

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036338

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.10.28

(21) Номер заявки

201892425

(22) Дата подачи заявки

2017.04.05

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 31/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ БЕЛКОВ

(31) 62/319,358; 62/461,301; 62/461,975

(32) 2016.04.07; 2017.02.21; 2017.02.22

(33) US

(43) 2019.04.30

(62) 201892261; 2017.04.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ
ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)

Терри В., Кан Цзяньсин, Лейстер
Лара Кэтрин, Лянь Ицянь, Ли Юэ,
Мелманн Джон Ф., Невинс Нейса,
Раманджуну Джоши М., Романо
Джозеф Дж., Ван Грен З., Е Госэнь,
Чжан Даохуа (US)

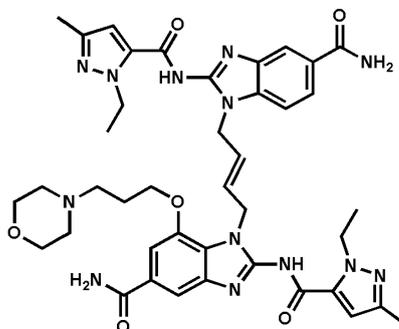
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(72) Изобретатель:

Чарнли Адам Кеннет, Дарси Майкл Г.,
Додсон Джейсон У., Дун Сяоян, Хьюз

(56) WO-A1-2015185565
WO-A2-2012083053
WO-A1-2011091446

(57) Изобретение относится к соединению, которое представляет собой (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, имеющему нижеприведённую структуру, или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, настоящее изобретение относится к содержащей заявленное соединение фармацевтической композиции и применению заявленного соединения для лечения заболевания, опосредованного STING.



B1

036338

036338

B1

Родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/319358, поданной 7 апреля 2016 г., предварительной заявки США № 62/461301, поданной 21 февраля 2017 г., и предварительной заявки США № 62/461975, поданной 22 февраля 2017 г., содержание которых включено здесь посредством ссылки в их полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

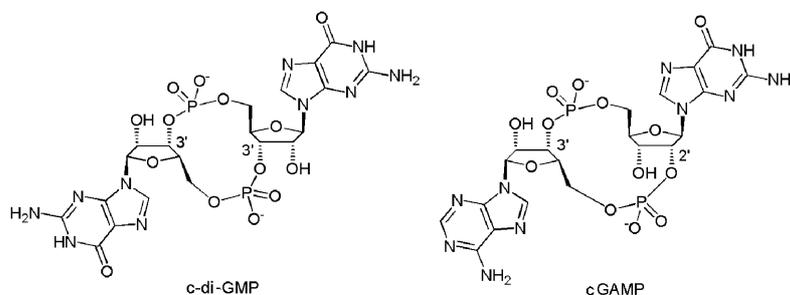
Настоящее изобретение относится к гетероциклическим амидам, которые пригодны в качестве модуляторов трансмембранного белка 173 (TMEM173), который также известен как STING (стимулятор генов интерферона) и способам их получения и применения.

Уровень техники

Позвоночные постоянно находятся под угрозой проникновения в их организм микроорганизмов, и у них развились механизмы иммунной защиты для элиминации инфекционных патогенов. У млекопитающих эта иммунная система состоит из двух звеньев: врожденного иммунитета и адаптивного иммунитета. Врожденная иммунная система является первой линией защиты, которая инициируется паттерн-распознающими рецепторами (PRR), которые обнаруживают лиганды из патогенов, а также ассоциированные с повреждением молекулярные структуры (Takeuchi O. et al., Cell, 2010: 140, 805-820). Идентифицировано все возрастающее число этих рецепторов, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы лектинов С-типа, рецепторы, подобные продукту гена-I (RIG-I), индуцируемому ретиноевой кислотой, и NOD-подобные рецепторы (NLR), а также двухцепочечные ДНК-сенсоры. Активация PRR приводит к повышающей регуляции генов, участвующих в воспалительной реакции, включая гены интерферонов типа I, провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые подавляют репликацию патогенов и способствуют адаптивному иммунитету.

Белок-адаптер STING (стимулятор генов интерферона), также известный как TMEM 173, MPYS, MITA и ERIS, был идентифицирован в качестве центральной сигнальной молекулы в обеспечении ответа врожденной иммунной системы на цитозольные нуклеиновые кислоты (Ishikawa H. and Barber G.N., Nature, 2008: 455, 674-678; WO 2013/1666000). Активация STING приводит к повышающей регуляции путей IRF3 и NFκB, что, в свою очередь, приводит к индукции интерферона-β и других цитокинов. STING имеет ключевое значение для обеспечения ответов на цитозольную ДНК патогена или хозяина, и необычные нуклеиновые кислоты, называемые циклическими динуклеотидами (CDN).

Вначале CDN были идентифицированы в качестве бактериальных вторичных мессенджеров, ответственных за регуляцию многочисленных ответов в прокариотической клетке. Бактериальные CDN, такие как c-di-GMP, представляют собой симметричные молекулы, характеризующиеся двумя 3'-5'-фосфодиэфирными связями.



Прямая активация STING бактериальными CDN недавно была подтверждена с помощью рентгеновской кристаллографии (Burdette D. L. и Vance R. E., Nature Immunology, 2013: 14, 19-26). Таким образом, бактериальные CDN и их аналоги привлекли к себе интерес в качестве потенциальных вакцинных адьювантов (Libanova R. et al., Microbial Biotechnology 2012: 5, 168-176; WO 2007/054279; WO 2005/087238).

Позднее ответная реакция на цитозольную ДНК была тщательно исследована, и было показано, что она включает генерацию, при участии фермента, называемого синтетазой циклического GMP-AMP (cGAS, ранее известную как C6orf150 или MB21D1), новой сигнальной молекулы CDN млекопитающего, идентифицированной как cGAMP, которая затем активирует STING. В отличие от бактериальных CDN, cGAMP является несимметричной молекулой, характеризующейся смешанными 2',5'- и 3',5'-фосфодиэфирными связями (Gao P. et al., Cell, 2013: 153, 1094-1107). Взаимодействие cGAMP (II) со STING также было показано рентгеновской кристаллографией (Cai X. et al., Molecular Cell, 2014: 54, 289-296).

