробирке для проведения реакций под давлением нагревали до температуры 80°C в течение 24 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Указанную смесь добавляли в насыщенный водный раствор хлорида аммония (300 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (4 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем абсорбировали на небольшом количестве силикагеля. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-15% метанол в дихлорметане) получали 47 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%) в виде твердого вещества желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,69 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,55 (dd, J = 4,7, 1,7 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,5, 4,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,33 (bs, 2H), 7,12 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,16-3,94 (m, 4H). Tr(METCR1278) = 1,03 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 393, 74%.

Стадия 7, способ 50. 3-[5-(Пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбонитрил.

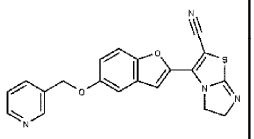
К раствору 3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксамида (74%, 44 мг, 0,083 ммоль) и пиридина (0,02 мл, 0,248 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при температуре 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (50 мкл, 0,35 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин указанную смесь добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 12 мг указанного в заголовке соединения (выход 39%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Пример 1, способ 50. 3-[5-(Пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,71 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,56 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,34-4,18 (m, J = 5,1 Гц, 4H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,22 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 375.

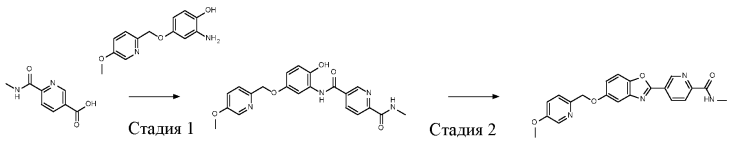
Следующий пример получали согласно способу 50, описанному выше.

Таблица 51

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		374,42	3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-2-карбонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,22 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 375

Способ 51.

Схема способа 51



Стадия 1, способ 51. 5-N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-2-N-метилпиридин-2,5-дикарбоксамид.

К раствору 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (100 мг, 0,41 ммоль, полученного в соответствии со способом 33) в пиридине (2 мл) и 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-карбоновой кислоте (80 мг, 0,45 ммоль, полученной так, как описано в международной заявке PCT 2006003378) в пиридине (2 мл) добавляли N-(3-диметиламинопропил)-N'-этинилкарбодиимида гидрохлорид (101,2 мг, 0,53 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток переносили в этилацетат (50 мл), промывали водой (2 × 10 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования получали 164 мг указанного в заголовке соединения (выход 89%, чистота 72%) в виде порошка желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непо-

средственно на последующей стадии.

Стадия 2, способ 51. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

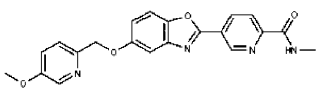
Неочищенный 5-N-{2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-2-N-метилпиридин-2,5-дикарбоксамид (164 мг, 2,91 ммоль, чистота 72%) суспендировали в уксусной кислоте (3 мл) и нагревали в микроволновой печи при температуре 200°C в течение 40 мин. После охлаждения летучие вещества удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (2 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Смесь фильтровали, твердое вещество промывали теплым метанолом (30 мл) и раствор концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане) получали 9 мг указанного в заголовке соединения (выход 8%) в виде порошка белого цвета.

Пример 1, способ 51. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,34 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,97 (q, J = 4,8 Гц, 1H), 8,68 (dd, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,85 (d, J = 4,8 Гц, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,71 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 391.

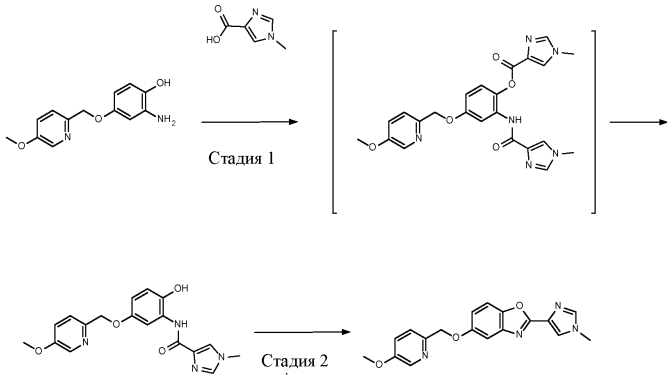
Следующий пример получали согласно способу 51, описанному выше.

Таблица 52

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		390,39	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,71 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 391

Способ 52.

Схема способа 52



Стадия 1, способ 52. N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксамид.

К раствору 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (50%, 300 мг, 0,61 ммоль, полученного в соответствии со способом 33) и 1-метил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (85 мг, 0,67 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 1-(3-(диметиламино)пропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (150 мг, 0,78 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток переносили в этилацетат (200 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (50 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 дней. После охлаждения неочищенный продукт предварительно абсорбировали на небольшом количестве силикагеля и затем очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в этилацетате) с получением 25 мг указанного в заголовке соединения (выход 12%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Tr(METCR1278) = 1,35 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 355.

Стадия 2, способ 52. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1,3-

бензоксазола формиат.

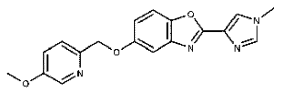
N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксамид (25 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (1 мл) и нагревали в микроволновой печи при температуре 200°C в течение 40 мин. После охлаждения летучие вещества удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиная кислота) получали 8,6 мг указанного в заголовке соединения (выход 32%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Стадия 2, способ 52. 5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1,3-бензоксазола формиат.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,96 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 337.

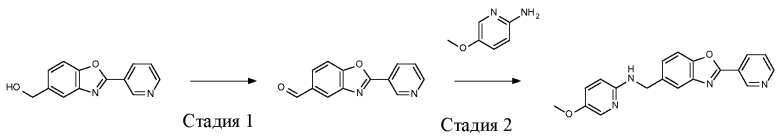
Следующий пример получали согласно способу 52, описанному выше.

Таблица 53

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		336,34	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,96 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 337

Способ 53.

Схема способа 53



Стадия 1, способ 53. 2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбальдегид.

К перемешиваемому раствору [2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метанола (149 мг, 0,66 ммоль, полученного в соответствии со способом 23) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота добавляли 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он (307 мг, 0,72 ммоль). Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в дихлорметане-метаноле (9:1, 5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане) с получением 152 мг указанного в заголовке соединения (выход 100%) в виде порошка белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,13 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,69 (dd, J = 8,0, 4,9 Гц, 1H). Tr(METCR1278) = 1,57 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 225.

Стадия 1, способ 53. 5-Метокси-N-{[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиридин-2-амин.

Раствор 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбальдегида (50 мг, 0,22 ммоль) и 5-метоксипиридин-2-амина (30 мг, 0,25 ммоль) в толуоле (5 мл) обрабатывали диэтил 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатом (68 мг, 0,27 ммоль), тиомочевиной (3 мг, 0,04 ммоль) и молекулярными ситами (4 Å, 223 мг) и указанную смесь перемешивали при температуре 70°C в атмосфере азота в течение 2 дней. Добавляли 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (40 мг, 0,16 ммоль) и указанную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение ночи. После фильтрования через слой целита фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением 72 мг указанного в заголовке соединения (выход 97%) в виде порошка почти белого цвета.

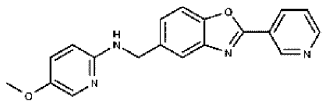
Пример 1, способ 53. 5-Метокси-N-{[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиридин-2-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,34 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,14 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H). Tr(МЕТ-

УВЭЖХ-АВ-101) = 1,49 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 333.

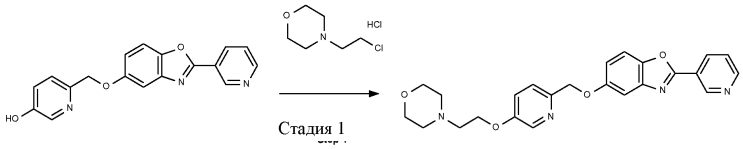
Следующий пример получали согласно способу 53, описанному выше.

Таблица 54

Пр им.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		332,36	5-метокси-*N*-{[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиридин-2-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,49 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 333

Способ 54.

Схема способа 54



Стадия 1, способ 54. 5-({5-[2-(Морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

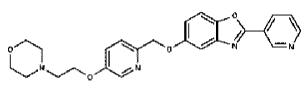
6-({[2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ол (50%, 59 мг, 0,09 ммоль, полученный в соответствии со способом 27), 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорид (20 мг, 0,11 ммоль) и йодид калия (15 мг, 0,09 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (1 мл), добавляли гидрид натрия (7 мг, 0,28 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нагревали до температуры 60°C в течение 4 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой (1:1, 10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 1 мл), насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 2 мг указанного в заголовке соединения (выход 5%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 54. 5-({5-[2-(Морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,32 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 8,50 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,59-7,33 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,17 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,64-3,45 (m, 4H), 2,70 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,49-2,41 (m, 4H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,59 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 433.

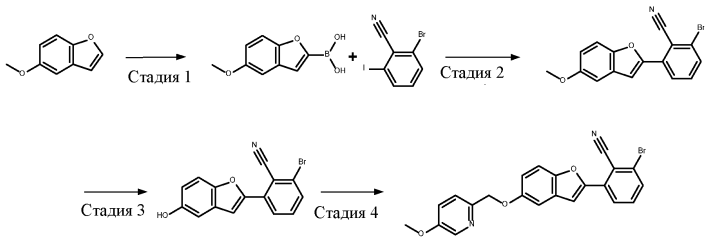
Следующий пример получали согласно способу 54, описанному выше.

Таблица 55

При м.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		432,47	5-({5-(2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,59 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 433

Способ 55.

Схема способа 55



Стадия 1, способ 55. (5-Метокси-1-бензофуран-2-ил)бороновая кислота.

2,5 М раствор н-бутиллития в гексанах (2,8 мл, 7,00 ммоль) медленно добавляли к раствору 5-метокси-1-бензофурана (1,0 г, 6,75 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) при температуре -78°С в атмосфере азота. После 1 ч перемешивания при температуре -78°С по каплям добавляли триизопропилборат (3,12 мл, 13,5 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -78°С. Баню с сухим льдом удаляли, добавляли 2 М водный раствор соляной кислоты (20 мл) и указанную смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Указанную реакционную смесь выливали в воду (25 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли дихлорметан (20 мл) и указанную смесь подвергали ультразвуковой обработке в течение 10 мин. Для полного растворения твердых веществ добавляли минимальное количество метанола (примерно 1 мл) и раствор подвергали ультразвуковой обработке в течение 10 мин. Добавляли гептан (20 мл) и осажденные твердые вещества собирали при помощи вакуумного фильтрования и сушили в вакууме в течение 2 ч с получением 476 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,53 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,94 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (d, J = 2,51 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 2,60, 8,92 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H).

Стадия 2, способ 55. 2-Бром-6-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)бензонитрил.

Смесь (5-метокси-1-бензофуран-2-ил)бороновой кислоты (156 мг, 0,813 ммоль), 2-бром-6-йодбензонитрила (250 мг, 0,81 ммоль) и 2 М раствора карбоната натрия (0,82 мл, 1,64 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) подвергали обработке ультразвуком в потоке азота в течение 20 мин. Добавляли комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с дихлорметаном (50 мг, 0,14 ммоль) и указанную смесь перемешивали при температуре 70°С в течение 2 ч. После охлаждения смесь добавляли к воде (100 мл) и насыщенному солевому раствору (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) получали 168 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%, чистота 82% по ВЭЖХ) в виде твердого вещества почти белого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. Образец очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиная кислота). δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 5,45 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 328/330.

Стадия 3, способ 55. 2-Бром-6-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)бензонитрил.

1 М раствор трибромида бора в дихлорметане (2,0 мл, 2,0 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин к перемешиваемому раствору 2-бром-6-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)бензонитрила (0,13 г, 0,39 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (5 мл). Растворители выпаривали с получением 0,12 г указанного в заголовке соединения (выход 77%) в виде твердого вещества бежевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,05 (d, J = 8,12 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,23 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 8,08 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 2,54 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 2,57, 8,81 Гц, 1H).

Стадия 4, способ 55. 2-Бром-6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}бензонитрил.

К перемешиваемому раствору 2-бром-6-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)бензонитрила (0,12 г, 0,38 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридина гидрохлорида (0,07 г, 0,38 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) в атмосфере азота по порциям добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,03 г, 0,84 ммоль) при температуре 0°С. Реакционной смеси оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Указанную смесь гасили водой (4 мл) и растворители удаляли в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (150 мл) и водой (150 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 29 мг указанно-

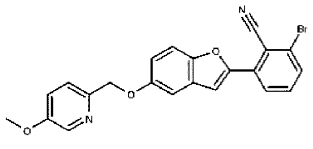
го в заголовке соединения (выход 17%) в виде кристаллического твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 55. 2-Бром-6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}бензонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 4,12 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 437/439.

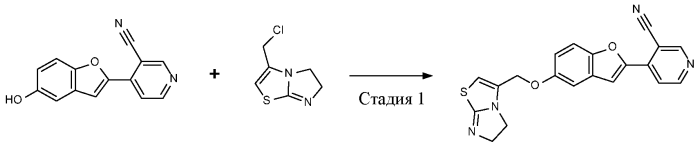
Следующий пример получали согласно способу 55, описанному выше.

Таблица 56

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		435,27	2-бром-6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}бензонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 4,12 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 437/439

Способ 56.

Схема способа 56



Стадия 1, способ 56. 4-(5-{5H,6H-Имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-илметокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид.

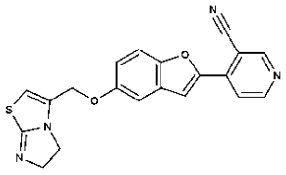
К смеси 4-(5-гидрокси-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (150 мг, 0,63 ммоль, полученного в соответствии со способом 9), 3-(хлорметил)-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазола (170 мг, 0,97 ммоль) и йодида калия (10 мг, 0,06 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 90 мг, 2,25 ммоль). Указанную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем добавляли в смесь воды (150 мл) и насыщенного солевого раствора (150 мл), затем экстрагировали этилацетатом (4 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в метанол (30 мл) и добавляли 1 М раствор соляной кислоты (3 мл), затем удаляли летучие вещества в вакууме. Остаток растирали с ДМСО:вода (3 мл, смесь 4:1) с получением 19 мг указанного в заголовке соединения (выход 7%) в виде кристаллического твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 56. 4-(5-{5H,6H-Имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-илметокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,68 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,48 (dd, J = 11,2, 8,2 Гц, 2H), 4,31 (dd, J = 11,2, 8,2 Гц, 2H). Tr(METCR1416) = 2,96 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 375.

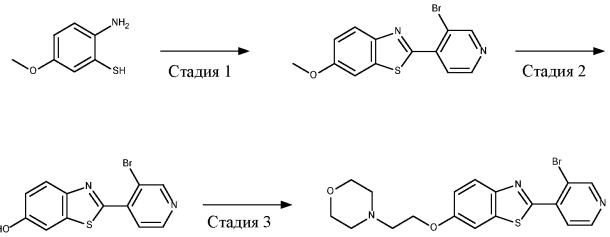
Следующий пример получали согласно способу 56, описанному выше.

Таблица 57

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		374,42	4-(5-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил	Tr(METCR1416) – 2,96 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 375

Способ 57.

Схема способа 57



Стадия 1, способ 57. 2-(3-Бромпиридин-4-ил)-6-метокси-1,3-бензотиазол.

2-Амино-5-метоксибензол-1-тиол (80%, 1 г, 5,15 ммоль, описанный в J. Med. Chem., (2003) 46, 2740), 3-бромпиридин-4-карбальдегид (0,98 г, 5,26 ммоль) и метабисульфит натрия (1 г, 5,26 ммоль) растворяли в безводном диметилсульфоксиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 2 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Полученный черный осадок отфильтровывали и промывали водой. Осадок растворяли в дихлорметане. Суспензию пропускали через слой силикагеля. Указанный слой промывали дихлорметаном с получением 1,123 мг указанного в заголовке соединения (выход 68%) в виде твердого вещества фиолетового цвета.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,99 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,57 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 321/323.

Стадия 2, способ 57. 2-(3-Бромпиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ол.

К суспензии 2-(3-бромпиридин-4-ил)-6-метокси-1,3-бензотиазола (200 мг, 0,62 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трибромид бора (1 М раствор в дихлорметане, 2,80 мл, 2,80 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), нейтрализовывали при помощи твердого гидрокарбоната натрия (6 ммоль) и экстрагировали раствором дихлорметан:этанол 4:1 (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в толуоле, затем 5-20% метанол в этилацетате, затем 0-30% метанол в дихлорметане, затем ацетонитрил). Силикагель из колонки промывали раствором дихлорметан:изопропанол (4:1, 3 × 100 мл). Полученную суспензию фильтровали. Фильтрат объединяли с фракциями, содержащими указанное в заголовке соединение, а затем концентрировали. Остаток растворяли в горячем метаноле и фильтровали. Фильтрат выдерживали при комнатной температуре в течение 18 ч. Осадок фильтровали. 50 мг указанного вещества подвергали ультразвуковой обработке в 2 М водном растворе гидроксида натрия (5 мл). Указанную смесь промывали этилацетатом (5 мл). Водную фазу обрабатывали 2 М раствором соляной кислоты до pH 7 и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в горячем этилацетате и фильтровали с получением 5,4 мг указанного в заголовке соединения (выход 3%) в виде твердого вещества белого цвета.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,67 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 307/309.

Стадия 3, способ 57. 2-(3-Бромпиридин-4-ил)-6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол.

2-(3-Бромпиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ол (35 мг, 0,11 ммоль), 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорид (23 мг, 0,13 ммоль) и карбонат калия (55 мг, 0,4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 16 ч. Указанную смесь нагревали до температуры 80°C в

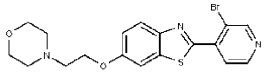
течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Указанную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (5 мл) и выпаривали в вакууме. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в дихлорметане, затем 5% метанол в дихлорметане) получали 36 мг указанного в заголовке соединения (выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 57. 2-(3-Бромпиридин-4-ил)-6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,91 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,79 (s, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,67 (s, 4H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,59 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 420/422.

Следующий пример получали согласно способу 57, описанному выше.

Таблица 58

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		420,32	2-(3-бромпиридин-4-ил)-6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,59 минут, (ES+) (M + H)+ 420/422

Способ 58.

Схема способа 58

Стадия 1, способ 56. трет-Бутил 4-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат.

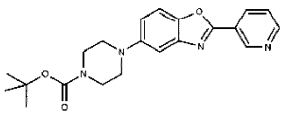
В герметично закрытую пробирку загружали 5-бром-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол (200 мг, 0,73 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (162 мг, 0,87 ммоль), карбонат цезия (568 мг, 1,74 ммоль), [2',6'-бис-(пропан-2-илокси)бифенил-2-ил](дициклогексил)фосфан (17 мг, 0,04 ммоль) и тетрагидрофуран (5 мл). Реакционную смесь дегазировали продуванием азотом в течение 20 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (8 мг, 0,04 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-100% этилацетат в гептане) получали 235 мг указанного в заголовке соединения (выход 85%) в виде порошка желтого цвета.

Пример 1, способ 58. трет-Бутил 4-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,32 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,50 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 4,9 Гц, 4H), 3,16-3,09 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,5 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 381.

Следующий пример получали согласно способу 58, описанному выше.

Таблица 59

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		380,44	*трет*-бутил 4-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,5 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 381

Способ 59.

Схема способа 59

Стадия 1, способ 59. 5-[2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-ол.

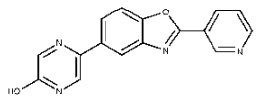
5-(5-Метоксипиразин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол (344 мг, 0,96 ммоль, полученный в соответствии со способом 8) и йодид натрия (216 мг, 1,44 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (30 мл), добавляли хлор(триметил)силан (182 мкл, 1,44 ммоль), указанную реакционную смесь герметично запечатывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь нагревали до температуры 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтровальную бумагу и осадок промывали водой (10 мл) и диэтиловым эфиром (2 × 10 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме с получением 220 мг указанного в заголовке соединения (выход 78%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

Пример 1, способ 59. 5-[2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-ол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,67 (br, s, 1H), 9,38 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,56 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,38-8,24 (m, 1H), 8,20 (br, s, 1H), 8,16 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,88 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 291.