Интерферон был впервые описан в качестве соединения, которое может защищать клетки от вирусной инфекции (Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference, Proc. R. Soc. Lon., S. Biol. Sci., 1957: 147, 258-267). У человека интерфероны типа I представляют собой семейство родственных белков, кодируемых генами в хромосоме 9, и которые кодируют по меньшей мере 13 изоформ интерферона альфа (IFNα) и одну изоформу интерферона бета (IFNβ). Рекомбинантный IFNα был первым официально разрешенным биологическим терапевтическим средством и обеспечивал важную терапию при вирусных инфекциях и

раке. Как и прямая противовирусная активность на клетках, известно, что интерфероны являются эффективными модуляторами иммунного ответа, воздействуя на клетки иммунной системы.

Введение низкомолекулярного соединения, которое может модулировать врожденный иммунный ответ, включая активацию или ингибирование продукции интерферона типа I и других цитокинов, может стать важной стратегией лечения или профилактики заболеваний человека, включая вирусные инфекции и аутоиммунные заболевания. Данный тип иммуномодулирующей стратегии имеет потенциал для идентификации соединений, которые могут быть полезны не только для врожденного иммунитета при инфекционных заболеваниях, но также и при раке (Zitvogel L., et al., *Nature Immunology*, 2015, 15 (7), p405-414), аллергических заболеваниях (Moisan J. et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995), нейродегенеративных заболеваниях, таких как боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз (Lemos H. et al., *J. Immunol.*, 2014: 192 (12), 5571-8; Cirulli E. et al., *Science*, 2015: 347 (6229), 1436-41, Freischmidt A., et al., *Nat. Neurosci.*, 18 (5), 631-6), других воспалительных состояниях, таких как синдром раздраженного кишечника (Rakoff-Nahoum S., *Cell.*, 2004, 23, 118 (2): 229-41) и в качестве вакцинных адъювантов (Persing et al. *Trends Microbiol.* 2002: 10 (10 Suppl), S32-7 и Dubensky et al., *Therapeutic Advances in Vaccines*, опубликованные в интернете 5 сентября 2013 г.).

STING имеет важное значение для защиты хозяина от микробов, включая защиту от ДНК- и РНК-содержащих вирусов и бактерий (см. Barber et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 2015: 15(2): 87-103, Ma и Damania, *Cell Host & Microbe*, 2016: 19(2) 150-158). У вирусов, относящихся к семействам Herpesviridae, Flaviviridae, Coronaviridae, Papillomaviridae, Adenoviridae, Hepadnaviridae, Ortho- и Paramyxoviridae и Rhabdoviridae, развились механизмы ингибирования STING-опосредованной продукции интерферона типа I и уклонения от иммунного надзора хозяина (Holm et al., *Nat. Comm.* 2016: 7: 10680; Ma et al., *PNAS* 2015: 112 (31) E4306-E4315, Wu et al., *Cell Host Microbe* 2015: 18 (3) 333-44, Liu et al., *J. Virol.* 2016: 90 (20) 9406-19, Chen et al., *Protein Cell*, 2014: 5 (5) 369-81, Lau et al., *Science*, 2013: 350 (6260) 568-71; Ding et al., *J. Hepatol.*, 2013: 59 (1) 52-8; Nitta et al., *Hepatology*, 2013, 57 (1), 46-58, Sun et al., *PloS One*, 2012: 7 (2) e30802, Aguirre et al., *PloS Pathog*, 2012: 8 (10) e1002934; Ishikawa et al., *Nature*, 2009: 461 (7265) 788-92). Таким образом, активация STING небольшой молекулой может быть полезной для лечения этих инфекционных заболеваний.

Напротив, повышенная и пролонгированная продукция IFN типа I связана с различными хроническими инфекциями, включая инфекции, вызванные микобактериями (Collins et al., *Cell Host Microbe*, 2015: 17 (6) 820-8); Wassermann et al., *Cell Host Microbe*, 2015: 17 (6) 799-810; Watson et al., *Cell Host Microbe*, 2015: 17 (6) 811-9), франциселлами (Storek et al., *J. Immunol.*, 2015: 194 (7) 3236-45; Jin et al., *J. Immunol.*, 2011: 187 (5) 2595-601), хламидиями (Prantner et al., *J. Immunol.*, 2010: 184 (5) 2551-60; плазмодиями (Sharma et al., *Immunity*, 2011: 35 (2) 194-207 и ВИЧ (Herzner et al., *Nat. Immunol.*, 2015, 16 (10), 1025-33, Gao et al., *Science*, 2013: 341 (6148) 903-6. Аналогичным образом, избыточная продукция интерферона типа I встречается у пациентов со сложными формами аутоиммунного заболевания.

Результаты генетических исследований у людей, и эксперименты на животных моделях подтверждают гипотезу о том, что ингибирование STING приводит к снижению продукции интерферона типа I, что, в свою очередь, контролирует аутоиммунные заболевания (Crow Y.J. et al., *Nat. Genet.*, 2006; 38 (8) 38917-920, Stetson D.B. et al., *Cell*, 2008; 134, 587-598). Следовательно, ингибиторы STING обеспечивают лечение пациентов с хронической продукцией интерферона типа I и провоспалительных цитокинов, связанной с инфекциями или сложными аутоиммунными заболеваниями.

Аллергические заболевания ассоциированы с нарушенным Th2 иммунным ответом на аллергены. Ответные Th2 реакции связаны с повышенными уровнями IgE, которые через его воздействие на тучные клетки повышают гиперчувствительность к аллергенам, что приводит к развитию симптомов, наблюдаемых, например, при аллергическом рините и астме. У здоровых людей иммунный ответ на аллергены является более сбалансированным со смешанным Th2/Th1 ответом и ответом регуляторных T-клеток. Показано, что индукция интерферонов типа I приводит к снижению продукции цитокинов Th2-типа в локальной среде и способствует индукции Th1/Treg ответов. В этом контексте индукция интерферонов типа I, например, активация STING, может принести пользу при лечении аллергических заболеваний, таких как астма и аллергический ринит (Huber J.P. et al., *J. Immunol.*, 2010: 185, 813-817).

Было показано, что соединения, которые связываются со STING и функционируют в качестве агониста, индуцируют интерфероны типа I и другие цитокины при инкубации с человеческими РВМС. Соединения, которые индуцируют человеческие интерфероны, могут быть полезными в лечении различных расстройств, например, в лечении аллергических заболеваний и других воспалительных состояний, например, аллергического ринита и астмы, лечении инфекционных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, предраковых заболеваний и рака, и также могут быть полезны в качестве иммугенной композиции или вакцинных адъювантов. Соединения, которые связываются со STING, могут функционировать в качестве антагонистов и могут быть полезны в лечении, например, аутоиммунных заболеваний. Предусматривается, что нацеливание на STING активирующими или ингибирующими агентами может быть перспективным подходом для лечения заболеваний и состояний, при которых эффективна модуляция пути IFN типа I, включая воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак, предраковые заболевания, и в качестве иммуногенной композиции или вакцинных адъювантов.

При раке кожи и различных вирусных инфекциях кожи создается особая иммунная среда, и активация местного иммунного ответа на очаги поражения может быть актуальным терапевтическим подходом. Агонисты STING могут использоваться для лечения вирусных бородавок, поверхностных злокачественных заболеваний кожи и предраковых актинических кератозов. Посредством двойного механизма действия активация STING (например, с помощью доставки пластырем с микроиглами или препарата для местного применения), может использоваться для контроля HPV непосредственно через продукцию интерферона типа I с его противовирусной активностью и косвенно путем усиления адаптивного иммунного ответа ниже активации врожденной иммунной системы. Агонист STING может активировать врожденный иммунный ответ в очаге поражения и регулировать Т-клеточный ответ против HPV.

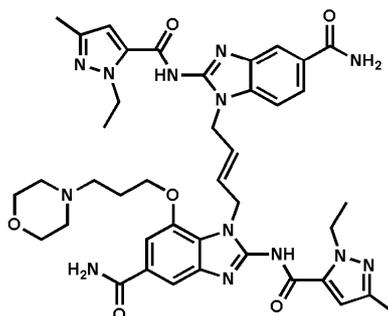
Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что спонтанная активация пути STING в резидентных в опухолях дендритных клетках приводит к продукции IFN типа I и адаптивным иммунным ответам против опухолей. Кроме того, активация этого пути в антигенпрезентирующих клетках (APCs) в микросреде опухоли приводит к последующему праймированию Т-клеток на связанные с опухолью антигены (Corrales and Gajewski, Clin. Cancer Res., 21 (21); 4774-9, 2015).

В международных патентных заявках WO 02014/093936, WO 02014/189805, WO 2013/185052, US 2014/0341976, WO 2015/077354, PCT/EP2015/062281 и GB 1501462.4 раскрыты некоторые циклические динуклеотиды и их применение в индукции иммунного ответа посредством активации STING.

Соединения по настоящему изобретению модулируют активность STING и, соответственно, могут оказывать полезное терапевтическое действие в лечении заболеваний, расстройств и/или состояний, при которых модуляция STING (стимулятора генов интерферона) является полезной, например, для лечения воспаления, аллергических и аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний, рака, предраковых заболеваний, и в качестве вакцинных адъювантов.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединению, которое представляет (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемой соли.

Следует понимать, что ссылки здесь на соединение по изобретению и его фармацевтически приемлемую соль включают соединение по изобретению в виде свободного основания или в виде их солей, например, в виде его фармацевтически приемлемой соли. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к соединению по изобретению в виде свободного основания. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к соединению по изобретению и его фармацевтически приемлемой соли.

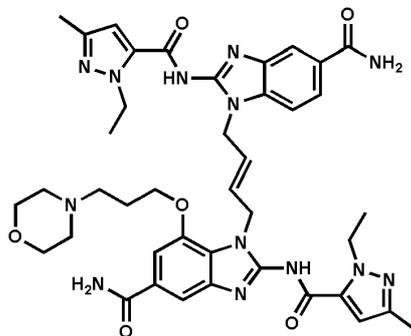
Соединение по изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль, являются модуляторами STING. Следовательно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, для применения в терапии. Данное изобретение, в частности, относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического соединения в лечении заболевания или расстройства, опосредованного STING, в частности, для применения в лечении заболевания, опосредованного агонистическим или антагонистическим действием для STING. Изобретение также относится к соединению формулы (IN), (IP) или (I) или его соли, в частности, фармацевтически приемлемой соли, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING.

Изобретение также относится к способу лечения заболевания, опосредованного STING, включающему введению терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли человеку, нуждающемуся в этом. Такие заболевания или расстройства, опосредованные STING, включают рак и ВИЧ-инфекцию.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, опосредованного STING, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Подробное описание изобретения

Согласно одному аспекту настоящего изобретения данное изобретение относится к соединению, которое представляет (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретения соединение представляет фармацевтически приемлемую соль (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

В ещё одном варианте осуществления изобретения соединение представляет (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Согласно ещё одному аспекту настоящего изобретения данное изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, опосредованного STING, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно ещё одному аспекту настоящего изобретения данное изобретение относится к способу лечения заболевания, опосредованного STING, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли человеку, нуждающемуся в этом.

В одном варианте осуществления изобретения заболевание представляет рак.

В ещё одном варианте осуществления изобретения заболевание представляет ВИЧ-инфекцию.

Согласно ещё одному аспекту настоящего изобретения данное изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания, опосредованного STING.

Согласно ещё одному аспекту настоящего изобретения данное изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного STING.

В одном варианте осуществления изобретения заболевание представляет ВИЧ-инфекцию.