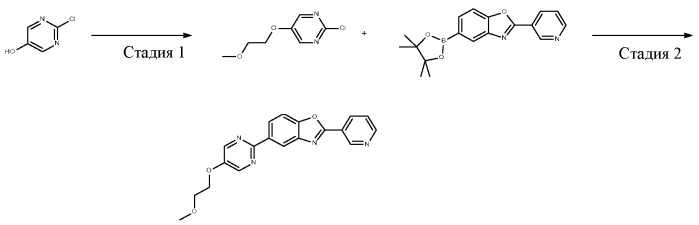
Следующий пример получали согласно способу 59, описанному выше.

Таблица 60

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		290,28	5-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-ол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,88 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 291

Способ 60.

Схема способа 60



Стадия 1, способ 60. 2-Хлор-5-(2-метоксиэтокси)пиримидин.

2-Хлорпиримидин-5-ол (200 мг, 1,53 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (0,158 мл, 1,69 ммоль) и карбонат калия (423,5 мг, 3,06 ммоль) суспендировали в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) и нагревали

до температуры 50°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 244 мг указанного в заголовке соединения (выход 85%) в виде полупрозрачных кристаллов почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,55 (s, 2H), 4,37-4,21 (m, 2H), 3,78-3,59 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,36 мин (ES^+) $(M+Na)^+$ 189.

Стадия 2, способ 60. 5-[5-(2-Метоксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

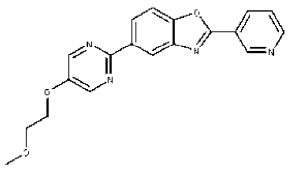
2-(Пиридин-3-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол (205 мг, 0,57 ммоль, полученный в соответствии со способом 8), 2-хлор-5-(2-метоксиэтокси)пиримидин (119 мг, 0,63 ммоль) и 2 М раствор карбоната натрия (0,57 мл) суспендировали в безводном 1,4-диоксане (4 мл) и подвергали обработке ультразвуком в потоке азота в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (33 мг, 0,03 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 110°C в течение 6 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20% тетрагидрофуран в дихлорметане) с получением 33,5 мг указанного в заголовке соединения (выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 60. 5-[5-(2-Метоксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,39 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,68 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,64-8,52 (m, 1H), 8,47 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 4,9 Гц, 1H), 4,69-4,11 (m, 2H), 3,85-3,58 (m, 2H), 3,33 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,85 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 349.

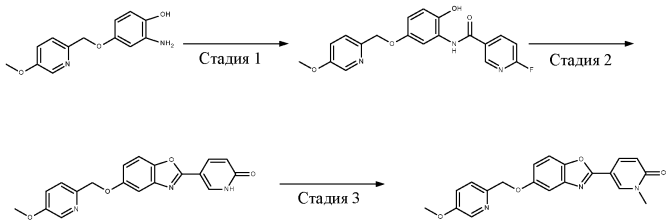
Следующий пример получали согласно способу 60, описанному выше.

Таблица 61

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		348,36	5-[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,85 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 349

Способ 61.

Схема способа 61



Стадия 1, способ 61. 6-Фтор-N-{2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пиридин-3-карбоксамид.

2-Амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол (300 мг, 1,16 ммоль, полученный в соответствии со способом 33), 6-фторпиридин-3-карбоновую кислоту (180 мг, 1,27 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (244 мг, 1,27 ммоль) суспендировали в пиридине (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч в атмосфере азота. Растворители удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-100% этилацетат в гептане) получали 278 мг указанного в заголовке соединения (выход 61%) в виде порошка

белого цвета. Tr(METCR1673) = 1,02 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 369.

Стадия 2, способ 61. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он.

6-Фтор-N-{2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пиридин-3-карбоксамид (278 мг, 0,72 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (5 мл), указанную реакционную смесь подвергали микроволновому облучению (мощность 200 Вт, максимум 250 фунт/кв.дюйм (примерно 1723,689 КПа)) при температуре 180°C в течение 30 мин. Реакционную смесь повторно обрабатывали микроволновым излучением при температуре 200°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и этилацетатом (100 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-15% метанол в дихлорметане) и перекристаллизации из ДМСО (3 мл) получали 77,6 мг указанного в заголовке соединения (выход 30%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,23 (br, s, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 (dd, J = 9,6, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,14 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 350.

Стадия 3, способ 61. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он.

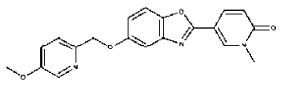
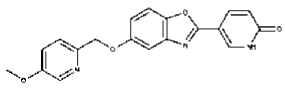
5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он (42 мг, 0,12 ммоль) и метил 4-нитробензолсульфонат (28 мг, 0,13 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 5 мг, 0,13 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-80% предварительно смешанных тетрагидрофуран:этилацетат 2:1 в гептане) и перекристаллизации из этанола получали 8 мг указанного в заголовке соединения (выход 19%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 61. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,70 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,41 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 364.

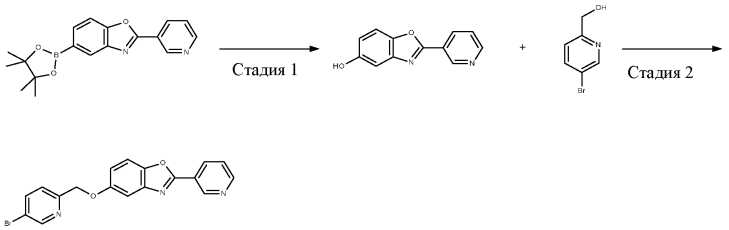
Следующие примеры получали согласно способу 61, описанному выше.

Таблица 62

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		363,37	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,41 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 364
2		349,35	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,14 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 350

Способ 62.

Схема способа 62



Стадия 1, способ 62. 2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол.

2-(Пиридин-3-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол (0,73 г, 1,58 ммоль, полученный в соответствии со способом 8) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл), добавляли перборат натрия тетрагидрат (0,61 г, 3,95 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-60% этилацетат в гептане, а затем 10% метанол в дихлорметане) получали 160 мг указанного в заголовке соединения (выход 48%) в виде порошка желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,61 (s, 1H), 9,31 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,49 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,73-7,51 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H). Tr(METCR1410) = 0,91 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 213.

Стадия 2, способ 62. 5-[(5-Бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

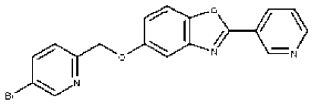
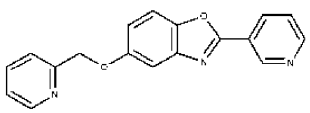
2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол (340 мг, 1,6 ммоль) и (5-бромпиридин-2-ил)метанол (349 мг, 1,76 ммоль) суспендировали в безводном толуоле (5 мл), добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,63 мл, 2,4 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и гептаном и фильтровали с получением 541 мг указанного в заголовке соединения (выход 87%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Пример 1, способ 62. 5-[(5-Бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,47-9,17 (m, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,51 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,11 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,44 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 382/384.

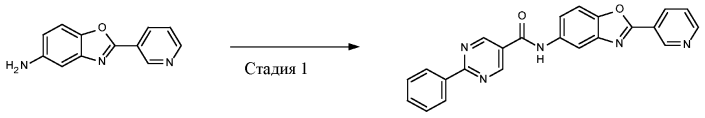
Следующие примеры получали согласно способу 62, описанному выше.

Таблица 63

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		382,22	5-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,44 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 382/384
2		303,32	5-(пиридин-2-илметокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,3 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 304

Способ 63.

Схема способа 63



Стадия 1, способ 63. 2-Фенил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-5-карбоксамид.

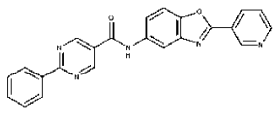
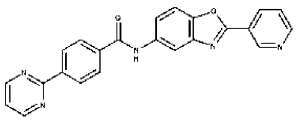
К перемешиваемому раствору 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина (100 мг, 0,47 ммоль) в пиридине добавляли этилкарбодиимида гидрохлорид (91 мг, 0,47 ммоль) и 2-фенилпиримидин-5-карбоновую кислоту (95 мг, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и получали осадок. Указанный осадок собирали фильтрованием и сушили в печи в течение 16 ч с получением 157 мг указанного в заголовке соединения (выход 84%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

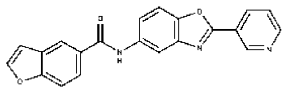
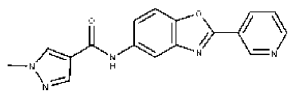
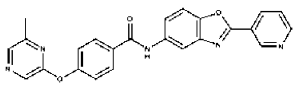
Пример 1, способ 63. 2-Фенил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-5-карбоксамид.

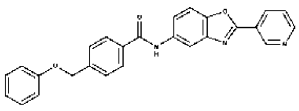
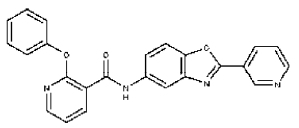
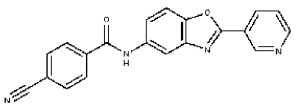
δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,82 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,37 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 5,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 6,9 Гц, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,26 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 394.

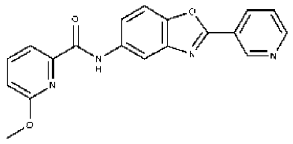
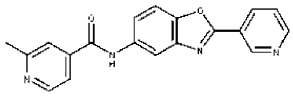
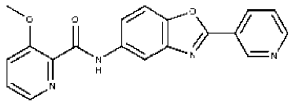
Следующие примеры получали согласно способу 63, описанному выше.

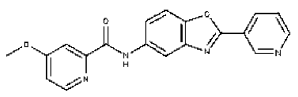
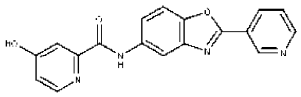
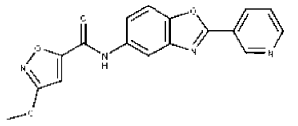
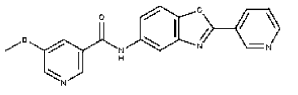
Таблица 64

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		393,41	2-фенил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-5-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,26 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 394
2		393,41	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-4-(пиримидин-2-ил)бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,77 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 394

3		355,35	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-5-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,95 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 356
4		319,32	1-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,97 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 320
5		423,43	4-[(6-метилпиразин-2-ил)окси]-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,92 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 424

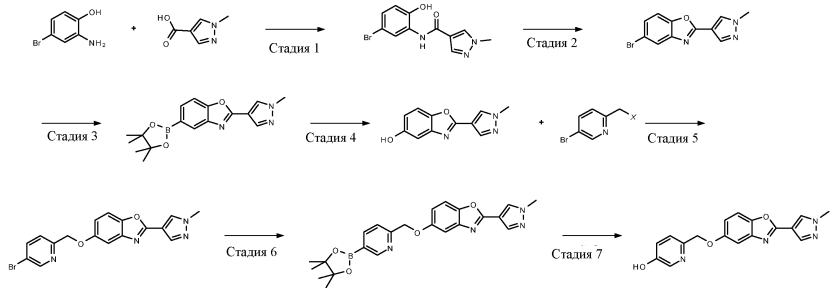
6		421,46	4-(феноксиметил)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,65 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 422
7		408,42	2-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,31 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 409
8		340,34	4-циано-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,71 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 341

9		346,35	6-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,24 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 347
10		330,35	2-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-4-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,66 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 331
11		346,35	3-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,36 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 347

12		346,35	4-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,85 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 347
13		332,32	4-гидрокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,91 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 333
14		336,31	3-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-оксазол-5-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,53 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 337
15		346,35	5-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,17 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 347

Способ 64.

Схема способа 64



Стадия 1, способ 64. N-(5-Бром-2-гидроксифенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид.

2-Амино-4-бромфенол (1,4 г, 7,4 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (1,4 г, 11,1 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (3,11 г, 16,2 ммоль) суспендировали в пиридине (30 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч, затем концентрировали досуха. Остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в тетрагидрофуране (100 мл) и обрабатывали 2 М рас-

твором гидроксида натрия (50 мл). Через 2 ч указанную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением 770 мг натриевой соли указанного в заголовке соединения (выход 27%) в виде порошка оранжевого цвета. Водную фазу подкисляли 1 М раствором соляной кислотой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением 718 мг указанного в заголовке соединения (выход 19%) в виде порошка оранжевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,15 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H). Tr(METCR1673) = 1,03 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 296/298, 58%.

Стадия 2, способ 64. 5-Бром-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бешоксазол.

N-[5-Бром-2-(содиоокси)фенил]-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (82%, 770 мг, 2,13 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (10 мл) в пробирке для проведения реакций под давлением. N-(5-Бром-2-гидроксифенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (58%, 718 мг, 2,43 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (10 мл) в пробирке для проведения реакций под давлением. Обе пробирки герметично запечатывали и указанные смеси нагревали до температуры 180°C в течение 18 ч. Каждый раствор охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали досуха. Остатки растворяли в этилацетате и объединяли, затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали на силикагеле. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12-100% этилацетат в гептане) получали 527 мг указанного в заголовке соединения (выход 58%) в виде порошка светло-оранжевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,58 (s, 1H), 8,18-8,07 (m, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,99 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 278/280.

Стадия 3, способ 64. 2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол.

Суспензию 5-бром-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазола (560 мг, 2,01 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (562 мг, 2,21 ммоль) и ацетата калия (0,54 г, 5,5 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (25 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (147 мг, 0,20 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метил трет-бутиловым эфиром (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали с получением 1,57 г коричневого остатка, который использовали на следующей стадии без очистки. Tr(METCR1673) = 1,32 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 326, 82%.

Стадия 4, способ 64. 2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол.

2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол (1,57 г, 2,01 ммоль) растворяли в тетрагидрофуран-вода (1:1, 20 мл). Добавляли перборат натрия тетрагидрат (1,54 г, 10,0 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К указанной реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением твердого вещества коричневого цвета. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25-100% этилацетат в гептане) получали 279 мг указанного в заголовке соединения (выход 32%) в виде порошка почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H). Tr(METCR1673) = 0,97 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 216.

Стадия 5, способ 64. 5-[(5-Бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол.

2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол (276 мг, 1,28 ммоль) и (5-бромпиридин-2-ил)метанол (95%, 279 мг, 1,41 ммоль) суспендировали в безводном толуоле (10 мл). Добавляли цианометилентрибутилфосфоран (505 мкл, 1,92 ммоль) и указанную смесь нагревали до температуры 100°C в атмосфере азота в течение 2 мин. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали со смесью гептан-диэтиловый эфир (1:1, 20 мл), твердое вещество собирали при помощи фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением 410 мг указанного в заголовке соединения (выход 79%) в виде порошка светло-коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,73 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). Tr(METCR1673) = 1,25 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 385/387.

Стадия 6, способ 64. 2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-5-{[5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]метокси}-1,3-бензоксазол.

Суспензию 5-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол (410 мг,

1,06 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (297 мг, 1,17 ммоль) и ацетата калия (261 мг, 2,66 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (78 мг, 0,11 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в атмосфере азота в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли трет-бутил метиловым эфиром (20 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в смеси 1:1 гептан:трет-бутил метиловый эфир и фильтровали с получением 479 мг указанного в заголовке соединения (выход 100%) в виде серого порошка. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,77 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,31 (s, 12H). Tr(METCR1673) = 0,91 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 351 [соответствующая бороновая кислота].

Стадия 7, способ 64. 6-({[2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ол.

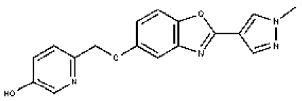
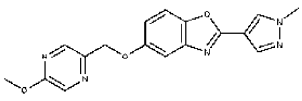
2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-5-{[5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]метокси}-1,3-бензоксазол (479 мг, 1,11 ммоль) растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофуран-вода (10 мл). Добавляли перборат натрия тетрагидрат (426 мг, 2,8 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и указанную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в гептане/трет-бутил метиловом эфире/этилацетате и фильтровали. Фильтрат выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, при этом образовывались кристаллы. Исходный раствор декантировали, кристаллы суспендировали в гептане и собирали при помощи фильтрования. После сушки в вакууме получали 114 мг указанного в заголовке соединения (выход 32%) в виде кристаллов коричневого цвета.

Пример 1, способ 64. 6-({[2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,97 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,87 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 323.

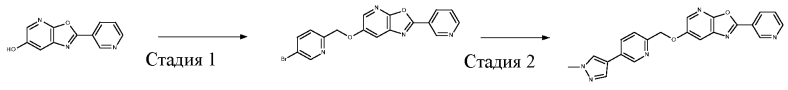
Следующие примеры получали согласно способу 64, описанному выше.

Таблица 65

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		322,32	6-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил) пиридин-3-ол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,87 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 323
2		337,34	5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,83 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 338

Способ 65.

Схема способа 65



Стадия 1, способ 65. 3-{6-[(5-Бромпиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин.

К суспензии 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ола (120 мг, 0,56 ммоль, полученного в соответствии со способом 30) и (5-бромпиридин-2-ил)метанола (95%, 123 мг, 0,62 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,25 мл, 0,95 ммоль) и указанную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке. После охлаждения указанную смесь распределяли между этилацетатом (300 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Твердый остаток растирали с этилацетатом (~5 мл), а затем повторно кристаллизовали из горячей смеси тетрагидрофурана и ацетонитрила (~5 мл, 1:1) с получением 74 мг указанного в заголовке соединения (выход 34%) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,40-9,26 (m, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,54 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,13 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,08 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 383, 385.

Стадия 2, способ 65. 5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин.

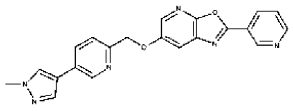
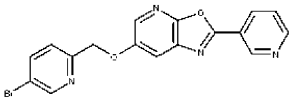
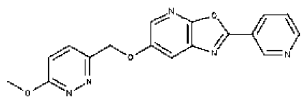
3-{6-[(5-Бромпиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин (69 мг, 0,16 ммоль), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (22 мг, 0,18 ммоль) и 2 М раствор карбоната натрия (0,16 мл) суспендировали в безводном 1,2-диметоксиэтане (1 мл) и безводном этаноле (1 мл) и дегазировали в потоке азота в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (12 мг, 0,01 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 90°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Добавляли (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (22 мг, 0,18 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (9 мг, 0,01 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл), осадок отфильтровывали от смеси и растирали с горячим этанолом, фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением 39 мг указанного в заголовке соединения (выход 56%) в виде твердого вещества серого цвета.

Пример 1, способ 65. 5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,35 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,55 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,25 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 385.

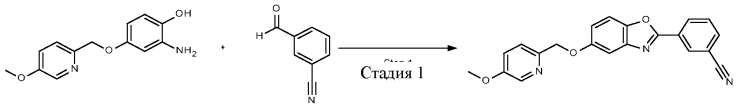
Следующие примеры получали согласно способу 65, описанному выше.

Таблица 66

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		384,40	5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,25 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 385
2		383,21	3-{6-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,08 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 383/385
3		335,32	3-метокси-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридазин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,31 минут, (ES+) $(M + H)+$ 336

Способ 66.

Схема способа 66



Стадия 1, способ 66. 3-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрил.

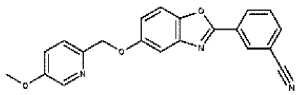
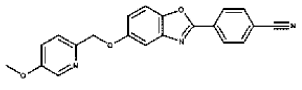
2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол (190 мг, 0,77 ммоль, полученный в соответствии со способом 33) растворяли в метаноле (10 мл), добавляли 3-формилбензонитрил (70 мг, 0,53 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Затем в вакууме удаляли метанол и остаток растворяли в дихлорметане (25 мл), охлаждали до температуры 0°C и добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (205 мг, 0,9 ммоль). Ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли дихлорметаном (100 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали дихлорметаном (2 × 50 мл), смывы и фильтрат объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетат в гептане) и растирания с этанолом получали 65,2 мг указанного в заголовке соединения (выход 34%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 66. 3-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрил.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,49 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 358.

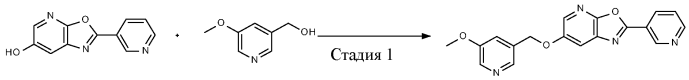
Следующие примеры получали согласно способу 66, описанному выше.