В ещё одном варианте осуществления изобретения заболевание представляет рак.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Следует понимать, что ссылки здесь на соединение по изобретению и его фармацевтически приемлемую соль включают соединение по изобретению в виде свободного основания или в виде их солей, например, в виде его фармацевтически приемлемой соли. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретения относится к соединению по изобретению в виде свободного основания. В еще одном варианте осуществления изобретения относится к соединению по изобретению и его фармацевтически приемлемой соли.

Следовательно, в настоящее изобретение включено соединение по изобретению, как здесь определено, в любой солевой или несольевой форме и любой его физической форме и смеси различных форм. Несмотря на то что оно включено в настоящее изобретение, следует понимать, что соединение по изобретению, как здесь определено, в любой солевой или несольевой форме и в любой физической форме может иметь различные уровни активности, различную биодоступность и различные манипуляционные свойства для целей формуляции.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения по изобретению может включать кислотнo-аддитивные соли или основнo-аддитивные соли. Обзоры подходящих фармацевтически приемлемых солей см. в публикации Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19, (1977) и монографии P. H. Stahl и C. G. Wermuth, Eds., Handbook of Pharmaceutical Salts: Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and

Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA (2002).

Соли соединения по изобретению, содержащие основную аминогруппу или другую основную функциональную группу, может быть получены любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как обработка свободного основания подходящей неорганической или органической кислотой. Примеры таких фармацевтически приемлемых солей включают ацетат, адипат, аскорбат, аспаргат, бензолсульфонат, бензоат, камфорат, камфорсульфонат (камсилат), капрат (деканоат), капроат (гексаноат), каприлат (октаноат), карбонат, бикарбонат, циннамат, цитрат, цикламат, додецилсульфат (эстолат), этан-1,2-дисульфат (эдисилат), этансульфонат (эсилат), формиат, фумарат (гемифумарат и т.д.), галактарат (мукал), гентизат (2,5-дигидроксibenзоат), глюкогептонат (глюцептат), глюконат, глюкоуронат, глутамат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гиппурат, гидробромид, гидрохлорид (дигидрохлорид и т.д.), гидроиодид, изобутират, лактат, лактобионат, лаурат, малеат, малат, малонат, манделат, метансульфонат (мезилат), нафталин-1,5-дисульфат (нападизилат), нафталинсульфонат (напзилат), никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат (дифосфат и т.д.), пропионат, пироглутамат, салицитат, себрат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундециленат, 1-гидрокси-2-нафтоат, 2,2-дихлорацетат, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), 2-оксоглутарат, 4-ацетамидобензоат и 4-аминосалицилат.

Изобретение включает в свой объем все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей (например, гидробромид, дигидробромид, фумарат, гемифумарат и т.д.) соединения по изобретению.

Как правило, фармацевтически приемлемую соль можно легко получить, используя подходящую кислоту или основание, что больше подходит. Полученную соль можно подвергнуть кристаллизации или осаждению из раствора, или получить растиранием, и можно выделить фильтрованием или выпариванием растворителя.

Поскольку соединения по настоящему изобретению предназначены для применения в фармацевтических композициях, то легко понять, что каждое из них предпочтительно должно быть получено в практически чистой форме, например, по меньшей мере с 60% чистотой, более подходяще по меньшей мере 75% чистотой и предпочтительно по меньшей мере 85%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% чистотой (% по массе в расчете на общую массу). Нечистые препараты соединений можно использовать для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

Как здесь используется, термины "рак", "новообразование" и "опухоль" используются взаимозаменяемо и в единственной или множественной форме относятся к клеткам, которые подверглись злокачественной трансформации, что делает их патологическими для организма хозяина. Первичные раковые клетки можно легко отличить от нераковых клеток с помощью хорошо известных методов, особенно гистологического исследования. Определение раковой клетки, как здесь используется, включает не только первичную раковую клетку, но и любую клетку, происходящую от предшественника раковой клетки. Определение включает метастазирующие раковые клетки и культуры *in vitro* и клеточные линии, полученные из раковых клеток. В отношении типа рака, который обычно проявляется в виде солидной опухоли, то "клинически обнаруживаемая" опухоль представляет опухоль, которая обнаруживается на основе опухолевой массы; например, с помощью таких процедур, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновское обследование, ультразвук или пальпация при физическом обследовании, и/или которые могут быть обнаружены за счет экспрессии одного или более опухольспецифических антигенов в образце, отобранном у пациента. Опухоли могут представлять гемопатические (или гематологические или связанные с кровью) опухоли, например, злокачественные опухоли, происходящие из клеток крови или иммунных клеток, которые можно отнести к категории "жидких опухолей". Конкретные примеры клинических состояний, основанных на гематологических опухолях, включают лейкозы, такие как хронический миелоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз; злокачественные опухоли из плазматических клеток, такие как множественная миелома, MGUS и макроглобулинемия Вальденстрема; лимфомы, такие как неходжкинская лимфома, ходжкинская лимфома, и тому подобное.

Рак может представлять любой тип рака, при котором имеет место аномальное количество бластных клеток или нежелательная клеточная пролиферация, или диагностируется как гематологический рак, включая как лимфоидные, так и миелоидные злокачественные опухоли. Миелоидные новообразования включают, не ограничиваясь этим, острый миелоидный (или миелоцитарный, или миелогенный, или миелобластный) лейкоз (недифференцированный или дифференцированный), острый промиелоидный (или промиелоцитарный или промиелогенный или промиелобластный) лейкоз, острый миеломоноцитарный (или миеломонобластный) лейкоз, острый моноцитарный (или монобластный) лейкоз, эритролейкемии и мегакариоцитарный (или мегакарибластный) лейкоз. В совокупности эти лейкозы могут относиться к острому миелоидному (или миелоцитарному или миелогенному) лейкозу (AML). Миелоидные новообразования также включают миелопролиферативные расстройства (MPD), которые включают, не ограничиваясь этим, хронический миелогенный (или миелоидный) лейкоз (CMML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), эссенциальную тромбоцитемию (или тромбоцитоз) и истинную полицитемию (PCV). Миелоидные новообразования также включают миелодисплазию (или миелодиспластический

синдром или MDS), которые могут упоминаться как рефрактерная анемия (RA), рефрактерная анемия с избытком бластов (RAEB) и рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией (RAEBT); а также миелофиброз (MFS) с или без аногенной миелоидной метаплазии.

Гемопоэтические злокачественные опухоли также включают лимфоидные новообразования, которые могут поражать лимфатические узлы, селезенку, костный мозг, периферическую кровь и/или экстранодальные области. Лимфоидные новообразования включают В-клеточные новообразования, которые включают, не ограничиваясь этим, В-клеточные неходжкинские лимфомы (В-NHL). В-NHL могут быть индолентными (или низкой степени злокачественности), промежуточной степени злокачественности (или агрессивными) или высокой степени злокачественности (очень агрессивными).

Индолентные В-клеточные лимфомы включают фолликулярную лимфому (FL); малую лимфоцитарную лимфому (SLL); лимфому маргинальной зоны (MZL), включая нодальную MZL, экстранодальную MZL, селезеночную MZL и селезеночную MZL с ворсинчатыми лимфоцитами; лимфоплазматическую лимфому (LPL); и лимфомы с лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми (MALT или экстранодальную лимфому маргинальной зоны). В-NHL промежуточной степени злокачественности включают мангийноклеточную лимфому (MCL) с или без лейкоза, диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную крупноклеточную лимфому (стадии 3 или 3В) и первичную медиастинальную лимфому (PML). В-NHL высокой степени злокачественности включают лимфому Беркитта (BL), Беркитта подобную лимфому, мелкоклеточную лимфому с пересеченными ядрами (SNCCCL) и лимфобластную лимфому. Другие В-NHL включают иммунобластную лимфому (или иммуноцитому), первичную эффузионную лимфому, ВИЧ-ассоциированные (или связанные со СПИДом) лимфомы и посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD) или лимфому. В-клеточные новообразования также включают, не ограничиваясь этим, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), пролимфоцитарный лейкоз (PLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), волосатоклеточный лейкоз (HCL), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), острый лимфоидный (или лимфоцитарный или лимфобластный) лейкоз и болезнь Кастельмана. NHL может также включать Т-клеточные неходжкинские лимфомы (Т-NHL), которые включают, не ограничиваясь этим, Т-клеточную неходжкинскую неспецифицированную лимфому (NOS), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), ангиоиммунобластное лимфоидное расстройство (AILD), НК/Т-клеточная лимфома назального типа, гамма/дельта лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, грибковые микозы и синдром Сезари.

Гемопоэтические злокачественные злокачественные также включают лимфому (или болезнь) Ходжкина, в том числе классическую лимфому Ходжкина, склерозирующую нодулярную лимфому Ходжкина, смешанно-клеточную лимфому Ходжкина, лимфоцитарную лимфому (LP) Ходжкина, нодулярную лимфому Ходжкина и лимфому Ходжкина с истощением лимфоцитов. Гемопоэтические злокачественные заболевания также включают заболевания или опухоли, связанные с аномальной пролиферацией плазматических клеток, такие как множественная миелома (MM), включая тлеющую MM, моноклональную гаммапатию неопределенного (или неизвестного или неясного) характера (MGUS), плазмоцитому (костную, экстрамедулярную), лимфоплазматическую лимфому (LPL), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмоклеточный лейкоз и первичный амилоидоз (AL). Гемопоэтические злокачественные опухоли могут также включать другие опухоли, содержащие дополнительные гемопоэтические клетки, в том числе, полиморфно-ядерные лейкоциты (или нейтрофилы), базофилы, эозинофилы, дендритные клетки, тромбоциты, эритроциты и естественные киллерные клетки. Ткани, которые включают гемопоэтические клетки, упомянутые здесь как "ткани гематопоэтических клеток", включают костный мозг; периферическую кровь; тимус; и периферические лимфоидные ткани, такие как селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные ткани, связанные с слизистой оболочкой (такие как связанные с кишечником лимфоидные ткани), миндалины, пейеровы бляшки и лимфоидные ткани, связанные с другим слизистыми, например, бронхиальными выстилками.

Примеры раковых заболеваний и состояний, при которых соединения по настоящему изобретению могут оказывать потенциально благоприятные противоопухолевые эффекты, включают, не ограничиваясь этим, раковые заболевания легких, кости, поджелудочной железы, кожи, головы, шеи, матки, яичников, желудка, толстого кишечника, молочной железы, пищевода, тонкого кишечника, органов пищеварительного тракта, эндокринной системы, щитовидной железы, парашитовидной железы, надпочечников, уретры, предстательной железы, полового члена, яичка, мочеточников, мочевого пузыря, почек или печени; рак прямой кишки; рак анальной области; карциному фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы, почечной лоханки, почечноклеточный рак; саркому мягких тканей; миксому; рабдомиому; фиброму; липому; тератому; холангиокарциному; гепатобластому; ангиосаркому; гемангиому; гепатому; фибросаркому; хондросаркому; миелому; хронический или острый лейкоз; лимфоцитарные лимфомы; первичную лимфому ЦНС; новообразования ЦНС; опухоли спинного мозга; плоскоклеточные карциномы; синовиальную саркому; злокачественные плевральные мезотелиомы; гликому ствола мозга; аденому гипофиза; аденому бронха; хондроматозную гамартому; мезотелиому; болезнь Ходжкина или комбинацию одного или нескольких из вышеперечисленных видов рака.

Терапевтически "эффективное количество" означает такое количество соединения, которое при

введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для эффективного лечения или профилактики, как здесь определено. Таким образом, например, терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли представляет количество агента по изобретению, которое при введении человеку, нуждающемуся в этом, является достаточным для модуляции активности STING, так что заболевание, которое опосредовано этой активностью, подавляется, облегчается или предотвращается. Количество конкретного соединения, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение (например, эффективность (IC_{50}), эффективность (EC_{50}) и биологический период полураспада конкретного соединения), болезненное состояние и его тяжесть, идентичность (например, возраст, размер и масса тела) пациента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено специалистом в данной области. Аналогично, продолжительность лечения и период введения (период между дозами и время введения доз, например, до/с/после еды) соединения будет варьироваться в зависимости от идентичности млекопитающего, нуждающегося в лечении (например, масса тела), конкретного соединения и его свойств (например, фармакокинетических свойств), заболевания или расстройства и его тяжести, а также конкретной композиции и способа, которые могут быть использованы, но тем не менее могут быть определены специалистом в данной области.