Таблица 67

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		357,37	3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,49 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 358
2		357,37	4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрил	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,45 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 358

Способ 67.

Схема способа 67



Стадия 1, способ 67. 3-Метокси-5-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин.

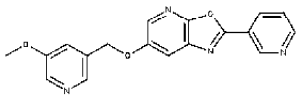
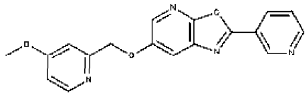
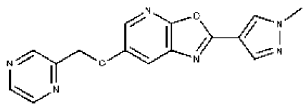
2-(Пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ол (86%, 100 мг, 0,4 ммоль, полученный в соответствии со способом 30) и (5-метоксипиридин-3-ил)метанол (65 мг, 0,44 ммоль) суспендировали в безводном толуоле (3 мл). Добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,16 мл, 0,61 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и гептаном. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) получали 45 мг указанного в заголовке соединения (выход 33%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 67. 3-Метокси-5-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,35 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,55 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,94 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 335.

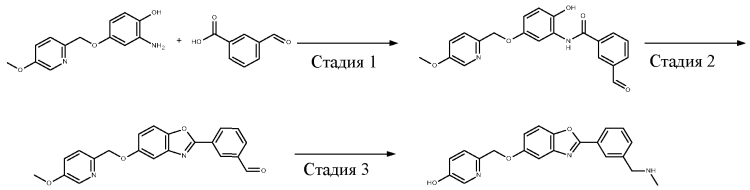
Следующие примеры получали согласно способу 67, описанному выше.

Таблица 68

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		334,34	3-метокси-5-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,94 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335
2		334,34	4-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,47 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 335
3		308,30	2-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,99 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 309

Способ 68.

Схема способа 68



Стадия 1, способ 68. 3-Формил-N-{2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}бензамид.

К раствору 3-формилбензойной кислоты (61 мг, 0,41 ммоль), 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (112 мг, 0,45 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли этилкарбодиимид гидрохлорид (104 мг, 0,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между дихлорметаном и водой, слой дихлорметана отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2, способ 68. 3-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензальдегид.

Раствор 3-формил-N-{2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}бензамида (178 мг, 0,38 ммоль, чистота примерно 80%) в уксусной кислоте (4 мл) нагревали до температуры 180°C в микроволновой печи в течение 50 мин. Смесь разбавляли водой и добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия до значения pH 8, водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиная кислота) получали 34 мг указанного в заго-

ловке соединения (выход 25% за две стадии) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 10,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). Tr(METCR1678) = 1,29 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 361.

Стадия 3, способ 68. [(3-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил](метил)амин.

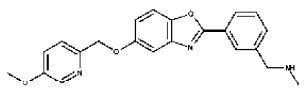
К раствору 3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензальдегида (34 мг, 0,09 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли раствор метиламина в этаноле (33 мас.%, 0,5 мл) и летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в толуоле и далее добавляли порцию раствора метиламина в этаноле (33 мас.%, 0,5 мл) совместно с сульфатом магния. Смесь перемешивали в течение 15 мин, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного имина, который повторно растворяли в 1,2-дихлорэтане (5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (30 мг, 0,14 ммоль) и одну каплю уксусной кислоты, и указанную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой, добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия, отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан:метанол:7 М аммиак в метаноле (98:1,5:0,5)) получали 19 мг указанного в заголовке соединения (выход 54%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 68. [(3-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил](метил)амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,30 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). Tr(METCR1600) = 4,47 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 376.

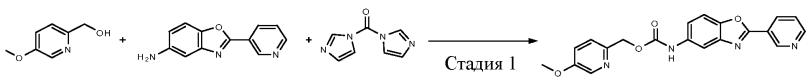
Следующий пример получали согласно способу 68, описанному выше.

Таблица 69

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		375,43	[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил](метил)амин	Tr(METCR1600) = 4,47 минут (ES^+) $(M+H)^+$ 376

Способ 69.

Схема способа 69



Стадия 1, способ 69. (5-Метоксипиридин-2-ил)метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат.

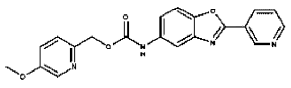
(5-Метоксипиридин-2-ил)метанол (66 мг, 0,47 ммоль) и карбонилдиимидазол (92 мг, 0,57 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин (100 мг, 0.47 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), промывали водой (2×3 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиная кислота) получали 12,3 мг указанного в заголовке соединения (выход 7%) в виде твердого вещества светло-розового цвета.

Пример 1, способ 69. (5-Метоксипиридин-2-ил)метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,02 (s, 1H), 9,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,29 (dd, J = 2,7, 0,8 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,0, 4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,38 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 377.

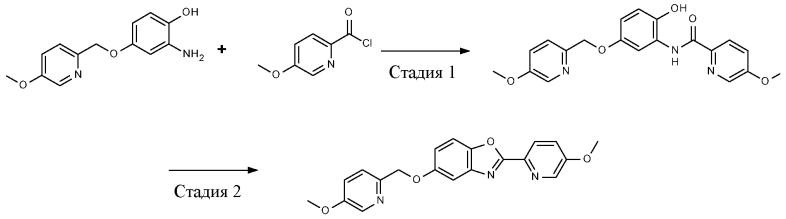
Следующий пример получали согласно способу 69, описанному выше.

Таблица 70

Пр им.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		376,37	(5-метоксипиридин-2-ил)метил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,38 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 377

Способ 70.

Схема способа 70



Стадия 1, способ 70. N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-5-метоксипиридин-2-карбоксамид.

К раствору 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенола (80%, 100 мг, 0,32 ммоль, полученного в соответствии со способом 33) в пиридине добавляли хлорид 5-метоксипиридин-2-кислоты (55 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней. Пиридин удаляли в вакууме и остаток переносили в дихлорметан (30 мл). Указанный продукт промывали водой (2 × 25 мл), насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 130 мг указанного в заголовке соединения (выход 67%) в виде твердого вещества красного цвета. Неочищенный материал использовали непосредственно на последующей стадии.

Стадия 2, способ 70. 2-(5-Метоксипиридин-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол.

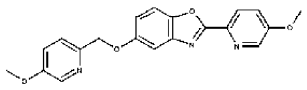
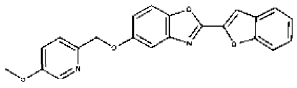
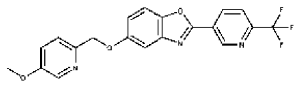
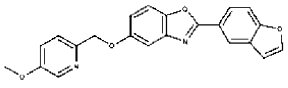
N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-5-метоксипиридин-2-карбоксамид (130 мг, 0,27 ммоль) переносили в уксусную кислоту (3 мл) и нагревали в микроволновой печи при температуре 200°C в течение 1 ч. Уксусную кислоту удаляли в вакууме и остаток растворяли в дихлорметане (30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×30 мл), насыщенным солевым раствором (15 мл) и сушили над сульфатом магния. Сульфат магния отфильтровывали и дихлорметан удаляли в вакууме. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) с последующей перекристаллизацией из этанола получали 6,6 мг указанного в заголовке соединения (выход 7%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

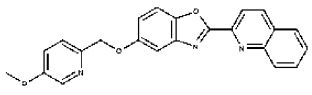
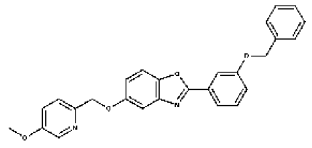
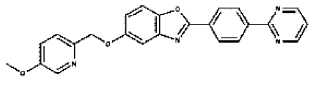
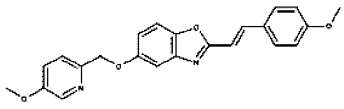
Пример 1, способ 70. 2-(5-Метоксипиридин-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,48 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,82 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 364.

Следующий пример получали согласно способу 70, описанному выше.

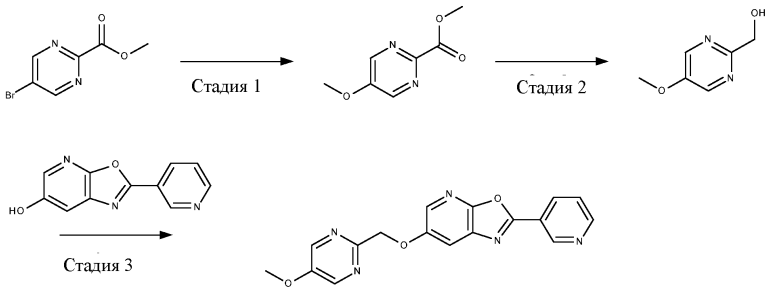
Таблица 71

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		363,37	2-(5-метоксипиридин-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,82 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 364
2		372,38	2-(1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 4,04 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 373
3		401,35	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	Тг(METCR1416 выс. разреш. 7 минут) = 4,36 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 402
4		372,38	2-(1-бензофуран-5-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Тг(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,76 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 373

5		383,41	2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}хинолин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,46 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 384
6		438,48	2-[3-(бензилокси)фенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 4,44 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 439
7		410,43	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[4-(пиримидин-2-ил)фенил]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,63 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 411
8		388,42	2-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 3,81 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 389

Способ 71.

Схема способа 71



Стадия 1, способ 71. Метил 5-метоксипиримидин-2-карбоксилат.

В круглодонную колбу последовательно добавляли метил 5-бромпиримидин-2-карбоксилат (0,83 г, 3,82 ммоль), ди-трет-бутил({3,6-диметокси-2-[2,4,6-трис-(пропан-2-ил)фенил]фенил})фосфан (0,02 г, 0,04 ммоль) и карбонат цезия (1,74 г, 5,35 ммоль). Указанные твердые вещества смешивали, затем выка-

чивали в вакууме и три раза продували азотом. Затем с помощью шприца в указанную колбу добавляли метанол (0,61 г, 19,12 ммоль). В отдельной колбе взвешивали метансульфонато(2-(ди-трет-бутилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,03 г, 0,04 ммоль), который выкачивали и продували азотом два раза. В эту колбу добавляли диоксан (3,8 мл) и смесь в указанной колбе перемешивали до получения зеленоватого раствора; этот раствор затем переносили в первую колбу при помощи шприца. Полученную реакционную смесь нагревали до температуры 50°C в течение 4 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 50-100% этилацетат в гептане) с получением 0,25 г указанного в заголовке соединения (выход 32%) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,54 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H). Tr(METCR1673) = 0,48 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 169.

Стадия 2, способ 71. (5-Метоксипиримидин-2-ил)метанол.

К раствору метил 5-метоксипиримидин-2-карбоксилата (180 мг, 1,07 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляли боргидрид натрия (81 мг, 2,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин. Летучие вещества выпаривали, остаток разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой силикагеля. После выпаривания получали 35 мг указанного в заголовке соединение (выход 23%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,40 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Стадия 3, способ 71. 5-Метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиримидин.

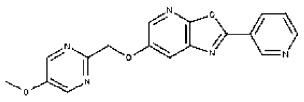
Смесь (5-метоксипиримидин-2-ил)метанола (26 мг, 0,19 ммоль), 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ола (90%, 44 мг, 0,19 ммоль, полученного в соответствии со способом 30) и цианометилентрибутилфосфорана (0,07 мл, 0,28 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь выпаривали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2-35% тетрагидрофуран в дихлорметане), растирали с эфиром (5 мл) и сушили на воздухе с получением 13,1 мг указанного в заголовке соединения (выход 21%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Пример 1, способ 71. 5-Метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиримидин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,35 (dd, J = 2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,57-8,51 (m, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,8 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,18 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 336.

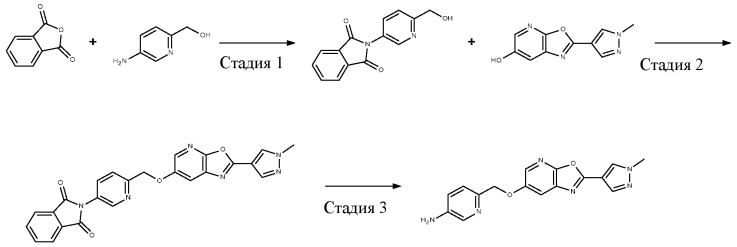
Следующий пример получали согласно способу 71, описанному выше.

Таблица 72

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		335,32	5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиримидин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,18 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 336

Способ 72.

Схема способа 72



Стадия 1, способ 72. 2-[6-(Гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион.

5-(Аминопиридин-2-ил)метанола дигидрохлорид (500 мг, 2,54 ммоль) и 2-бензофуран-1,3-дион (376 мг, 2,54 ммоль) нагревали с обратным холодильником при перемешивании в пиридине (10 мл) в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь выпаривали и перекристаллизовывали из метанола (20 мл) с получением

314 мг указанного в заголовке соединения (выход 48,7%) в виде порошка почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,57 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,53 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Гц, 2H). Tr(METCR1673 2-минутный способ) = 0,94 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 255.

Стадия 2, способ 72. 2-[6-({[2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион.

2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ол (61 мг, 0,28 ммоль, полученный в соответствии со способом 30), 2-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (79 мг, 0,31 ммоль) и цианометилентрибутилфосфоран (111 мкл, 0,42 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до температуры 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли цианометилентрибутилфосфоран (111 мкл, 0,42 ммоль) в толуоле (5 мл) и указанную смесь нагревали до температуры 120°C в атмосфере азота в течение ночи. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. После растирания с диэтиловым эфиром (10 мл) получали 62 мг твердого вещества коричневого цвета с чистотой 36% согласно ЖХ-МС, но ~90% согласно протонному ЯМР, неочищенный материал использовали на следующей стадии.

Стадия 3, способ 72. 6-({[2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-амин.

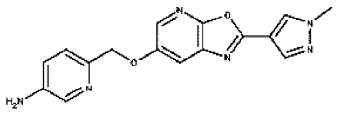
2-[6-({[2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (90%, 62 мг, 0,12 ммоль) суспендировали в этаноле (2 мл) и добавляли гидрат гидразина (1:1) (120,24 мкл, 2,47 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали метанолом (5 мл) и этилацетатом (5 мл). Фильтрат концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) с последующей перекристаллизацией из метанола (1 мл) с получением 10 мг указанного в заголовке соединения (выход 24%) в виде порошка почти белого цвета.

Пример 1, способ 72. 6-({[2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,31 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 323.

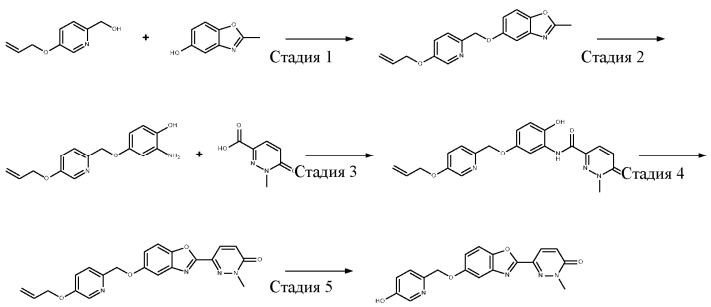
Следующий пример получали согласно способу 72, описанному выше.

Таблица 73

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		322,33	6-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,31 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 323

Способ 73.

Схема способа 73



Стадия 1, способ 73. 2-Метил-5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метокси}-1,3-бензоксазол.

2-Метил-1,3-бензоксазол-5-ол (1,4 г, 9,39 ммоль) и [5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метанол (1,8 г, 10,33 ммоль, описан в патенте США 4198416 (1978), ссылочный пример 3) суспендировали в без-

водном толуоле (20 мл), добавляли цианометилентрибутилфосфоран (3,69 мл, 14,08 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 100°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. После растирания с диэтиловым эфиром и гептаном (1:1, 10 мл) получали 1,449 г указанного в заголовке соединения (выход 52%) в виде твердого вещества фиолетового цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 8,31 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,05 (ddt, J = 17,2, 10,5, 5,2 Гц, 1H), 5,42 (dq, J = 17,3, 1,7 Гц, 1H), 5,29 (dq, J = 10,5, 1,4 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,67 (dt, J = 5,2, 1,4 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H) Tr(METCR1673) = 1,26 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 297.

Стадия 2, способ 73. 2-Амино-4-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метокси}фенол.

2-Метил-5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метокси}-1,3-бензоксазол (98%, 1,7 г, 5,61 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл), добавляли 2 М раствор соляной кислоты (15 мл) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 105°C в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Остаток подвергали обработке ультразвуком с насыщенным раствором бикарбоната натрия, доводили pH до 8, затем распределяли между дихлорметаном (100 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1,17 г указанного в заголовке соединения (выход 76%) в виде твердого вещества бронзового цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 6,12-5,96 (m, 2H), 5,41 (dd, J = 17,3, 1,7 Гц, 1H), 5,28 (dd, J = 10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,65 (dt, J = 5,2, 1,4 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H). Tr(METCR1673) = 0,87 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 273, 93%.

Стадия 3, способ 73. N-(2-Гидрокси-5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метокси}фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид.

К раствору 2-амино-4-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метокси}фенола (835 мг, 3,07 ммоль) в пиридине (12 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (735 мг, 3,84 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновую кислоту (591 мг, 3,84 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавляли воду (25 мл) и полученный осадок собирали при помощи фильтрования. Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение 1 ч и затем повторно растворяли в 7 N растворе аммиака в метаноле и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме с получением 702 мг указанного в заголовке соединения (выход 42%) в виде твердого вещества желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,56 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,51-7,33 (m, 2H), 7,09 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 6,04 (ddt, J = 17,2, 10,5, 5,3 Гц, 1H), 5,41 (dd, J = 17,3, 1,6 Гц, 1H), 5,29 (dd, J = 10,5, 1,5 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,77-4,55 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 1H). Tr(METCR1673) = 1,12 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 409.

Стадия 4, способ 73. 2-Метил-6-(5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метокси}-1,3-бензоксазол-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-3-он.

N-(2-Гидрокси-5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метокси}фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид (702 мг, 1,39 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (12 мл) и нагревали до температуры 180°C в течение 28 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток распределяли между дихлорметаном и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, фильтровали и разделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали. После очистки при помощи двойной перекристаллизации из ацетонитрил:метанол (99:1) получали 93 мг указанного в заголовке соединения (выход 17%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Tr(METCR1673) = 1,23 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 391, 83%.

Стадия 5, способ 73. 6-{5-[(5-Гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он.

2-Метил-6-(5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метокси}-1,3-бензоксазол-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-3-он (93 мг, 0,2 ммоль) и 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)трион (62 мг, 0,4 ммоль) суспендировали в безводном N,N-диметилформамиде (3 мл) и дегазировали в потоке азота в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (11 мг, 0,01 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 4 ч, затем концентрировали. Остаток растирали с водой (15 мл) и фильтровали. После очистки при помощи горячей перекристаллизации из тетрагидрофурана (5 мл) получали 55 мг указанного в заголовке соединения (выход 79%) в виде порошка оранжевого цвета.

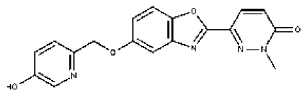
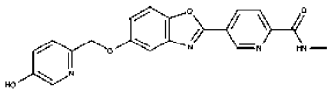
Пример 1, способ 73. 6-{5-[(5-Гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,03 (s, 1H), 8,21-8,08 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,85 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 351, 92%.

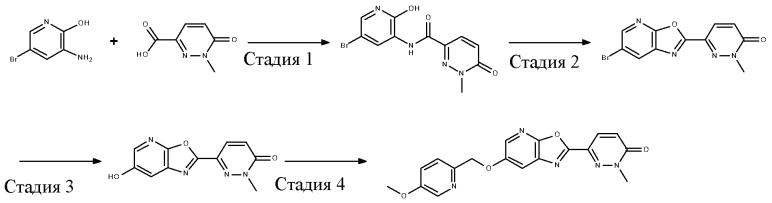
Следующие примеры получали согласно способу 73, описанному выше.

Таблица 74

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		350,33	6-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,81 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 351
2		376,37	5-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,05 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 377

Способ 74.

Схема способа 74



Стадия 1, способ 74. N-(5-Бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид.