"Лечить" или "лечение" подразумевает, по меньшей мере, ослабления заболевания или расстройства у пациента. Способы лечения для ослабления заболевания или расстройства включают применение соединений по настоящему изобретению любым общепринятым способом, например, для замедления, терапии или лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING, как описано выше. В одном варианте осуществления "лечить", "лечение" или "проводить лечение" применительно к раку относится к ослаблению рака, устранению или уменьшению одного или более симптомов рака, замедлению или устранению прогрессирования рака и задержке рецидива состояния у пациента или субъекта, ранее перенесшего рак или с диагнозом рак.

Соединения по изобретению можно вводить любым подходящим способом введения, включая как системное введение, так и местное введение. Системное введение включает пероральное введение, парентеральное введение, трансдермальное введение, ректальное введение и введение путем ингаляции. Парентеральное введение относится к путям введения, отличным от энтерального, трансдермального или путем ингаляции, и обычно проводится путем инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию. Ингаляция относится к введению в легкие пациента, будь то ингаляция через рот или через носовые ходы. Местное введение включает нанесение на кожу.

В дополнение к вышеописанным способам введения, пригодным для лечения онкологических заболеваний, фармацевтические композиции могут быть адаптированы для введения путем интратуморальной или перитуморальной инъекции. Предполагается, что интратуморальная или перитуморальная инъекция соединения по настоящему изобретению непосредственно в одну солидную опухоль или рядом с ней может вызвать иммунный ответ, который может атаковать и уничтожить опухолевые клетки по всему телу, существенно уменьшая и в некоторых случаях элиминируя опухоль из организма большого субъекта. Активация иммунной системы таким образом, чтобы элиминировать опухоли в отдаленном месте, широко известна в качестве абскопального эффекта и была продемонстрирована на животных с многочисленными терапевтическими модальностями (van der Jeught et al., *Oncotarget*, 2015, 6 (3), 1359-1381). Еще одним преимуществом локального или интратуморального или перитуморального введения является способность достичь эквивалентной эффективности в значительно более низких дозах, что сводит к минимуму или устраняет проявление неблагоприятных событий, которые могут наблюдаться в гораздо более высоких системных дозах (Marabelle, A., et al., *Clinical Cancer Research*, 2014, 20 (7), p1747-1756).

Соединения по изобретению можно вводить один раз или в соответствии с режимом дозирования, при котором количество доз вводят с различными интервалами времени в течение определенного периода времени. Например, дозы могут вводиться один, два, три или четыре раза в день. Дозы могут вводиться до тех пор, пока не будет достигаться желаемый терапевтический эффект или в течение неопределенного срока для поддержания желаемого терапевтического эффекта. Подходящие схемы дозирования для соединения по изобретению зависят от фармакокинетических свойств конкретного соединения, таких как всасывание, распределение и период полувыведения, которые могут быть определены специалистом в данной области. Кроме того, подходящие режимы дозирования, включая продолжительность таких режимов, вводят, поскольку соединения по изобретению зависят от заболевания или расстройства, которое подвергается лечению, тяжести заболевания или расстройства, которое подвергается лечению, возраста и физического состояния пациента, подвергаемого лечению, истории болезни пациента, подлежащего лечению, характера сопутствующей терапии, желаемого терапевтического эффекта и подобных факторов, которые находятся в пределах знаний и опыта квалифицированного специалиста в данной области. Также специалистам в данной области техники будет понятно, что для подходящих режимов дозирования может потребоваться корректировка с учетом реакции отдельного пациента на режим дозирования или с течением времени, когда каждый отдельный пациент нуждается в изменении схемы лечения. Общая суточная

доза составляет от 1 до 2000 мг, предпочтительно, общая суточная доза составляет от 1 до 250 мг.

Для применения в терапии соединения по изобретению обычно, но не обязательно, должны быть сформулированы в фармацевтической композиции для введения пациенту. Следовательно, изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены и упакованы в объемной форме, где эффективное количество соединения по изобретению можно извлечь и затем ввести пациенту, например, в виде порошков, сиропов и растворов для инъекций. Альтернативно, фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены и упакованы в разовую лекарственную форму. Для перорального применения, например, можно вводить одну или более таблеток или капсул. Доза фармацевтической композиции содержит, по меньшей мере, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению (т.е. соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли). При формуляции в разовой лекарственной форме фармацевтические композиции могут содержать от 1 до 1000 мг соединения по настоящему изобретению.

Как здесь предусмотрено, разовые лекарственные формы (фармацевтические композиции), содержащие от 1 до 1000 мг соединения по изобретению, можно вводить один, два, три или четыре раза в день, предпочтительно один, два или три раза в день, и более предпочтительно один или два раза в день, для лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING.

Фармацевтические композиции по изобретению обычно содержат одно соединение по изобретению. Однако в некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат более одного соединения по изобретению. Кроме того, фармацевтические композиции по изобретению могут необязательно дополнительно содержать один или более дополнительных терапевтических агентов (например, фармацевтически активных соединений).

Как здесь используется, термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, используемым в придании формы или консистенции фармацевтической композиции. Каждый эксципиент должен быть совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании таким образом, чтобы избежать взаимодействий, которые могли бы существенно снизить эффективность соединения по изобретению при введении пациенту и взаимодействий, которые приводят к фармацевтическим композициям, которые не являются фармацевтически приемлемыми. Кроме того, каждый эксципиент должен, конечно, иметь достаточно высокую чистоту, чтобы он был фармацевтически приемлемым.