К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (0,82 г, 5,34 ммоль) и 3-амино-5-бромпиридин-2-ола (1,01 г, 5,34 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (1,54 г, 8,02 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Указанную суспензию разбавляли водой и выдерживали в течение ночи. Полученные твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и гептаном и сушили на воздухе. Указанные твердые вещества дополнительно несколько раз подвергали азеотропной перегонке с использованием гептана с получением 1,53 г указанного в заголовке соединения (выход 88%) в виде твердого вещества кремового цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 9,77 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H). Tr(МЕТ1673) = 0,98 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 325/327.

Стадия 2, способ 74. 6-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он.

Смесь триэтиламина (2,74 г, 27,07 ммоль), трифенилфосфина (3,55 г, 13,53 ммоль) и гексахлорэтана (2,0 г, 8,46 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли твердый N-(5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид (1,1 г, 3,38 ммоль). Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Образованные твердые вещества удаляли при помощи фильтрования и летучие вещества выпаривали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2-20% тетрагидрофуран в дихлорметане), суспендирования в горячем этаноле (примерно 30 мл), охлаждения и фильтрования получали 0,61 г указанного в заголовке соединение (выход 59%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 8,49 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H). Tr(МЕТ1673) = 1,62 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 307/309.

Стадия 3, способ 74. 6-{6-Гидрокси-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он.

Смесь ацетата калия (487 мг, 4,97 ммоль), 6-{6-бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидро-пиридазин-3-она (610 мг, 1,99 ммоль), бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (145 мг, 0,2 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (554 мг, 2,18 ммоль) в дегазированном тетрагидрофуране (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали в течение ночи. Добавляли воду (20 мл) и этилацетат (20 мл) и нерастворимый материал отфильтровывали с получением твердого вещества серебристо-серого цвета. Слой этилацетата отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 0,79 г промежуточного соединения боронового эфира в виде липкого твердого вещества коричневого цвета, чистота примерно 60% (по данным 1H ЯМР). К раствору промежуточного соединения боронового эфира, выделенного, как описано выше (790 мг, 1,34 ммоль, чистота 60%), в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли перборат натрия тетрагидрат (514,8 мг, 3,35 ммоль) в воде (5 мл) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. К указанной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и этилацетата (20 мл) и твердые вещества удаляли при помощи фильтрования с получением 196 мг указанного в заголовке соединение (выход 60%) в виде твердого вещества коричневого цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 8,13 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H). Tr(MET1673) = 1,30 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 245.

Стадия 4, способ 74. 6-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он.

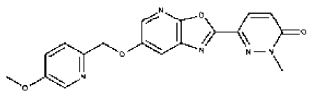
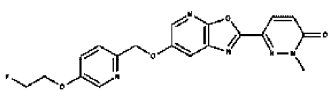
К суспензии (5-метоксипиридин-2-ил)метанола (43 мг, 0,32 ммоль) и 6-{6-гидрокси-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (70 мг, 0,29 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,11 мл, 0,43 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения летучие вещества выпаривали и остаток растирали в диэтиловом эфире:гептане, фильтровали, затем растирали в ацетонитриле:ДМСО:воде и фильтровали с получением 34 мг указанного в заголовке соединения (выход 33%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Пример 1, способ 74. 6-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,2 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 366.

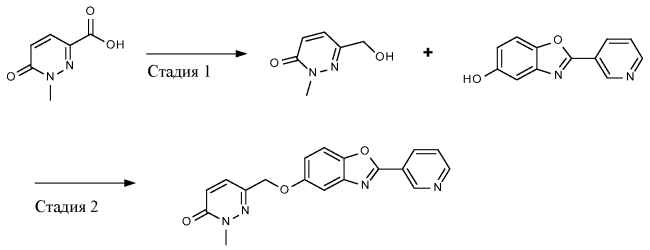
Следующие примеры получали согласно способу 74, описанному выше.

Таблица 75

Пр.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		365,35	6-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,25 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 366
2		397,37	6-(6-{[5-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он	Tr(MET-УВЭЖХ-AB-101) = 2,32 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 398

Способ 75.

Схема способа 75



Стадия 1, способ 75. 6-(Гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он.

К суспензии 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,95 ммоль) и триэтиламина (298,43 мкл, 2,14 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) при температуре 0°C добавляли изобутил хлорформиат (279,04 мкл, 2,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Указанную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). Добавляли боргидрид натрия (295 мг, 7,79 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили добавлением метанола (6 мл) и воды (6 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 25 мл) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат в гептане) получали 148 мг указанного в заголовке соединения (выход 51%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 7,47 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 5,47 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,61 (s, 3H).

Стадия 2, способ 75. 2-Метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)-2,3-дигидропиридазин-3-он.

К перемешиваемому раствору 2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ола (100 мг, 0,47 ммоль) и 6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (72 мг, 0,52 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,18 мл, 0,7 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 100°C в течение 20 ч в атмосфере азота. К указанной смеси добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,1 мл, 0,39 ммоль) и 6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он (30,0 мг, 0,21 ммоль) и нагревали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество удаляли при помощи фильтрования и промывали толуолом.

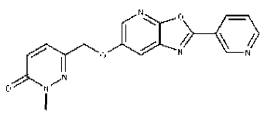
После очистки при помощи растирания с диэтиловым эфиром:гептаном 1:1 (5 мл) с последующим горячим фильтрованием из этилацетата (5 мл) получали 14 мг указанного в заголовке соединения (выход 9%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Пример 1, способ 75. 2-Метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)-2,3-дигидропиридазин-3-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,36 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,55 (dt, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,67 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,04 мин, (ES^+) $(M + H)^+$ 336.

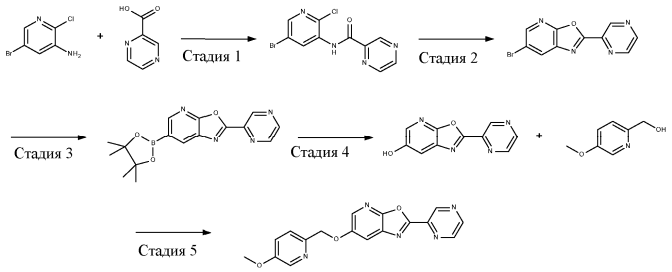
Следующий пример получали согласно способу 75, описанному выше.

Таблица 76

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		335,32	2-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)-2,3-дигидропиридазин-3-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,04 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 336

Способ 76.

Схема способа 76



Стадия 1, способ 76. N-(5-Бром-2-хлорпиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид.

К раствору 5-бром-2-хлорпиридин-3-амина (5,0 г, 24,1 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (9,24 г, 48,2 ммоль) и пиразин-2-карбоновую кислоту (6,58 г, 53,02 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Добавляли воду (50 мл) и полученный осадок собирали при помощи фильтрования с получением 5,8 г указанного в заголовке соединения (выход 77%) в виде твердого вещества бежевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,50 (s, 1H), 9,34 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 9,01 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,91-8,83 (m, 1H), 8,78 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Гц, 1H) Tr(METCR1673) = 1,32 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 313/315.

Стадия 2, способ 76. 2-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиразин.

К раствору N-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида (4,79 г, 15,28 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (100 мл) добавляли фосфат калия (3,242 г, 15,28 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре 180°C в течение 4,5 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, твердое вещество растирали с водой. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) получали 1,72 г указанного в заголовке соединения (выход 35%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,51 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,74 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Гц, 1H) Tr(METCR1673) = 1,08 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 277/279, 88%.

Стадия 3, способ 76. 2-[6-(Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиразин.

Раствор 2-{6-бром[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиразина (625 мг, 2,26 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (630 мг, 2,48 ммоль) и ацетата калия (0,55 г, 5,64 ммоль) в тетрагидрофуране (31 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,17 мг, 0,23 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 1,11 г указанного в заголовке соединения (выход 88%) в виде масла коричневого цвета. Tr(METCR1673) = 0,78 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 242 масса бороновой кислоты 58%.

Стадия 4, способ 76. 2-(Пиразин-2-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ол.

2-[6-(Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиразин (1,11 г, 2,05 ммоль) растворяли в 1:1 тетрагидрофуран-вода (30 мл). Добавляли перборат натрия тетрагидрат (790 мг, 5,14 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (60 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После растирания с диэтиловым эфиром получали 244 мг указанного в заголовке соединения (выход 52%) в виде твердого вещества коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,28 (s, 1H), 9,47 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 9,02-8,76 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,6 Гц, 1H) Tr(METCR1673) = 0,80 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 215, 94%.

Стадия 5, способ 76. 2-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиразин.

2-(Пиразин-2-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ол (150 мг, 0,66 ммоль) и (5-метоксипиридин-2-ил) метанол (101 мг, 0,72 ммоль) суспендировали в безводном толуоле (4 мл), добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,26 мл, 0,99 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли. Остаток растирали с диэтиловым эфиром:гептаном (1:1, 10 мл). После очистки при помощи перекристаллизации из тетрагидрофурана получали 41 мг указанного в заголовке соединения (выход 18%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

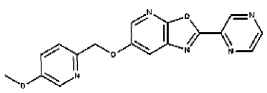
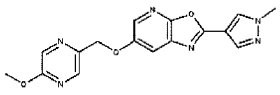
Пример 1, способ 76. 2-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиразин.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,49 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,99-8,79 (m, 2H), 8,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (d,

J = 2,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,21 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 336.

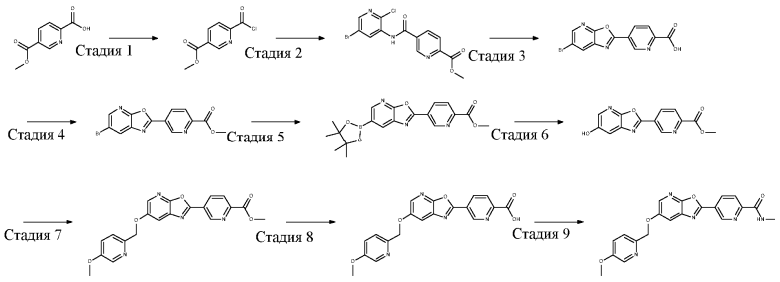
Следующие примеры получали согласно способу 76, описанному выше.

Таблица 77

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		335,32	2-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиразин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,21 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 336
2		338,33	2-метокси-5-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,51 минут, (ES+) (M + H)+ 339

Способ 77.

Схема способа 77



Стадия 1, способ 77. Метил 5-(карбонохлоридоил)пиридин-2-карбоксилат.

К 6-(метоксикарбонил)пиридин-3-карбоновой кислоте (500 мг, 2,76 ммоль) в толуоле (5,0 мл) и дихлорметане (2,5 мл) добавляли хлорид тионила (0,47 мл, 5,52 ммоль) с последующим добавлением N,N-диметилформамида (2 капли). После прекращения выделения газа указанную реакционную смесь нагревали до температуры 60°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме, растворяли в толуоле (30 мл) и повторно концентрировали в вакууме. Твердое вещество высушивали в вакууме в течение 1 ч с получением 0,52 г указанного в заголовке соединения (выход 95%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 2, способ 77. Метил 5-[(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)карбамоил]пиридин-2-карбоксилат.

Метил 5-(карбонохлоридоил)пиридин-2-карбоксилат (3,86 г, 19,34 ммоль) добавляли к 5-бром-2-хлорпиридин-3-амину (4,01 г, 19,34 ммоль) в пиридине (80 мл) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (80 мл) и указанную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакуумной печи с получением 7,16 г указанного в заголовке соединения (выход 69%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H NMR (500 МГц, DMSO) 10,78 (s, 1H), 9,21 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,49 (dd, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J = 8,1, 0,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), Tr(METCR1410) = 1,01 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 370/372/374.

Стадия 3, способ 77. 5-{6-Бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоновая кислота.

К метил 5-[(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)карбамоил]пиридин-2-карбоксилату (0,36 г, 0,98 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (12 мл) добавляли фосфат калия (207 мг, 0,98 ммоль) и указанную смесь перемешивали при температуре 180°C в течение ночи. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили в вакуумной печи с получе-

нием 0,286 г указанного в заголовке соединения (выход 91%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 9,41 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,72 (dd, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Гц, 1H). Tr(METCR1673) = 1,08 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 320/322.

Стадия 4, способ 77. Метил 5-{6-бром-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоксилат.

К 5-{6-бром[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоновой кислоте (1,5 г, 5,0 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли дихлорид тионила (170 мкл, 0 моль) и указанную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество фильтровали, промывали метанолом (20 мл) и сушили в вакуумной печи с получением 0,81 г указанного в заголовке соединения (выход 43,4%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Tr(METCR1410) = 1,07 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 334/336, 84%.

Стадия 5, способ 77. Метил 5-[6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиридин-2-карбоксилат.

Метил 5-{6-бром-[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоксилат (800 мг, 2,39 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (912 мг, 3,59 ммоль) и ацетат калия (940 мг, 9,58 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и дегазировали при помощи азота. К указанной смеси добавляли бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (175 мг, 0,24 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 70°C в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Органический слой концентрировали в вакууме и твердое вещество подвергали обработке ультразвуком в диэтиловом эфире:гептане (1:1). После фильтрования получали 0,793 г указанного в заголовке соединения (выход 74%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 6, способ 77. Метил 5-{6-гидрокси-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоксилат.

К метил 5-[6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиридин-2-карбоксилату (62%, 152 мг, 0,25 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли перборат натрия тетрагидрат (38 мг, 0,25 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (5 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (0-100% тетрагидрофуран в гептане) получали 44 мг указанного в заголовке соединения (выход 58%) в виде твердого вещества почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,23 (s, 1H), 9,45 (dd, J = 2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,27 (dd, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 3,4 Гц, 3H), Tr(METCR1410) = 0,89 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 272, 89%.

Стадия 7, способ 77. Метил 5-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору метил 5-{6-гидрокси-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоксилата (215 мг, 0,79 ммоль) и (5-метоксипиридин-2-ил)метанола (132 мг, 0,95 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,31 мл, 1,19 ммоль) и указанную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3,5 ч в атмосфере азота. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровали твердое вещество. Твердое вещество промывали толуолом (15 мл) и сушили в вакуумной печи с получением 216 мг указанного в заголовке соединения (выход 62%) в виде твердого вещества бежевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,42 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,72 (dd, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,22 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), Tr(METCR1410) = 1,02 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 393, 89%.

Стадия 8, способ 77. 5-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоновая кислота.

2 М раствор гидроксида натрия (0,08 мл) добавляли к раствору метил 5-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоксилата (50 мг, 0,12 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительно добавляли 2 М раствор гидроксида натрия (0,05 мл) и тетрагидрофуран (1 мл) и указанную реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 5 ч. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении, твердое вещество промывали водой (5 мл) и сушили в вакууме с получением натриевой соли. Твердое вещество суспендировали в воде (2 мл) и добавляли 4 N раствор соляной кислоты в диоксане (0,2 мл). Твердое вещество подвергали обработке ультразвуком до тех пор, пока твердое вещество не становилось мелким порошком, затем концентрировали в вакууме с получением 52 мг указанного в заголовке соединения (выход 80%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Tr(METCR1410) = 0,94 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 379, 80%.

Стадия 9, способ 77. 5-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

Диизопропилэтиламин (20 мкл, 0,12 ммоль) добавляли к 5-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-

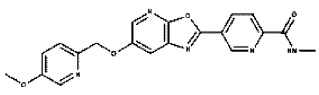
[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-карбоновой кислоты гидрохлориду (80%, 52 мг, 0,1 ммоль), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфату (46,9 мг, 0,12 ммоль) и гидрохлориду метанамина (1:1) (8 мг, 0,12 ммоль), суспендированным в N,N-диметилформамиде (2 мл), и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровывали и промывали N,N-диметилформамидом (10 мл). Указанный образец растирали с метанолом (3 мл) и затем добавляли тетрагидрофуран (3 мл). Продукт очищали при помощи перекристаллизации из ДМСО (2 мл) с последующим промыванием ДМСО (3 мл), водой (5 мл) и метанолом (5 мл). Твердое вещество высушивали в вакуумной печи в течение ночи с получением 12 мг указанного в заголовке соединения (выход 29%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 77. 5-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

δ_H ЯМР (500 МГц, пиридин) 9,51 (s, 1H), 9,30 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 8,58-8,49 (m, 3H), 8,15 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (d, J = 4,9 Гц, 3H), Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,51 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 392.

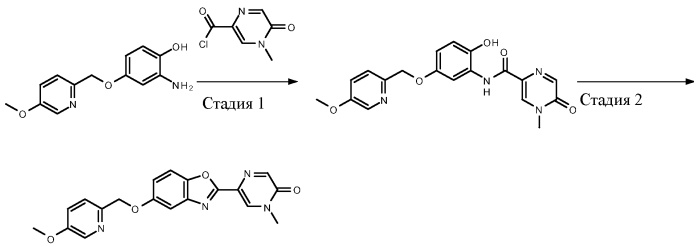
Следующий пример получали согласно способу 77, описанному выше.

Таблица 78

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		391,39	5-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,51 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 392

Способ 78.

Схема способа 78



Стадия 1, способ 78. N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамид.

2-Амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол дигидрохлорид (95%, 200 мг, 0,6 ммоль, полученный в соответствии со способом 33) и 4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбонил хлорид (50%, 226 мг, 0,65 ммоль) суспендировали в пиридине (5 мл) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растирали с водой (20 мл). Смесь фильтровали через стекловолоконную фильтровальную бумагу и сушили на воздухе в течение ночи с получением 203 мг указанного в заголовке соединения (чистота 71%, выход 63%) в виде порошка желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,82 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,55 (s, 3H). Tr(METCR1410) = 0,88 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 383, 71%.

Стадия 2, способ 78. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиразин-2-он.

N-{2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамид (71%, 203 мг, 0,38 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (2 мл) и нагревали до температуры 180°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (30 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния,

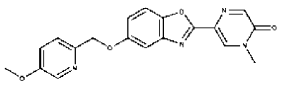
0-10% метанола в дихлорметане), растирания с диэтиловым эфиром, горячего фильтрования из ДМСО, препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода и ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 4 мг указанного в заголовке соединения (3 %) в виде белого порошка.

Пример 1, способ 78. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиразин-2-он.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,78 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,11 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 365.

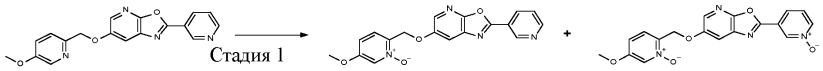
Следующий пример получали согласно способу 78, описанному выше.

Таблица 79

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		364,36	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиразин-2-он	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,11 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 365

Способ 79.

Схема способа 79



Стадия 1, способ 79. 5-Метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-1-ий-1-олат и 3-{6-[(5-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-1-ий-1-олат.

3-{6-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин (93%, 78 мг, 0,22 ммоль, полученный в соответствии со способом 30) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл), затем добавляли 3-хлорбензолкарбопероксовую кислоту (75%, 55 мг, 0,24 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 3-хлорбензолкарбопероксовую кислоту (75%, 55 мг, 0,24 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 × 30 мл), насыщенным раствором сульфита натрия (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали два указанных в заголовке соединения: 8,1 мг 5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-1-ий-1-олата (выход 11%) в виде порошка белого цвета и 6,2 мг 3-{6-[(5-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-1-ий-1-олата (выход 8%) в виде порошка белого цвета.

Пример 1, способ 79. 5-Метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-1-ий-1-олат.

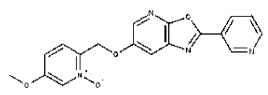
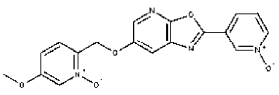
δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,36 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,55 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,99 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 351.

Пример 2, способ 79. 3-{6-[(5-Метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-1-ий-1-олат.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,58 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 367.

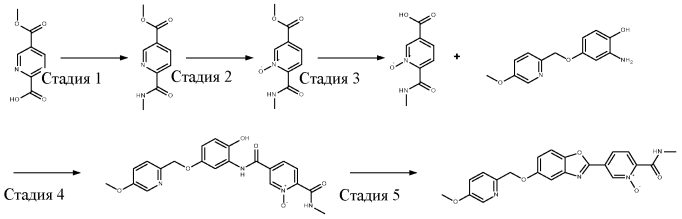
Следующие примеры получали согласно способу 79, описанному выше.

Таблица 80

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		350,33	5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-1-ий-1-олат	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,99 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 351
2		366,33	3-{6-[(5-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин-1-ий-1-олат	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,58 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 367

Способ 80.

Схема способа 80



Стадия 1, способ 80.

Метил 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-карбоксилат 5-(метоксикарбонил)пиридин-2-карбоновую кислоту (1 г, 5,52 ммоль) суспендировали в хлориде тионила (10 мл, 137,02 ммоль), добавляли безводный N,N-диметилформамид (0,01 мл) и указанную реакционную смесь нагревали до температуры 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли в вакууме. Твердое вещество растворяли в безводном тетрагидрофуране (25 мл) и перемешивали в атмосфере азота. По каплям добавляли 2 М раствор метиламина в тетрагидрофуране (8,28 мл) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток растирали с водой и фильтровали с получением 765 мг указанного в заголовке соединения (выход 71%) в виде порошка бежевого цвета. Tr(METCR1410) = 0,81 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 195.

Стадия 2, способ 80. 5-(Метоксикарбонил)-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат.

Метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-карбоксилат (700 мг, 3,6 ммоль) суспендировали в безводном дихлорметане (20 мл), добавляли 3-хлорбензолкарбопероксовую кислоту (1,74 г, 7,58 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 45°C в течение 3,5 дней в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (100 мл). Органический экстракт промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 × 30 мл), насыщенным раствором сульфита натрия (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали раствором гидрокарбоната натрия (3 × 15 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Указанное твердое вещество растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали раствором гидрокарбоната натрия (3 × 15 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) получали 425 мг указанного в заголовке соединения (выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета. Tr(METCR1410) = 0,69 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 211.

Стадия 3, способ 80.

5-Карбокси-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат 5-(метоксикарбонил)-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат (95%, 425 мг, 1,98 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли 2 М

раствор гидроксида натрия (0,96 мл) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 при помощи 1 М раствора соляной кислоты и получали смолистое твердое вещество. К указанной смеси добавляли воду и твердое вещество растворяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и органический слой концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) получали 57 мг указанного в заголовке соединения (выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. Tr(METCR1410) = 0,30 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 197.

Стадия 4, способ 80.

5-({2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}карбамоил)-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол (41 мг, 0,13 ммоль, полученный в соответствии со способом 33) и 5-карбокси-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат (25 мг, 0,13 ммоль) растворяли в пиридине (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (29 мг, 0,15 ммоль) и указанную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. К указанной реакционной смеси добавляли воду и фильтровали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане, затем 0-20% метанола в дихлорметане) получали 12 мг указанного в заголовке соединения (выход 22%) в виде твердого вещества желтого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,89 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,9 Гц, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,75 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 425.

Стадия 5, способ 80. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат.

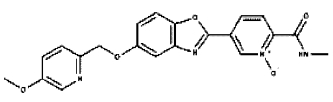
5-({2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}карбамоил)-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат (102 мг, 0,24 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (4 мл) и добавляли паратолуолсульфоновую кислоту (457 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали микроволновым излучением при температуре 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до 7 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Указанный продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 5,4 мг указанного в заголовке соединения (выход 6%) в виде порошка белого цвета.

Пример 1, способ 80. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,78 (q, J = 4,9 Гц, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,22 (dd, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,9 Гц, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,4 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 407.

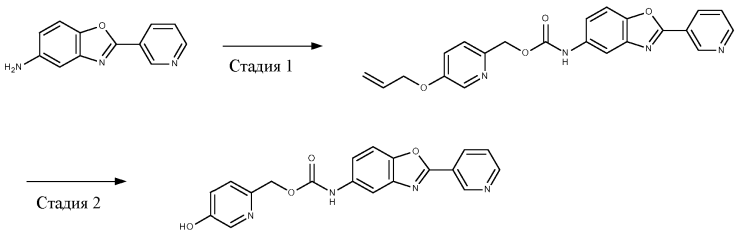
Следующий пример получали согласно способу 80, описанному выше.

Таблица 81

Пр им.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		406,40	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-олат	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,4 минут, (ES^+) $(M+H)^+$ 407

Способ 81.

Схема способа 81



Стадия 1, способ 81. [5-(Проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метил.

N-[2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин (500 мг, 2,37 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) и добавляли трифосген (232 мг, 0,78 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин в потоке азота при подключении к скрубберу с 2 М раствором гидроксида натрия. Добавляли триэтиламин (0,51 мл, 3,55 ммоль) и указанную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение еще 30 мин. [5-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метанол (391 мг, 2,37 ммоль, описанный в патенте США 4198416 (1978), ссылочный пример 3) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и пропускали через сульфат магния в атмосфере азота в верхней части закрытой капельной воронки, указанный сульфат магния промывали тетрагидрофураном в капельной воронке в атмосфере азота. К реакционной смеси по каплям добавляли сухой аллиловый спирт. Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Растворители удаляли в вакууме, остаток растирали с водой (50 мл) и фильтровали. Твердое вещество суспендировали в смеси 4:1 тетрагидрофуран:дихлорметан и нагревали до температуры 50°C. Указанную горячую смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в смеси 1:1 диэтилового эфира:гептана с получением 165 мг указанного в заголовке соединения (выход 15%) в виде твердого вещества коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,02 (s, 1H), 9,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,30 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 4,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 6,04 (ddt, J = 17,3, 10,5, 5,3 Гц, 1H), 5,41 (dq, J = 17,3, 1,6 Гц, 1H), 5,35-5,24 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,67 (dt, J = 5,2, 1,5 Гц, 2H); Tr(METCR1410) = 1,08 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 403, 84%.

Стадия 2, способ 81. (5-Гидроксипиридин-2-ил)метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат.

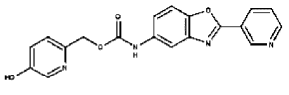
5-[5-(Проп-2-ен-1-илокси)пиридин-2-ил]метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат (84%, 145 мг, 0,3 ммоль) и 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (95 мг, 0,61 ммоль) суспендировали в N,N-диметилформамиде (4 мл) и дегазировали в потоке азота. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (17 мг, 0,02 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Указанную реакционную смесь концентрировали до 1/4 первоначального объема и добавляли воду. Образовывался осадок, который собирали при помощи фильтрования. Собранное твердое вещество растирали с этилацетатом и очищали при помощи горячего фильтрования из ацетонитрила с получением 57 мг указанного в заголовке соединения (выход 50%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

Пример 1, способ 81. (5-Гидроксипиридин-2-ил)метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,08-9,92 (m, 2H), 9,33 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,82 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 363.

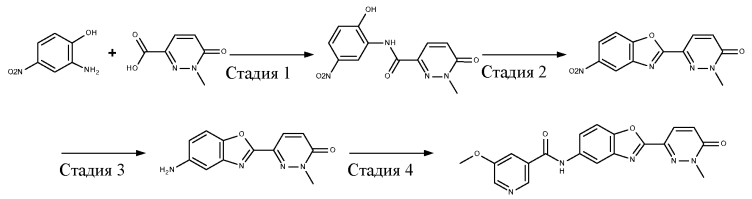
Следующий пример получали согласно способу 81, описанному выше.

Таблица 82

Пр им.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		362,35	(5-гидроксипиридин-2-ил)метил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,82 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 363

Способ 82.

Схема способа 82



Стадия 1, способ 82. N-(2-Гидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид.

К суспензии 2-амино-4-нитрофенола (3,0 г, 19,46 ммоль) и 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (3,06 г, 19,85 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (4,85 г, 25,3 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Указанную реакционную смесь медленно разбавляли водой (примерно 70 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин. Твердые вещества отфильтровывали и сушили на воздухе с получением 4,67 г указанного в заголовке соединения (выход 74%) в виде твердого вещества коричневого цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 9,67 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,06-7,93 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 9,3, 3,8 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H). Содержит 14 мас.% пиридина. Tr(METCR1410, 2 мин) = 1,03 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 291.

Стадия 2, способ 82. 2-Метил-6-(5-нитро-1,3-бензоксазол-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-3-он.

Полифосфорную кислоту (примерно 20 мл) выливали в N-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид (90%, 4,67 г, 14,48 ммоль). Комки разбивали и полученную суспензию нагревали до температуры 110°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали и темно-красный раствор добавляли к воде со льдом (100 мл). Смесь разбавляли дополнительным количеством воды до общего объема примерно 200 мл. Получали густую фиолетовую суспензию, к которой добавляли этилацетат (примерно 50 мл) и указанную суспензию интенсивно перемешивали в течение 15 мин. Полученное твердое вещество коричневого цвета удаляли при помощи фильтрования. Указанные твердые вещества промывали водой, гептаном и сушили в воздухе в вакууме с получением 2,95 г указанного в заголовке соединения (выход 75%) в виде твердого вещества серого цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 8,74 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,41 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H). Tr(METCR0990) = 1,48 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 273, 93%.

Стадия 3, способ 82. 6-(5-Амино-1,3-бензоксазол-2-ил)-2-метил-2,3-дигидропиразин-3-он.

Суспензию 2-метил-6-(5-нитро-1,3-бензоксазол-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-3-она (95%, 2,45 г, 8,55 ммоль) в этаноле:N,N-диметилформамиде (1:1, 100 мл) и 10% палладий на угле (0,45 г) перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. Смесь фильтровали, промывали N,N-диметилформамидом. Фильтраты выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 92%) в виде твердого вещества от зеленого до желтого цвета. δ_H ЯМР (250 МГц, ДМСО) 8,11 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). Tr(METCR0990) = 1,26 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 243.

Стадия 4, способ 82. 5-Метокси-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид.

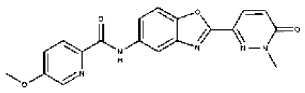
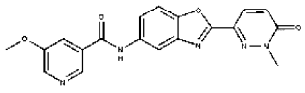
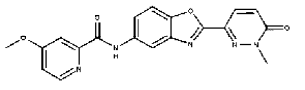
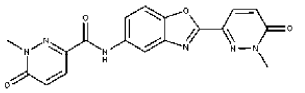
К суспензии 6-(5-амино-1,3-бензоксазол-2-ил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (90%, 42 мг, 0,16 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,16 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (39 мг, 0,2 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Указанную реакционную смесь медленно разбавляли водой (5 мл), полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин и затем твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе. После растирания с горячим этанолом получали 27 мг указанного в заголовке соединения (выход 47%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

Пример 1, способ 82. 5-Метокси-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,61 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). Tr(METCR1600) = 3,6 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 378.

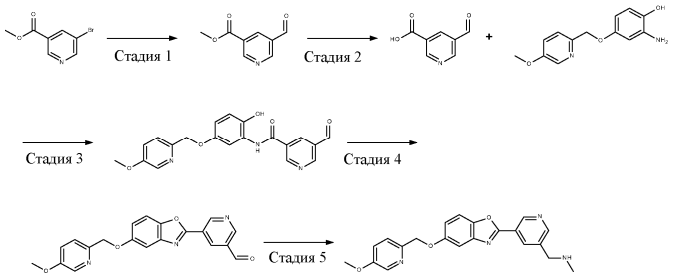
Следующие примеры получали согласно способу 82, описанному выше.

Таблица 83

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		377,36	5-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 2,69 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 378
2		377,36	5-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	Tr(METCR1600) = 3,6 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 378
3		377,36	4-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	Tr(METCR1600) = 4,14 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 378
4		378,35	1-метил-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид	Tr(METCR1600) = 3,46 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 379

Способ 83.

Схема способа 83



Стадия 1, способ 83. Метил 5-формилпиридин-3-карбоксилат.

Метил-5-бромпиридин-3-карбоксилат (3,82 г, 17,66 ммоль), трет-бутилизоцианид (2,4 мл, 21,2 ммоль), триэтилсилан (8,46 мл, 52,99 ммоль), бифенил-2-ил(дициклогексил)фосфан (0,28 г, 0,79 ммоль) и

карбонат динатрия (1,87 г, 17,66 ммоль) суспендировали в N,N-диметилформамиде (40 мл) и смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли палладий(II) диацетат (0,12 г, 0,53 ммоль) и указанную смесь нагревали при температуре 65°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и этилацетатом (40 мл), фильтровали, экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), затем промывали водой (5 × 25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Этот материал перемешивали в 1 М растворе соляной кислотой (50 мл) в течение 2 ч, охлаждали до температуры 0°C и гасили при помощи 1 М раствора карбоната натрия до pH 9. Указанную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 0,95 г указанного в заголовке соединения (выход 33%) в виде порошка почти белого цвета. δ_H (500 МГц, ДМСО) 10,20 (s, 1H), 9,31 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,29 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,68 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H). Tr(METCR0990) = 1,03 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 166.

Стадия 2, способ 83. 5-Формилпиридин-3-карбоновая кислота.

Метил 5-формилпиридин-3-карбоксилат (0,95 г, 5,75 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и воде (20 мл), добавляли гидроксид лития (0,14 г, 5,75 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли гидроксид лития (0,14 мг, 5,75 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Органический растворитель выпаривали и водный слой промывали этилацетатом (3 × 20 мл). Водный слой нейтрализовали при помощи 1 М раствора соляной кислоты до pH 3 и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл) и 1:1 изопропанол:хлороформ (3 × 10 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Указанную смесь дважды подвергали азеотропной перегонке (15 мл) с получением 0,63 г указанного в заголовке соединения (выход 72,6%) в виде порошка белого цвета. δ_H (500 МГц, ДМСО) 13,74 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,26 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,66 (t, J = 2,1 Гц, 1H).

Стадия 3, способ 83. 5-Формил-N-{2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пиридин-3-карбоксамид.

5-Формилпиридин-3-карбоновую кислоту (95%, 200 мг, 1,26 ммоль) и 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол дигидрохлорид (401,3 мг, 1,26 ммоль, полученный в соответствии со способом 33) перемешивали в пиридине (10 мл) в течение 20 мин. Добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (313 мг, 1,63 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали смесью 1:1 изопропанол:хлороформ (3 × 25 мл) и промывали водой (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) получали 0,07 г указанного в заголовке соединения (выход 13%) в виде твердого вещества желтого цвета. δ_H (500 МГц, ДМСО) 10,20 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,23 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,55-7,31 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,17 (s, 1H). Tr(METCR1673) = 0,89 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 380, 86%.

Стадия 4, способ 83. 5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-карбальдегид.

5-Формил-N-{2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пиридин-3-карбоксамид (95%, 51 мг, 0,13 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (2 мл) в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения и указанную смесь нагревали до температуры 180°C в течение 90 мин. Раствор охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали досуха. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) получали 20 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%) в виде порошка почти белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, хлороформ) 10,20 (s, 1H), 9,63 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,18 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,89 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). Tr(METCR1673) = 1,04 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 362, 86%.

Стадия 5, способ 83. [(5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-ил)метил](метил)амин.

5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-карбальдегид (20 мг, 0,06 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) и метанамине (33 мас.% в этаноле, 14 мкл, 0,11 ммоль) и добавляли сульфат магния (20 мг), затем полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и концентрировали. Добавляли толуол (5 мл), метанамин (33 мас.% в этаноле, 13,78 мкл, 0,11 ммоль) и сульфат магния (20 мг) и указанную смесь перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли толуолом, добавляли метанамин (33 мас.% в этаноле, 13,78 мкл, 0,11 ммоль) и сульфат магния и полученную смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали и выпаривали. Указанную смесь растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли 2 М раствор метиламина в тетрагидрофуране (110 мкл, 0,22 ммоль) и сульфат магния (246 мг) и указанную смесь перемешивали в течение ночи (растворитель выпаривали). Указанную смесь растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли 2 М раствор метиламина в тетрагидрофуране (220 мкл, 0,44 ммоль) и сульфат магния (1 г) и смесь перемешивали в течение ночи. Указанную смесь фильтровали и выпаривали, затем выдерживали в морозильной камере в атмо-

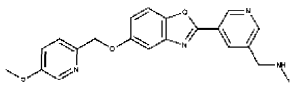
сфере азота в течение 1 недели. Указанную смесь растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли 2 М раствор метиламина в тетрагидрофуране (220 мкл, 0,44 ммоль) и сульфат магния (1 г) и указанную смесь перемешивали в течение ночи. Указанную смесь фильтровали и выпаривали. Указанную смесь разбавляли 1,2-дихлорэтаном (2 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (18 мг, 0,08 ммоль) и уксусную кислоту (1 каплю) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (5 мл) и насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (1 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (4×5 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% (25% 7 N аммоний в метаноле в дихлорметане) в дихлорметане) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 10 мг указанного в заголовке соединения (выход 48%) в виде порошка белого цвета.

Пример 1, способ 83. [(5-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-ил)метил](метил)амин.

δ_H ЯМР (500 МГц, метанол) 9,27 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,59 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,56 мин, (ES^+) $(M+H)^+$ 377.

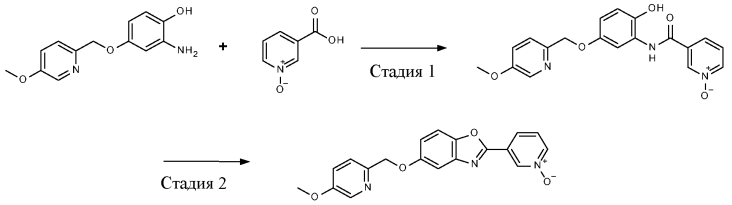
Следующий пример получали согласно способу 83, описанному выше.

Таблица 84

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		376,42	[(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-ил)метил](метил)амин	Tr(МЕТ-УВЭЖХ-АВ-101) = 1,56 минут, (ES^+) $(M + H)^+$ 377

Способ 84.

Схема способа 84



Стадия 1, способ 84. 3-({2-Гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}карбамоил)пиридин-1-иум-1-олат.

2-Этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин (0,090 г, 0,36 ммоль) добавляли к суспензии N-оксида никотиновой кислоты (0,051 г, 0,37 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляли 2-амино-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенол (0,100 г, 0,406 ммоль, полученный в соответствии со способом 33) и указанную смесь перемешивали в течение ночи. Осадок собирали при помощи фильтрования и сушили при пониженном давлении. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане) получали 0,068 г указанного в заголовке соединения (выход 38%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,81 (br s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 7,5, 6,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Стадия 2, способ 84. 3-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-1-ий-олат.

Смесь 3-({2-гидрокси-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}карбамоил)пиридин-1-ий-1-олата (0,100 г, 0,272 ммоль) и пара-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (0,518 г, 2,72 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (3 мл) нагревали при помощи микроволнового облучения при температуре 120°C в течение 2,5 ч. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли к ледяному насыщенному раствору бикарбоната натрия. pH полученной смеси доводили до 7 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и указанный продукт экстрагировали этилацета-

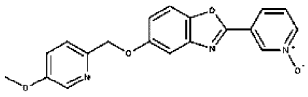
том (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% метанол в дихлорметане), проведенной дважды, получали 0,055 г указанного в заголовке соединения (выход 58%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 1, способ 84. 3-{5-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-1-ий-олат.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 8,77-8,76 (m, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 8,31 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). Tr(METCR1416) = 3,0 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 350.

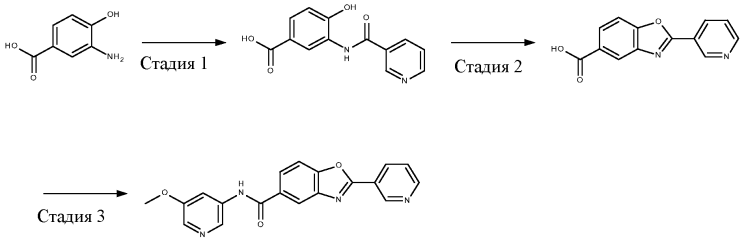
Следующий пример получали согласно способу 84, описанному выше.

Таблица 85

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		349,35	3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-1-ий-олат	Tr(METCR1416) = 3,0 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 350

Способ 85.

Схема способа 85



Стадия 1, способ 85. 4-Гидрокси-3-(пиридин-3-амидо)бензойная кислота.