Соединения по изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент или эксципиенты обычно формулируют в дозированной форме, адаптированную для введения пациенту желаемым путем введения. Обычные лекарственные формы включают формы, которые адаптированы для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, капсулы, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше и крахмалы; (2) парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для восстановления; (3) трансдермального введения, такие как трансдермальные пластыри; (4) ректального введения, такие как суппозитории; (5) ингаляционного введения, такие как аэрозоли и растворы; и (6) местного введения, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пены и гели.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты будут варьироваться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны для определенной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за счет их способности облегчать получение однородных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны, основываясь на их способности облегчать получение стабильных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны на основе их способности облегчать перенос или транспорт соединения или соединений по изобретению после введения пациенту из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны с учетом их способности улучшать комплаентность пациента.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие типы эксципиентов: разбавители, наполнители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие вещества, гранулирующие агенты, агенты для нанесения покрытия, смачивающие агенты, растворители, соразтворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, ароматизатор агенты, красящие агенты, противослеживающие агенты, увлажнители, хелатирующие агенты, пластификаторы, агенты, повышающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты. Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более чем одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, сколько эксципиента присутствует в составе и какие другие ингредиенты присутствуют в составе.

Специалисты обладают знаниями и навыками в данной области техники, чтобы позволить им вы-

брать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующих количествах для применения в изобретении. Кроме того, имеется ряд источников, которые доступны специалисту в данной области, в которых описываются фармацевтически приемлемые эксципиенты, и они могут быть полезны при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по изобретению получают с использованием методов и способов, известных специалистам в данной области. Некоторые из методов, обычно используемых в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одном аспекте изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального введения, такой как таблетка или капсула, содержащей эффективное количество соединения по изобретению и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители и наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двухосновный фосфат кальция. Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать связующее вещество. Подходящие связующие вещества включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), желатин, арабийскую камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу). Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать дезинтегратор. Подходящие дезинтеграторы включают кросповидон, натрий крахмала гликолят, кроскармеллозу, альгиновую кислоту и натрий карбоксиметилцеллюлозу. Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать смазывающее вещество. Подходящие смазывающие вещества включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк. Например, таблетки можно приготовить обычными способами и формулировать следующим образом: соединение, 5 мг; микрокристаллическая целлюлоза, 100 мг; лактоза, 100 мг; натрий крахмала гликолят, 30 мг; стеарат магния, 2 мг; общая масса: 237 мг. Капсулы могут быть получены обычными способами и формулированы следующим образом: соединение, 15 мг; высушенный крахмал, 178 мг; стеарат магния, 2 мг; общая масса: 195 мг.

Некоторые соединения по изобретению могут быть эффективными иммуномодуляторами и, соответственно, следует проявлять осторожность при их обращении.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют изобретение. Эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, а в большей степени для того, чтобы предоставить указания специалисту по приготвлению и применению соединений, композиций и способов по настоящему изобретению. Несмотря на то что описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалист в данной области понимает, что могут быть сделаны различные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема изобретения.

Следует понимать, что некоторые соединения по изобретению могут быть эффективными иммуномодуляторами и, следовательно, следует проявлять осторожность при их обращении.

Реакции, описанные здесь, применимы для получения соединений по изобретению, имеющих несколько различных заместителей (например, R¹, R² и т.д.), как здесь определено. Специалисту в данной области техники будет понятно, что, если определенный заместитель несовместим с синтетическими способами, описанными здесь, заместитель может быть защищен подходящей защитной группой, которая устойчива к условиям реакции. Специалистам в данной области хорошо известны подходящие защитные группы и способы защиты и снятия защиты с различных заместителей с использованием таких подходящих защитных групп, примеры которых можно найти в монографии T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006). Если не указано иное, то все исходные вещества были получены от коммерческих поставщиков и использованы без дальнейшей очистки.

Некоторые промежуточные соединения, описанные здесь, образуют еще один аспект изобретения.

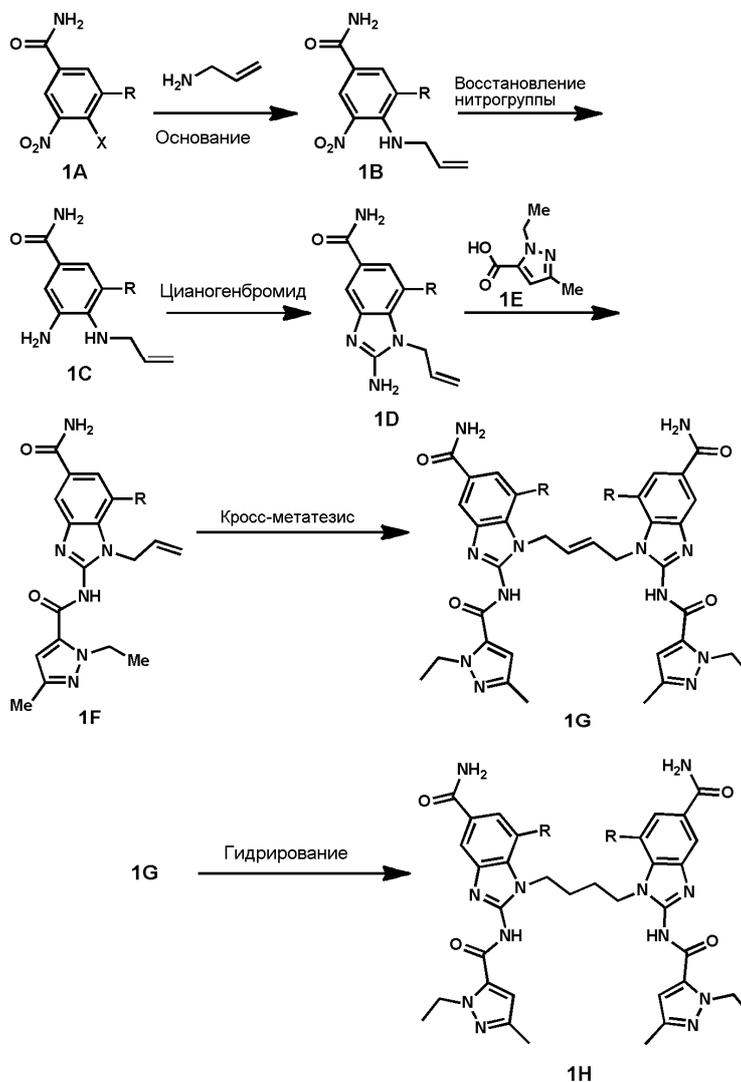
Общие синтетические способы.