3-Амино-4-гидроксибензойную кислоту (0,5 г, 3,27 ммоль) растворяли в пиридине (5 мл) и добавляли 2-хлорникотинил хлорид гидрохлорид (0,581 г, 3,27 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение ночи. Пиридин удаляли в вакууме и полученное масло растворяли в этилацетате и дважды промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-70% этилацетат в дихлорметане) и колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1-5% метанол в дихлорметане) получали 500 мг указанного в заголовке соединения (выход 59%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 12,55 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,13 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,83-8,73 (m, 1H), 8,33 (dt, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,62-7,51 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H). Tr(METCR1410) = 1,15 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 259, 75%.

Стадия 2, способ 85. 2-(Пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоновая кислота.

4-Гидрокси-3-(пиридин-3-амидо)бензойную кислоту (150 мг, 0,517 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3 мл) и нагревали в микроволновой печи в течение 10 мин при температуре 200°C. Растворители удаляли и после очистки при помощи препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода + 0,2% гидроксид аммония) получали 55 мг указанного в заголовке соединения (выход 44%) в виде твердого вещества белого цвета. δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 9,38 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,82 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,57 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H). Tr(METCR1410) = 0,96 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 241.

Стадия 3, способ 85. N-(5-Метоксипиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамид.

2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоновую кислоту (108 мг, 0,45 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амин (56 мг, 0,45 ммоль) объединяли в пиридине (3 мл). Добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (70 мг, 0,45 ммоль) и указанный раствор перемешивали в течение ночи. Указанную реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 × 10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После очистки при помощи препаративной ВЭЖХ

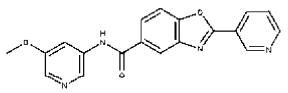
(ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиная кислота) получали 12 мг указанного в заголовке соединения (выход 8%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 1, способ 85. N-(5-Метоксипиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамид.

δ_H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 10,57 (s, 1H), 9,40 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,59 (dt, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,93 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H). Tr(METCR1600) = 3,82 мин (ES^+) $(M+H)^+$ 347.

Следующий пример получали согласно способу 85, описанному выше.

Таблица 86

Прим.	Структура	Мол. масса	Название по IUPAC	Данные ЖХ-МС
1		346,35	*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамид	Tr(METCR1600 высокий pH 7 минут) = 3,82 минут (ES^+) $(M + H)^+$ 347

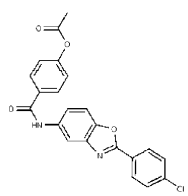
Биологические примеры

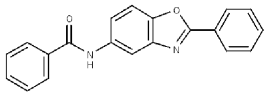
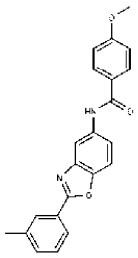
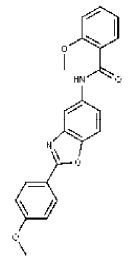
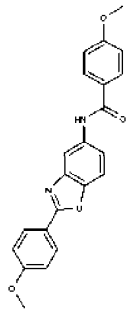
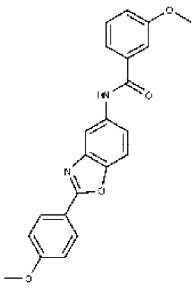
Анализ радиолигандного связывания Q46.

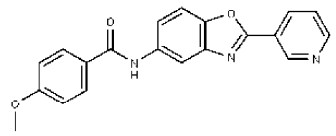
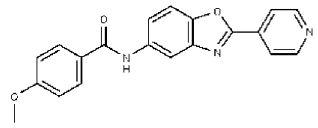
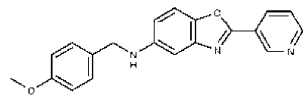
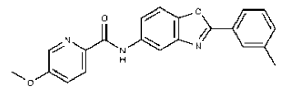
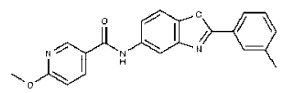
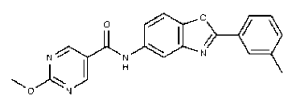
Для анализа радиолигандного связывания (RBA) получали белок GST-B46 на основе предыдущей публикации (Scherzinger et al. Cell, Vol. 90, 549-558, August 8, 1997). Для экспериментов 33 мкМ GST-B46 инкубировали с 150 мкг/мл тромбина в буфере для анализа (150 мМ NaCl, 50 мМ Трис pH 8,0) и 2 мМ $CaCl_2$ в течение 16 ч при температуре 37°C. Агрегированный B46 осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 13000 об/мин в стендовой центрифуге и повторно растворяли в том же объеме буфера для анализа. Тестируемые соединения были получены путем титрования в ДМСО в 11 концентрациях от 33 мкМ до 1 нМ. Для анализа радиолигандного связывания агрегаты белка Q46 и тестируемые соединения предварительно инкубировали в буфере для анализа в течение 20 мин при комнатной температуре, при 140 мкл/лунку в 96-луночном планшете (полипропиленовый, с круглым дном). Затем добавляли лиганд 10 мкл/лунку и инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C. Конечные концентрации составляли от 1 до 30 мкМ тестируемого соединения, 5 мкМ белка B46 (эквивалент концентрации мономера) и 10 нМ лиганда [$^3H_3$] МК-3328 (Harrision et al., ACS Med. Chem. Lett., 2 (2011), p. 498-502). Образцы переносили на пластины фильтр-пресса GF/B и дважды промывали 200 мкл PBS с помощью коллектора Filtermate. Фильтровальные пластины сушили в течение 1 ч при температуре 37°C, после чего заднюю часть пластин запечатывали фольгой и добавляли 30 мкл/лунку сцинтилляционной жидкости (Packard MicroScint 40), затем инкубировали в течение 15 мин в темноте и производили подсчет при помощи ридера TopCount. Для анализа реплицированные данные из независимых аналитических планшетов были нормализованы по отношению к ингибированию 0 и 100% с использованием контрольных лунок с носителем (0% ингибирования) и 3 мкМ немеченого МК-3328 (100% ингибирования). Значения IC_{50} определяли с помощью сигмоидальной модели ингибирования с четырьмя переменными (верх, низ, наклон, IC_{50}) с подгонкой с использованием нормированных реплицированных данных.

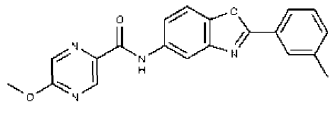
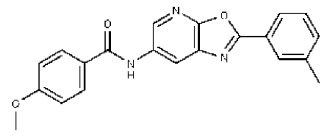
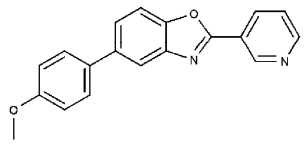
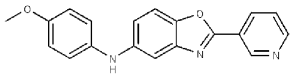
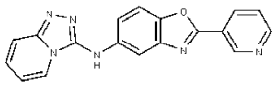
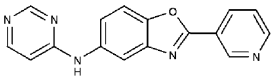
Таблица 87

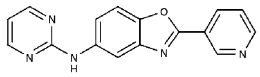
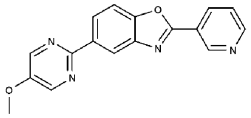
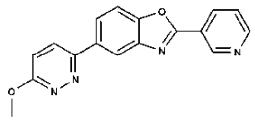
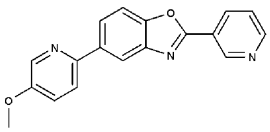
Результаты по активности RBA IC_{50}: < 100 нМ +++, 100-500 нМ ++, > 500 нМ +

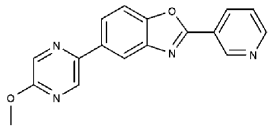
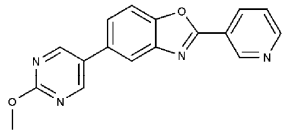
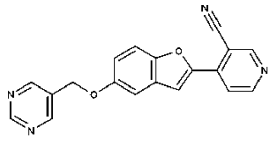
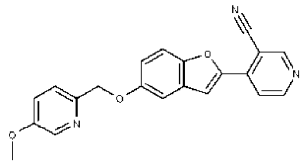
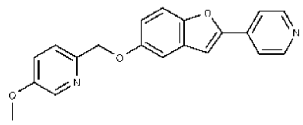
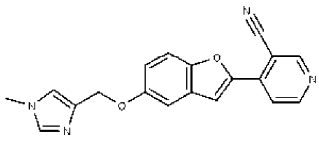
Структура	Название по IUPAC	Активность
	4-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамоил}фенил ацетат	+++

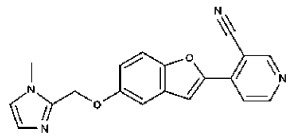
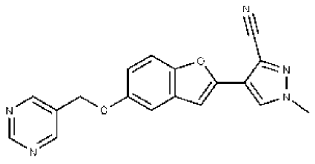
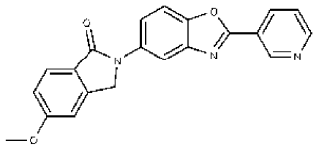
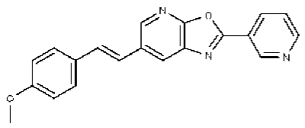
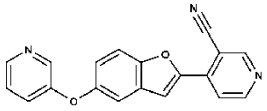
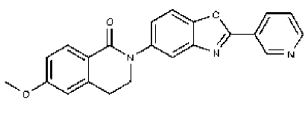
	*N*-(2-фенил-1,3-бензоксазол-5-ил)бензамид	+++
	4-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	2-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	4-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	3-метокси-*N*-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++

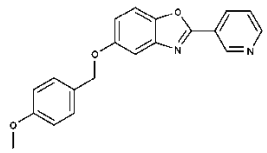
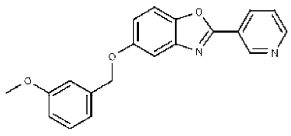
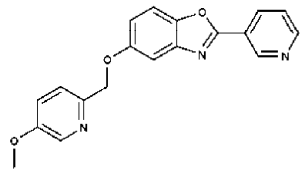
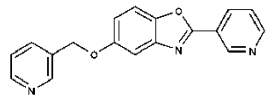
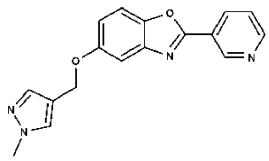
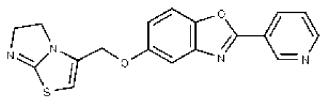
	4-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	4-метокси-*N*-[2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	*N*-[(4-метоксифенил)метил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин	+++
	5-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	+++
	6-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	+++
	2-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид	+++

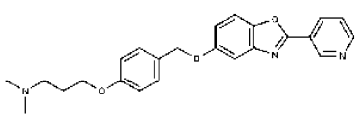
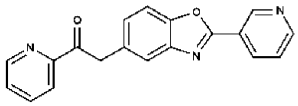
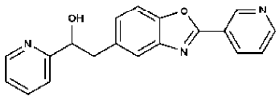
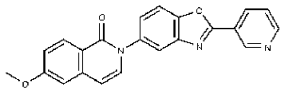
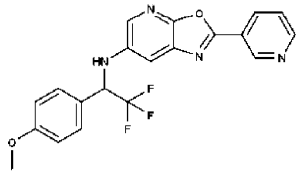
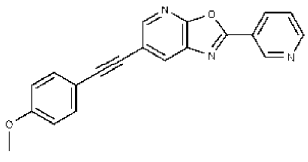
	5-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-карбоксамид	+++
	4-метокси-*N*-[2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]бензамид	+++
	5-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	*N*-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин	++
	2-(пиридин-3-ил)-*N*-{[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил}-1,3-бензоксазол-5-амин	+++
	2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин	+++

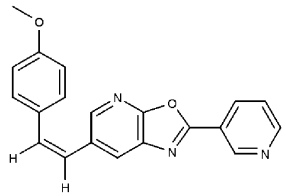
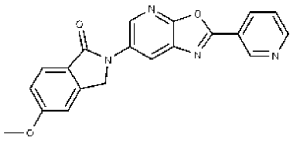
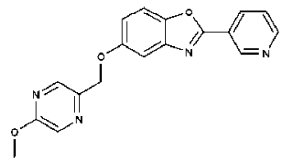
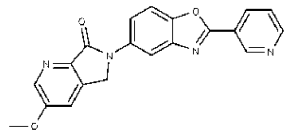
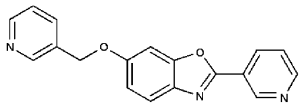
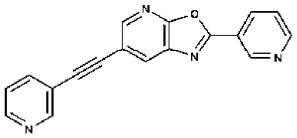
	2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-2-ил)-1,3-бензоксазол-5-амин	+++
	5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	++

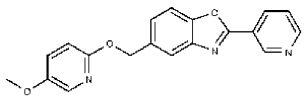
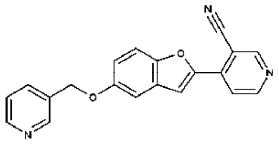
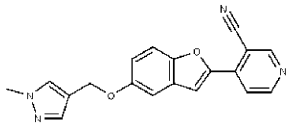
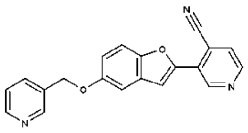
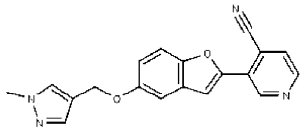
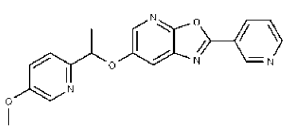
	5-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	++
	4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	+++
	4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	+++
	4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин	+++
	4-{5-[(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	+++

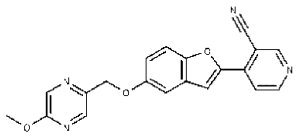
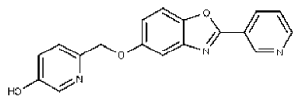
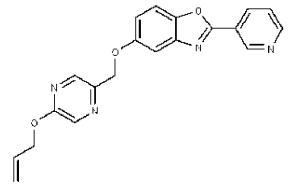
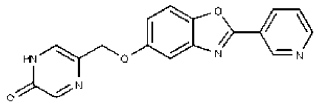
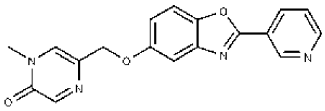
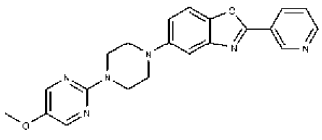
	4-{5-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	++
	1-метил-4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-1*H*-пиразол-3-карбонитрил	+++
	5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-он	+++
	3-{6-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	+++
	4-[5-(пиридин-3-илокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	+++
	6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он	++

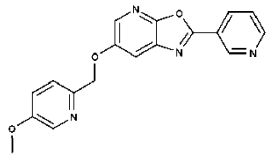
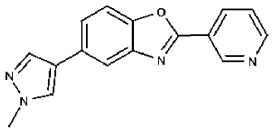
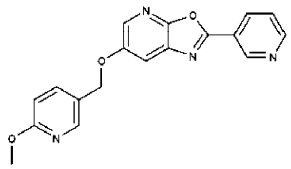
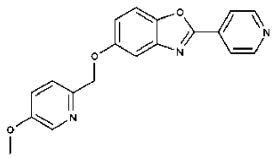
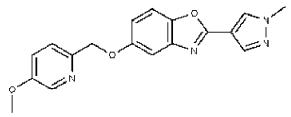
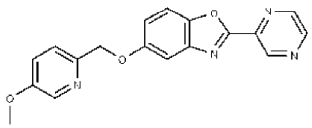
	5-[(4-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(3-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	2-(пиридин-3-ил)-5-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	++
	5-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	++

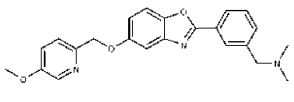
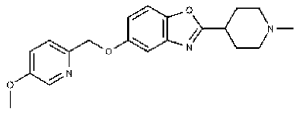
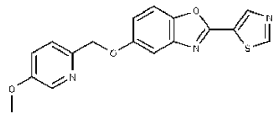
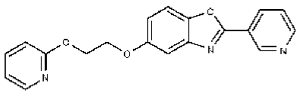
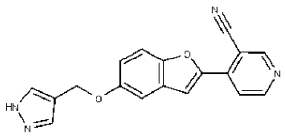
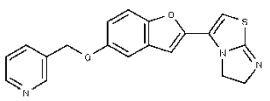
	диметил({3-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)феноксиметил]пропил})амин	+++
	1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-он	++
	1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-ол	++
	6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-дигидроизохинолин-1-он	++
	2-(пиридин-3-ил)-*N*-[2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-амин	+
	3-{6-[2-(4-метоксифенил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	+++

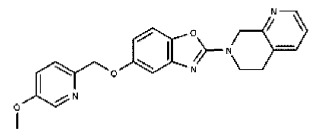
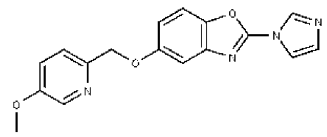
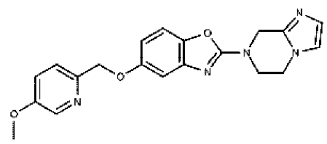
	3-{6-[(*Z*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	+++
	5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-он	+++
	5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	3-метокси-6-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-он	+++
	2-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазол	+++
	3-{6-[2-(пиридин-3-ил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	+++

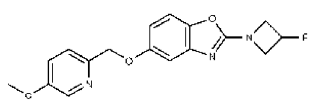
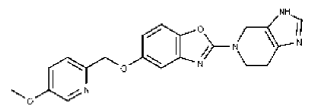
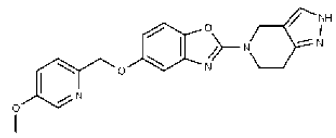
	5-{[(5-метоксипиридин-2-ил)окси]метил}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	4-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	+++
	4-{5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	+++
	3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-4-карбонитрил	+++
	3-{5-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-4-карбонитрил	+++
	3-{6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	++

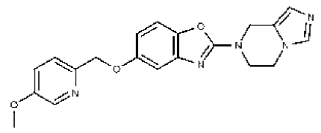
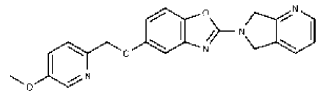
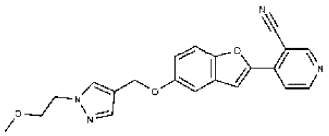
	4-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	+++
	6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ол	+++
	5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-он	++
	1-метил-5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-он	++
	5-[4-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++

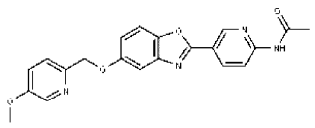
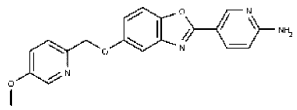
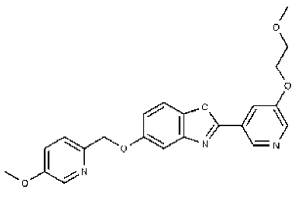
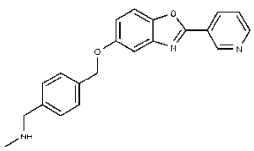
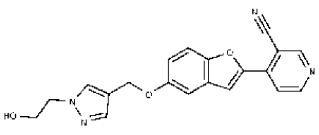
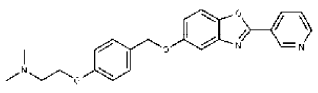
	3-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	+++
	5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	++
	3-{6-[(6-метоксипиридин-3-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиразин-2-ил)-1,3-бензоксазол	+++

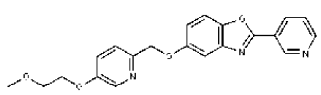
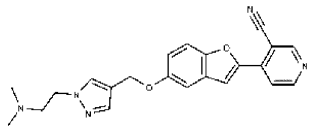
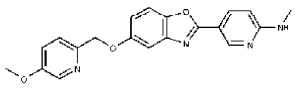
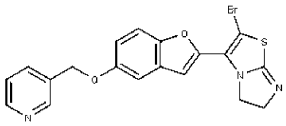
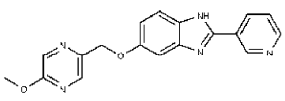
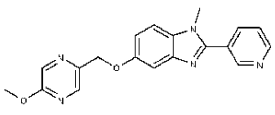
	[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил]диметиламин	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол	++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	++
	4-[5-(1*H*-пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	+++
	3-{[(2-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридин	+++

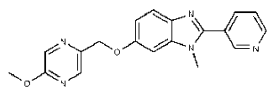
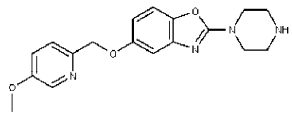
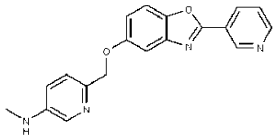
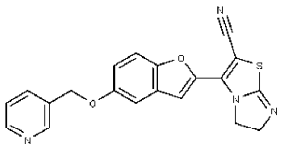
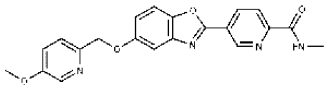
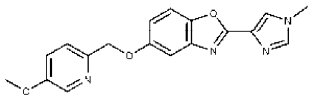
	7-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин	+++
	2-(1*H*-имидазол-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	2-{5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-имидазо[1,2-*a*]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++

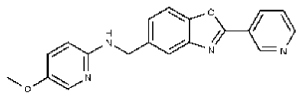
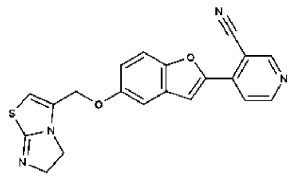
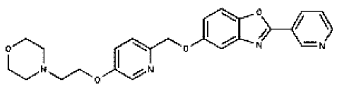
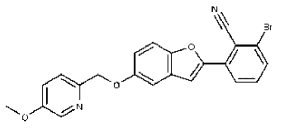
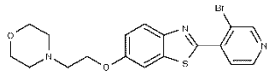
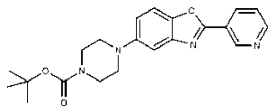
	2-(3-фторазетидин-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	++
	2-{3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-5-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{2*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-ил}-1,3-бензоксазол	+++

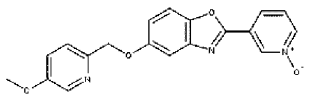
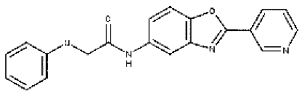
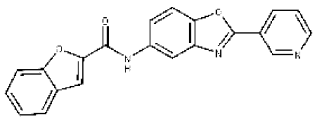
	2-{5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-имидазо[1,5-*a*]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил}-1,3-бензоксазол	+++
	4-(5-{[1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил	+++

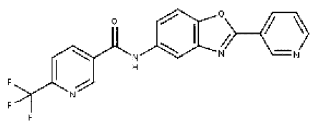
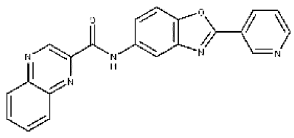
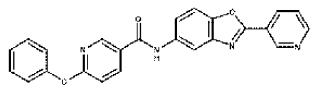
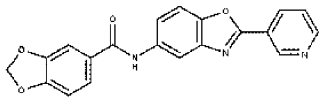
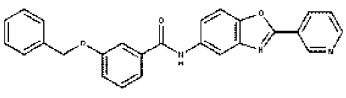
	N-(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил]ацетамид	+++
	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амин	+++
	2-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	метил({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})амин	++
	4-(5-{[1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрил	+++
	диметил({2-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]этил})амин	++

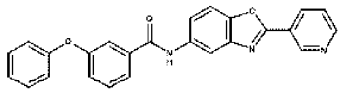
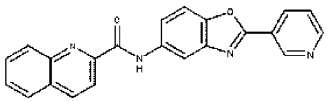
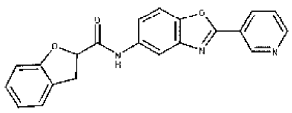
	5-{[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	4-[5-({1-[2-(диметиламино)этил]-1*H*-пиразол-4-ил}метокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрил	+++
	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-амин	+++
	3-{[(2-{2-бром-5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридин	+++
	5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазол	+++
	5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазол	++

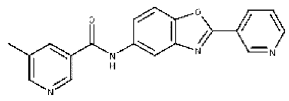
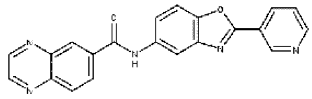
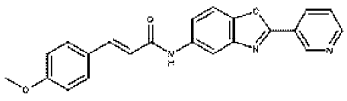
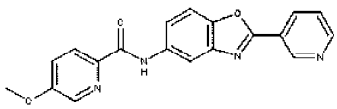
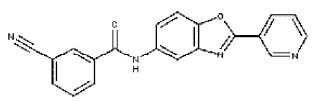
	6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-1,3-бензодиазол	++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазол	+
	*N*-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-амин	+++
	3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-2-карбонитрил	+++
	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-1,3-бензоксазол	++

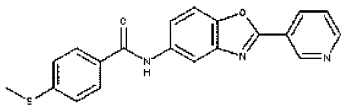
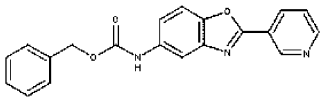
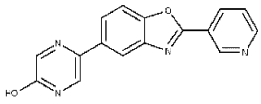
	5-метокси-*N*-{[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиридин-2-амин	++
	4-(5-{5*H*,6*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3-илметокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрил	+++
	5-({5-(2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	2-бром-6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}бензонитрил	+++
	2-(3-бромпиридин-4-ил)-6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол	+++
	*трет*-бутил 4-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат	++

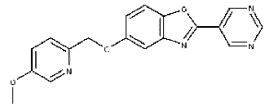
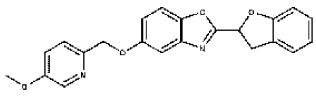
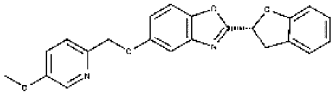
	3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-1-ий-олат	+++
	2-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]ацетамид	+++
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-2-карбоксамид	+++

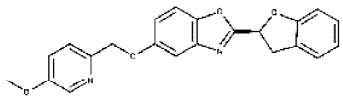
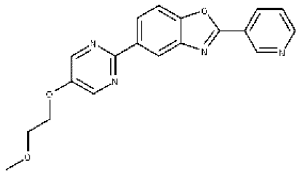
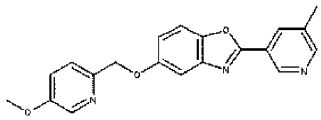
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	+++
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-2-карбоксамид	+++
	6-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	+++
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид	+++
	3-(бензилокси)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++

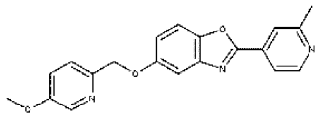
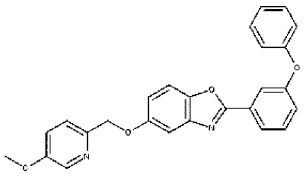
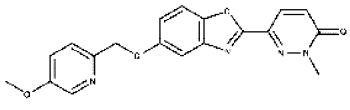
	3-феноксн-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хинолин-2-карбоксамид	+++
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоксамид	+++

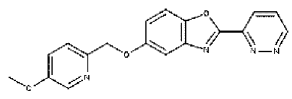
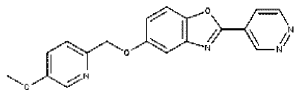
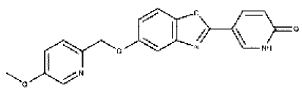
	5-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	+++
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-6-карбоксамид	+++
	(2*E*)-3-(4-метоксифенил)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]проп-2-енамид	+++
	5-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	+++
	3-циано-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++

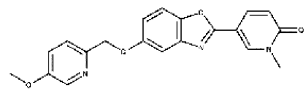
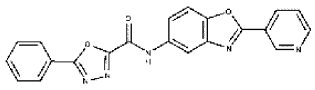
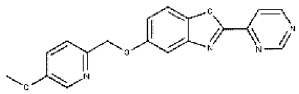
	4-(метилсульфанил)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	бензил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат	+++
	5-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-ол	++

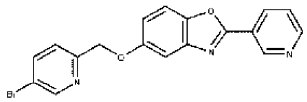
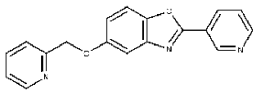
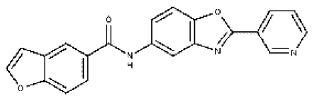
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-5-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	2-[(2*R*)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++

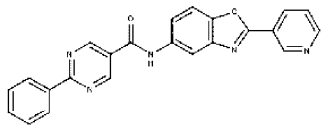
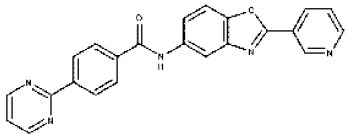
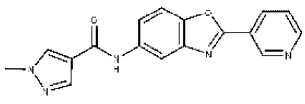
	2-[(2*S*)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	5-[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++

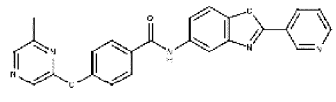
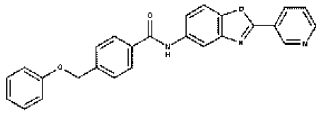
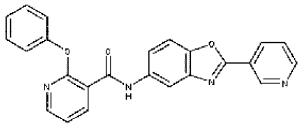
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(3-феноксифенил)-1,3-бензоксазол	+++
	6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он	+++

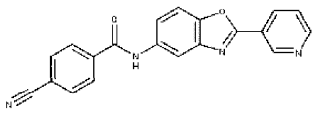
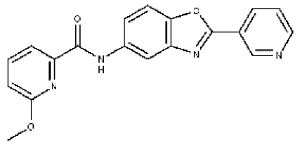
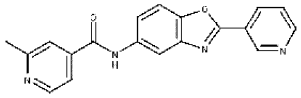
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он	+++

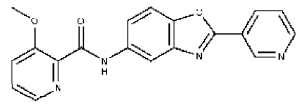
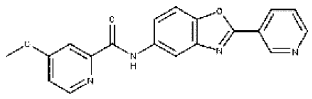
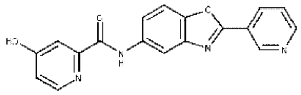
	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	+++
	5-фенил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол	+++

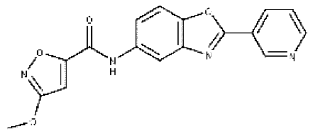
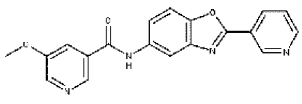
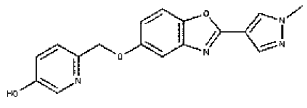
	5-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	5-(пиридин-2-илметокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	++
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-5-карбоксамид	+++

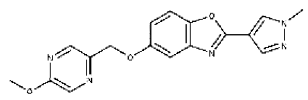
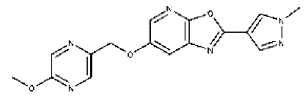
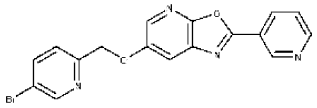
	2-фенил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-5-карбоксамид	+++
	*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-4-(пиримидин-2-ил)бензамид	+++
	1-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид	+++

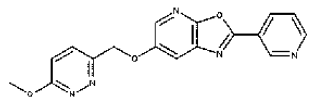
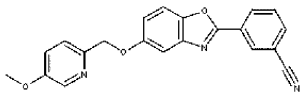
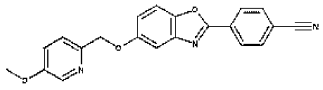
	4-[(6-метилпиразин-2-ил)окси]-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	4-(феноксиметил)-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	2-фенокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	+++

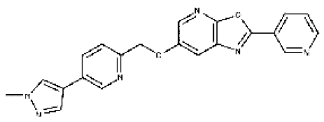
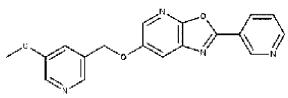
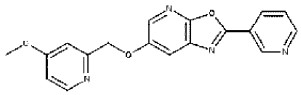
	4-циано-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамид	+++
	6-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	+++
	2-метил-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-4-карбоксамид	+++

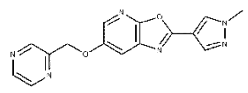
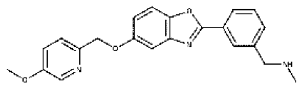
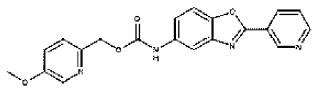
	3-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	++
	4-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	+++
	4-гидрокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	++

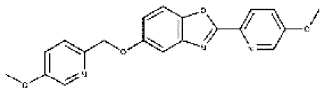
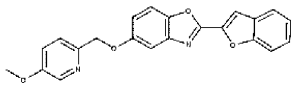
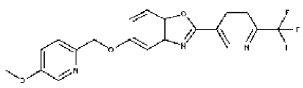
	3-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-оксазол-5-карбоксамид	+++
	5-метокси-*N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	+++
	6-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ол	++

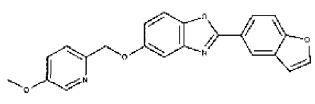
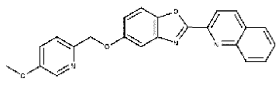
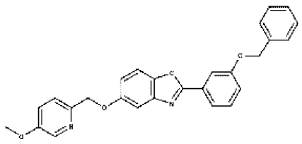
	5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол	+++
	2-метокси-5-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразин	+++
	3-{6-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин	+++

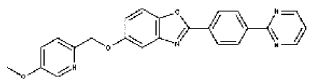
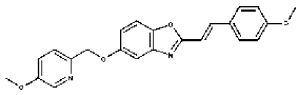
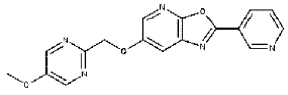
	3-метокси-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридазин	+++
	3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрил	+++
	4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрил	+++

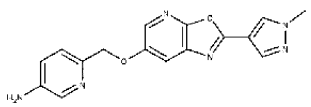
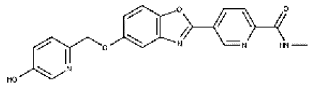
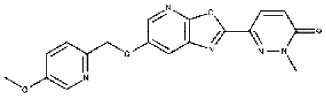
	5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин	+++
	3-метокси-5-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин	+++
	4-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин	+++

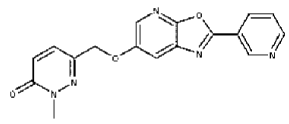
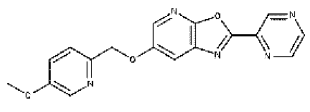
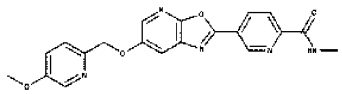
	2-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразин	++
	[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил](метил)амин	+++
	(5-метоксипиридин-2-ил)метил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат	+++

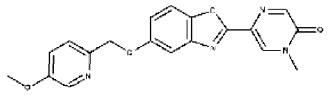
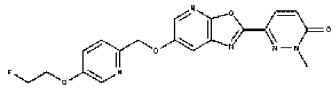
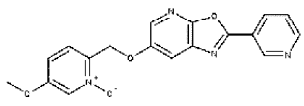
	2-(5-метоксипиридин-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	2-(1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол	+++

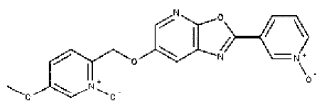
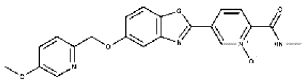
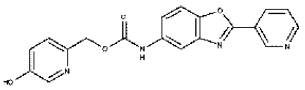
	2-(1-бензофуран-5-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}хинолин	+++
	2-[3-(бензилокси)фенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++

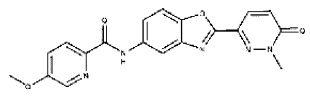
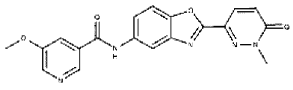
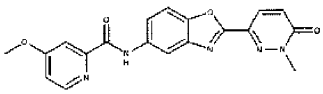
	5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[4-(пиримидин-2-ил)фенил]-1,3-бензоксазол	+++
	2-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол	+++
	5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиримидин	+++

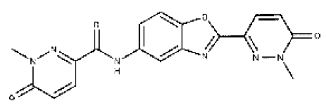
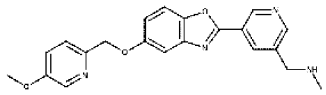
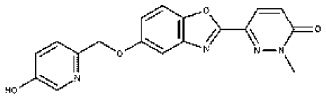
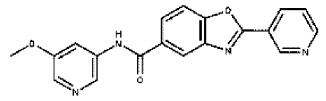
	6-({[2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-амин	++
	5-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид	+++
	6-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он	+++

	2-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)-2,3-дигидропиридазин-3-он	++
	2-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиразин	+++
	5-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	+++

	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиразин-2-он	+++
	6-(6-{[5-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он	+++
	5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-1-ий-1-олат	+++

	3-{6-[(5-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил}пиридин-1-ий-1-олат	++
	5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-олат	+++
	(5-гидроксипиридин-2-ил)метил *N*-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамат	+++

	5-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	+++
	5-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамид	+++
	4-метокси-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид	+++

	1-метил-*N*-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид	+++
	[(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-ил)метил](метил)амин	+++
	6-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-он	+++
	*N*-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамид	+++

Визуализация in vivo с применением [^{11}C]-соединения 3 согласно способу 14 (5-[(5-[^{11}C-]-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол)) в нокин модели болезни Хантингтона.

(5-[(5-[^{11}C-]-Метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол) синтезировали из 2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ола (способ 14) при помощи О-метилирования с использованием [^{11}C]метилтрифлата (приготовленного из полученного на циклотроне [^{11}C]метана) в качестве алкилирующего агента в присутствии основания по способу Chitneni, S.K. et al.: Synthesis and biological evaluation of carbon-11-labeled acyclic and furo[2,3-d]pyrimidine derivatives of bicyclic nucleoside analogues (BCNAs) for structure-brain uptake relationship study of BCNA tracers, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 2008, 51, 159-166. Степень включения составляла > 80%, а радиохимическая чистота составляла > 99%. Указанный меченый продукт очищали при помощи полупрепаративной колонки ВЭЖХ (Ascentis RP-Amide C18) с использованием в качестве элюента ацетонитрил/водн. триэтиламин (0,1%). Затем указанный продукт концентрировали с использованием процедуры твердофазной экстракции (на картридже Waters tC18 Vac 1 cc SPE) и приготовили в стерильном физиологическом растворе (0,9% NaCl) с > 10% этанолом. Радиохимическую чистоту продукта оценивали с применением ВЭЖХ-

системы с использованием аналитической колонки Ascentis RP-Amide C18, ацетонитрил/водн. триэтиламин (0,1%) в качестве элюента, с последовательными детекторами УФ-поглощения и радиоактивности. Радиохимическая чистота приготовленного продукта была определена как > 99%.

Для соединения 3 по способу 14, меченного ^{11}C, оценивали его способность проникать в центральную нервную систему мышей после системного введения, а также количественно оценивали его связывание в мозжечке, стриатуме, гиппокампе и коре головного мозга. Сравнивали три группы животных: мыши дикого типа и гетерозиготные или гомозиготные мыши по нокину аллеля zQ175 (Menalled L.B. et al. Comprehensive behavioral and molecular characterization of a new knock-in mouse model of Huntington's disease: zQ175. PLoS One 2012, 7, e49838).

Из Jackson Laboratory, США были получены сорок восемь животных в возрасте девяти месяцев (16 дикого типа, 16 гетерозиготных и 16 гомозиготных zQ175). Животных содержали в ветеринарном отделении больницы при Karolinska University в окружающей среде с контролируемыми температурой (± 21°C) и влажностью (± 40%) при 12-часовых циклах свет/темнота (свет включали в 7:00 утра) со свободным доступом к пище и воде. Животных выдерживали по меньшей мере одну неделю для привыкания к ветеринарному отделению перед началом сеансов визуализации. Все эксперименты проводили в светлое время светового цикла.

Животных анестезировали при помощи ингаляции изофлураном (4-5% изофлуран в 100% кислороде). После введения анестезии концентрацию изофлурана снижали до 1,5-2% (50/50 воздух/кислород) и животных помещали в сканер на специальную постель для мыши. Канюлю вводили в хвостовую вену, через которую вводили радиолиганд. Сразу после внутривенной инъекции указанного радиолиганда начинали динамическое ПЭТ-сканирование продолжительностью 63 мин. После завершения сеансов визуализации каждое животное возвращали в клетку.

Изображение и статистический анализ.

Полученный список данных режима реконструировали в 25 временных рамках (63 мин = 4 × 10 с, 4 × 20 с, 4 × 60 с, 7 × 180 с, 6 × 360 с).

Реконструкцию изображения проводили при помощи полного 3-мерного алгоритма максимизации ожидания максимального правдоподобия (MLEM, англ. maximum-likelihood expectation maximization) в 20 итераций, без коррекции разброса и затухания. Реконструированные динамические изображения ПЭТ совмещали с внутренним шаблоном МРТ мыши, доступном в PMOD, который также содержит наборы изучаемых областей (VOI, англ. volumes of interest) (PMOD Technologies Ltd., Цюрих, Швейцария). При помощи этих наборов VOI получали кривые времени активности (TAC, англ. time activity curve) с поправкой на радиоактивный распад. Значения поглощения в областях мозга выражали в процентах стандартного значения поглощения (% SUV, англ. standart uptake value), которое было нормализовано на введенное значение радиоактивности и массу тела. Кроме того, вычисляли площадь под кривой (AUC). Выбранными областями интереса (ROI) являлись кора головного мозга, гиппокамп, стриатум и мозжечок.

В табл. 88 приведены средние значения % SUV и AUC для меченного ^{11}C соединения 3, полученного согласно способу 14, в четырех областях мозга для трех групп мышей. Увеличенное связывание радиолиганда (по сравнению с диким типом) наблюдали во всех четырех областях головного мозга у мышей, которые являлись гомозиготными по аллелю zQ175. На чертеже представлены значения AUC в четырех областях головного мозга для трех групп животных.

Таблица 88

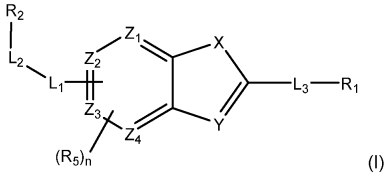
Средние значения % SUV и AUC для меченого ^{11}C соединения 3, полученного согласно способу 14, в коре головного мозга, гиппокампе, стриатуме и мозжечке у животных дикого типа, гетерозиготных по zQ175 и гомозиготных по zQ175. Каждое значение выражено в виде среднего ± стандартное отклонение (SD)

	%SUV			**AUC**		
	Дикого типа (n=7)	**Гетероз. (n=7)**	**Гомоз. (n=6)**	**Дикого типа (n=7)**	**Гетероз. (n=7)**	**Гомоз. (n=6)**
Кора головного мозга	69,1±3,1	75,1±4,3	93,9±8,0	4965±484	5685±297	8233±883
Гиппокамп	72,0±3,6	80,3±5,5	104,6±7,9	4840±402	5824±364	8983±1078
Стриатум	68,8±2,7	79,7±5,8	104,4±9,1	4589±311	5833±431	9006±1205
Мозжечок	74,2±3,0	78,4±5,9	88,2±5,0	4934±325	5570±153	7118±541

Различные модификации, дополнения, замены и вариации иллюстративных примеров, приведенных в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Визуализирующий агент, представляющий собой соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где X выбран из NR_4, O и S;

Y выбран из CR_4 и N;

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

R_1 выбран из гетероарила, гетероциклоалкенила и гетероциклоалкила, каждый из которых является незамещенным или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из оксо, циано, галогена; C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного аминогруппой, C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкиламиногруппой, C_{1-6} алкила, замещенного ди(C_{1-6} алкил)аминогруппой; незамещенного C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкокси, замещенного C_{1-6} алкоксигруппой; амино, замещенного метилкарбонилом, C_{1-6} галогеналкила, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонила, C_{1-6} алкиламинокарбонила и аминокарбонила, или

R_1 представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из циано, гетероарила, галогена, фенокси, бензилокси, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного аминогруппой, C_{1-6} алкила, замещенного (C_{1-6} алкил)аминогруппой, C_{1-6} алкила, замещенного ди(C_{1-6} алкил)аминогруппой; C_{1-6} алкокси; амино, замещенного метилкарбонилом, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонила, C_{1-6} алкиламинокарбонила и аминокарбонила;

L_1 представляет собой -O-;

L_2 представляет собой $-(CR_7R_8)_m$;

L_3 представляет собой -CH=CH- или L_3 отсутствует;

R_2 представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиразин-2-ил, пиримидин-5-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-2-ил или 1H-пиразол-4-ил, каждый из которых является незамещенным или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из

галогена,

C_{1-6} галогеналкила,

гидроксила;

C_{1-6} алкокси;

C_{1-6} алкокси, замещенного C_{1-6} алкоксигруппой, амино-, (C_{1-6} алкил)амино-, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппой, гетероциклоалкилом, гетероарилом или галогеном;

C_{1-6} алкила и

C_{1-6} алкила, замещенного гидроксилом, C_{1-6} алкокси, амино-, (C_{1-6} алкил)амино- или ди(C_{1-6} алкил)аминогруппой;

R_4 выбран из водорода, галогена, циано и C_{1-6} алкила;

R_5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и галогена;

R_7 выбран из водорода, гидроксила, трифторметила и C_{1-6} алкила;

R_8 выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

n представляет собой 0 или 1 и

m представляет собой 0, 1 или 2;

при этом указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль помечены одним или более позитрон-излучающими радионуклидами; и

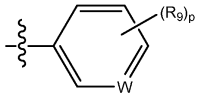
где гетероарил представляет собой 5-12-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

гетероциклоалкил представляет собой 3-10-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S; и

гетероциклоалкенил представляет собой 3-10-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

2. Визуализирующий агент по п.1, отличающийся тем, что R_1 выбран из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-3-ил-1-оксида, пиридин-4-ила, 1H-пиразол-4-ила, пиразин-2-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, 2,3-дигидропиридазин-3-он-6-ила, 1,2-дигидропиридин-2-он-5-ила, 1,2-дигидропиразин-2-он-5-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-7-ила, 1H-имидазол-1-ила, 1-бензофуран-2-ила, 1-бензофуран-5-ила, 2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ила, хинолон-2-ила и 5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиразин-7-ила, каждый из которых является незамещенным или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и амино.

3. Визуализирующий агент по п.1, отличающийся тем, что R_1 представляет собой



где W выбран из CH, N и N(O);

p выбран из 0, 1 и 2;

в каждом случае R_9 независимо выбран из циано, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного $-NR_{10}R_{11}$, C_{1-6} алкокси, $-C(O)NR_{10}R_{11}$ и $-NR_{10}R_{11}$;

R_{10} выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

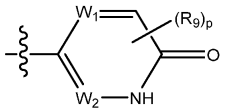
R_{11} выбран из водорода и C_{1-6} алкила; или где

W представляет собой N; или где

p представляет собой 0; или где

R_9 выбран из циано, галогена, метила и метокси.

4. Визуализирующий агент по п.1, отличающийся тем, что R_1 представляет собой



где W_1 и W_2 выбраны из CH и N при условии, что по меньшей мере один из W_1 и W_2 представляет собой CH;

p выбран из 0, 1 и 2 и

в каждом случае R_9 независимо выбран из C_{1-6} алкила или где

R_1 представляет собой незамещенный 1H-пиразол-4-ил или 1H-пиразол-4-ил, замещенный C_{1-6} алкилом.

5. Визуализирующий агент по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что X представляет собой O или X представляет собой NR_4 и R_4 представляет собой водород.

6. Визуализирующий агент по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что Y представляет собой N или Y представляет собой CR_4 и R_4 представляет собой водород.

7. Визуализирующий агент по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 представляют собой CH или Z_1 представляет собой N, а Z_2, Z_3 и Z_4 представляют собой CH.

8. Соединение, выбранное из

трет-бутил 4-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата;

4-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-метокси-N-[2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

N-[(4-метоксифенил)метил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(3-бромпиридин-4-ил)-6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазола;

5-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

6-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида;

5-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-карбоксамида;

4-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]бензамида;

5-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

N-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-{[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил}-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-2-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

5-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

1-метил-4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-1H-пиразол-3-карбонитрила;

4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридина;

4-{5-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она;

3-{6-[(E)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;

4-[5-(пиридин-3-илокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она;

диметил({3-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]пропил})амина;
5-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(4-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(3-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
2-(пиридин-3-ил)-5-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазола;
5-{5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-илметокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-ола;
1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-она;
6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-дигидроизохинолин-1-она;
2-(пиридин-3-ил)-N-[2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амина;
3-{6-[2-(4-метоксифенил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
3-{6-[(Z)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
3-метокси-6-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она;
2-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазола;
3-{6-[2-(пиридин-3-ил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
5-{[(5-метоксипиридин-2-ил)окси]метил}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
4-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;
4-{5-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;
3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-4-карбонитрила;
3-{5-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-4-карбонитрила;
3-{6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
4-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;
6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ола;
5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она;
1-метил-5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она;
5-[4-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
3-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
3-{6-[(6-метоксипиридин-3-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазола;
[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил]диметиламина;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиразин-2-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
4-[5-(1H-пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;
3-{[(2-{5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина;
2-(3-фторазетидин-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-{3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-ил}-1,3-бензоксазола;
2-{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-a]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил}-1,3-бензоксазола;
7-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина;
2-(1H-имидазол-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
4-(5-{[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;
2-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
N-(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил]ацетамида;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амина;
метил({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})амина;
4-(5-{[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;
диметил({2-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]этил})амина;
5-{[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

4-[5-({1-[2-(диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}метокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-амина;

3-{[(2-{2-бром-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина;

5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазола;

6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазола;

5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазола;

N-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-амина;

3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбонитрила;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-метокси-N-{[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиридин-2-амина;

4-(5-{5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-илметокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;

5-({5-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

2-бром-6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}бензонитрила;

4-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамоил}фенилацетата;

N-(2-фенил-1,3-бензоксазол-5-ил)бензамида;

4-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

2-метокси-N-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-метокси-N-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

3-метокси-N-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-1-ий-олата;

2-фенокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]ацетамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-2-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-2-карбоксамида;

6-фенокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамида;

3-(бензилокси)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

3-фенокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хинолин-2-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоксамида;

5-метил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-6-карбоксамида;

(2E)-3-(4-метоксифенил)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]проп-2-енамида;

5-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

3-циано-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-(метилсульфанил)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

бензил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;

5-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-ола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-5-ил)-1,3-бензоксазола;

2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-[(2R)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

2-[(2S)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;

5-[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(3-феноксифенил)-1,3-бензоксазола;

6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она;

5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-она;

5-фенил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазола;

5-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(пиридин-2-илметокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-5-карбоксамида;

2-фенил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-5-карбоксамида;

N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-4-(пиримидин-2-ил)бензамида;

1-метил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамида;
4-[(6-метилпиразин-2-ил)окси]-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
4-(феноксиметил)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
2-фенокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;
4-циано-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
6-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
2-метил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-4-карбоксамида;
3-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
4-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
4-гидрокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
3-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-оксазол-5-карбоксамида;
5-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;
6-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ола;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазола;
2-метокси-5-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразина;
3-{6-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
3-метокси-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридазина;
3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрила;
4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрила;
5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;
3-метокси-5-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;
4-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;
2-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразина;
[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил](метил)амина;
(5-метоксипиридин-2-ил)метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;
2-(5-метоксипиридин-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-(1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
2-(1-бензофуран-5-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}хинолина;
2-[3-(бензилокси)фенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[4-(пиримидин-2-ил)фенил]-1,3-бензоксазола;
2-[(E)-2-(4-метоксифенил)этенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиримидина;
6-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-амина;
5-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
6-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;
2-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)-2,3-дигидропиридазин-3-она;
2-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиразина;
5-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиразин-2-она;
6-(6-{[5-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;
5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-1-ий-1-олата;
3-{6-[(5-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-1-ий-1-олата;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-олата;
(5-гидроксипиридин-2-ил)метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;
5-метокси-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
5-метокси-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;
4-метокси-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
1-метил-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-оксо-1,6-дигид-

ропиридазин-3-карбоксамида;

[(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-ил)метил](метил)амина;

6-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она и

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамида,

или его фармацевтически приемлемая соль,

при этом указанное соединение помечено одним или более позитрон-излучающими радионуклидами.

9. Визуализирующий агент по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что указанные один или более позитрон-излучающие радионуклиды выбраны из ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O и ^{18}F.

10. Способ получения диагностических изображений у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества визуализирующего агента по любому из пп.1-9 и получение изображения по меньшей мере части тела указанного субъекта.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что получение изображения по меньшей мере части тела указанного субъекта включает получение изображения с обнаружением присутствия или отсутствия мономеров или агрегатов белка хантингтина (белка HTT) в головном мозге указанного субъекта и обнаружение наличия или отсутствия патологического процесса.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанные мономеры или агрегаты белка HTT присутствуют в базальных ганглиях указанного головного мозга указанного субъекта.

13. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанный патологический процесс представляет собой нейродегенеративное заболевание.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спинально-церебеллярных атаксий.

15. Способ по любому из пп.10-14, отличающийся тем, что активность указанного эффективного количества указанного визуализирующего агента составляет от 0,1 до 20 или 10 мКи.

16. Способ по любому из пп.10-15, отличающийся тем, что указанное получение изображения включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), ПЭТ, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), ПЭТ, совмещенную с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), или их комбинацию; или указанное получение изображения включает ПЭТ-визуализацию.

17. Соединение, выбранное из

трет-бутил 4-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата;

4-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

4-метокси-N-[2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;

N-[(4-метоксифенил)метил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(3-бромпиридин-4-ил)-6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазола;

5-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;

6-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида;

5-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-карбоксамида;

4-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]бензамида;

5-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

N-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-{[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил}-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

2-(пиридин-3-ил)-N-(пиримидин-2-ил)-1,3-бензоксазол-5-амина;

5-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(5-метоксипиримидин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

5-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;

1-метил-4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-1H-пиразол-3-карбонитрила;

4-[5-(пиримидин-5-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридина;

4-{5-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

4-{5-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;

5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она;

3-{6-[(E)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;

4-[5-(пиридин-3-илокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;

6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она;

диметил({3-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]пропил})амина;

5-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(4-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(3-метоксифенил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
2-(пиридин-3-ил)-5-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазола;
5-{5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-илметокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-ола;
1-(пиридин-2-ил)-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]этан-1-она;
6-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-дигидроизохинолин-1-она;
2-(пиридин-3-ил)-N-[2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-амина;
3-{6-[2-(4-метоксифенил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
3-{6-[(Z)-2-(4-метоксифенил)этенил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
5-метокси-2-[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
3-метокси-6-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она;
2-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)-1,3-бензоксазола;
3-{6-[2-(пиридин-3-ил)этинил]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
5-{[(5-метоксипиридин-2-ил)окси]метил}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
4-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;
4-{5-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;
3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-4-карбонитрила;
3-{5-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-4-карбонитрила;
3-{6-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
4-{5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}пиридин-3-карбонитрила;
6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ола;
5-{[5-(проп-2-ен-1-илокси)пиразин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она;
1-метил-5-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)-1,2-дигидропиразин-2-она;
5-[4-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
3-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
3-{6-[(6-метоксипиридин-3-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-4-ил)-1,3-бензоксазола;
[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил]диметиламина;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиразин-2-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[2-(пиридин-2-илокси)этокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
4-[5-(1H-пиразол-4-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбонитрила;
3-{[(2-{5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина;
2-(3-фторазетидин-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-{3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-ил}-1,3-бензоксазола;
2-{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-a]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-{5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил}-1,3-бензоксазола;
7-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина;
2-(1H-имидазол-1-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиразин-7-ил}-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
4-(5-{[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;
2-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
N-(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-ил]ацетамида;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-2-амина;
метил({[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенил]метил})амина;
4-(5-{[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]метокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;
диметил({2-[4-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)фенокси]этил})амина;
5-{[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
4-[5-({1-[2-(диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}метокси)-1-бензофуран-2-ил]пиридин-3-карбо-

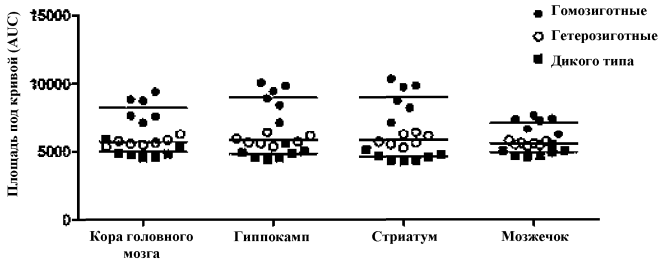
нитрила;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-амина;
3-{[(2-{2-бром-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил}-1-бензофуран-5-ил)окси]метил}пиридина;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазола;
6-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-1-метил-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазола;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензоксазола;
N-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-амина;
3-[5-(пиридин-3-илметокси)-1-бензофуран-2-ил]-5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбонитрила;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1,3-бензоксазола;
5-метокси-N-{[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиридин-2-амина;
4-(5-{5H,6H-имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-илметокси}-1-бензофуран-2-ил)пиридин-3-карбонитрила;
5-({5-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
2-бром-6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1-бензофуран-2-ил}бензонитрила;
4-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамоил}фенилацетата;
N-(2-фенил-1,3-бензоксазол-5-ил)бензамида;
4-метокси-N-[2-(3-метилфенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
2-метокси-N-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
4-метокси-N-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
3-метокси-N-[2-(4-метоксифенил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-1-ий-олата;
2-феноксиN-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]ацетамида;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-2-карбоксамида;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-2-карбоксамида;
6-феноксиN-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамида;
3-(бензилокси)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
3-феноксиN-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хинолин-2-карбоксамида;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоксамида;
5-метил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]хиноксалин-6-карбоксамида;
(2E)-3-(4-метоксифенил)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]проп-2-енамида;
5-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
3-циано-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
4-(метилсульфанил)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
бензил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;
5-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиразин-2-ола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-5-ил)-1,3-бензоксазола;
2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-[(2R)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-[(2S)-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(3-феноксифенил)-1,3-бензоксазола;
6-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридазин-4-ил)-1,3-бензоксазола;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-она;
5-фенил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-(пиримидин-4-ил)-1,3-бензоксазола;
5-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
5-(пиридин-2-илметокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1-бензофуран-5-карбоксамида;
2-фенил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-5-карбоксамида;
N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-4-(пиримидин-2-ил)бензамида;
1-метил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамида;

4-[(6-метилпиразин-2-ил)окси]-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
4-(феноксиметил)-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
2-феноксиN-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;
4-циано-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]бензамида;
6-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
2-метил-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-4-карбоксамида;
3-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
4-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
4-гидроксиN-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
3-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-1,2-оксазол-5-карбоксамида;
5-метокси-N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;
6-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]окси}метил)пиридин-3-ола;
5-[(5-метоксипиразин-2-ил)метокси]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазола;
2-метокси-5-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразина;
3-{6-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридина;
3-метокси-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридазина;
3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрила;
4-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}бензонитрила;
5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;
3-метокси-5-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;
4-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридина;
2-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиразина;
[(3-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}фенил)метил](метил)амина;
(5-метоксипиридин-2-ил)метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;
2-(5-метоксипиридин-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-(1-бензофуран-2-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазола;
2-(1-бензофуран-5-ил)-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
2-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}хинолина;
2-[3-(бензилокси)фенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-2-[4-(пиримидин-2-ил)фенил]-1,3-бензоксазола;
2-[(E)-2-(4-метоксифенил)этенил]-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазола;
5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиримидина;
6-({[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-3-амина;
5-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
6-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;
2-метил-6-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)-2,3-дигидропиридазин-3-она;
2-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиразина;
5-{6-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-1-метил-1,2-дигидропиразин-2-она;
6-(6-{[5-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]метокси}-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она;
5-метокси-2-({[2-(пиридин-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил]окси}метил)пиридин-1-ий-1-олата;
3-{6-[(5-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)метокси]-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-1-ий-1-олата;
5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-(метилкарбамоил)пиридин-1-ий-олата;
(5-гидроксипиридин-2-ил)метил N-[2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]карбамата;
5-метокси-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
5-метокси-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-3-карбоксамида;
4-метокси-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;
1-метил-N-[2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида;

[(5-{5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиридин-3-ил)метил](метил)амина;

6-{5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она и

N-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона (БХ).