Соединения по настоящему изобретению можно получить с использованием синтетических процедур, показанных ниже на схемах реакций, которые можно легко адаптировать для получения других соединений по изобретению, опираясь на знания специалистов в области органической химии. Синтезы, представленные на этих схемах, применимы для получения соединений по изобретению, имеющих многочисленные различные R-групп с использованием подходящих предшественников, которые при необходимости соответствующим образом защищаются, для обеспечения совместимости с реакциями, описанными здесь. Последующее снятие защиты, когда это необходимо, дает соединения со свойствами, раскрытыми здесь. Несмотря на то что схемы показаны с соединениями только формулы (I-N), (I-P) или (I), они иллюстрируют способы, которые могут быть использованы для получения соединений по изобретению. Промежуточные соединения (соединения, используемые при получении соединений по изобретению).

бретению) также могут находиться в виде солей.

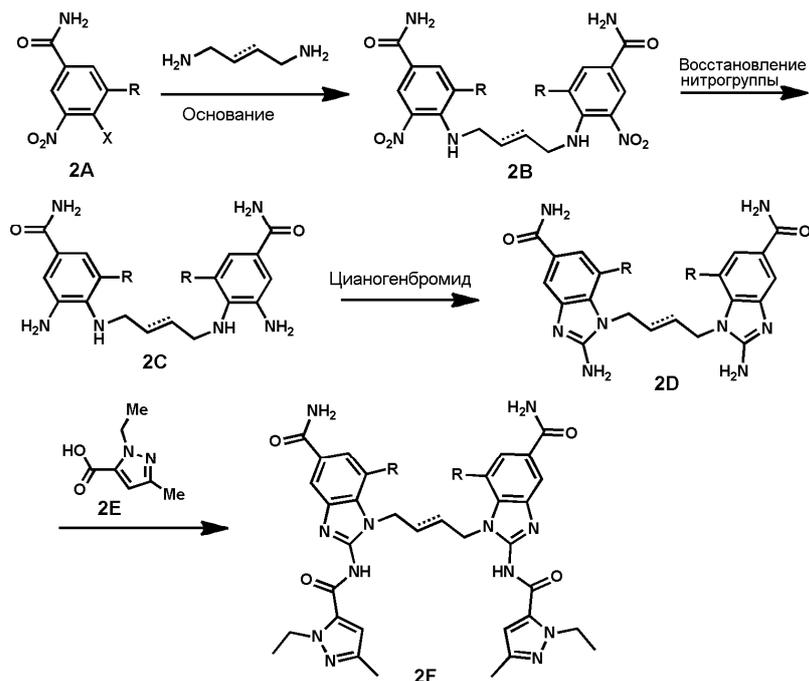
Способ 1: соответствующий нитрогалогенбензамид (1A) можно обработать амином (аллиламином, используемым в качестве примера) в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением анилина (1B). Последующее восстановление нитрогруппы в соответствующих условиях дает дианилин (1C). Взаимодействие с цианогенбромидом обеспечивает аминобензимидазол (1D). Пептидное сочетание аминобензимидазола и пиразолкарбоновой кислоты (1E) образует мономер амидобензимидазола (1F). Реакция кросс-метатезиса между двумя молекулами (1F) дает ненасыщенный димер (1G), который можно гидрировать с получением насыщенного димера 1H.

Способ 1:



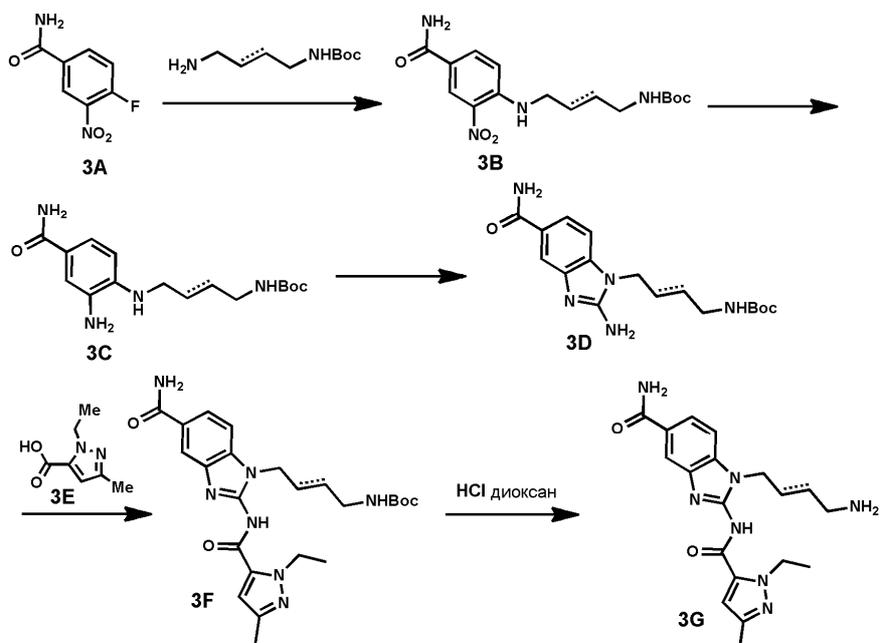
Способ 2: две молекулы соответствующего нитрогалогенбензида (2A) можно обработать диамином в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением бис-сочетанного анилина (2B). Последующее бис-восстановление нитрогрупп в соответствующих условиях может обеспечить дианилин (2C). Взаимодействие с цианогенбромидом дает димер аминобензимидазола (2D). Пептидное сочетание бис-амина (2D) и двух молекул пиразолкарбоновой кислоты (2E) дает димер амидобензимидазола (2F).

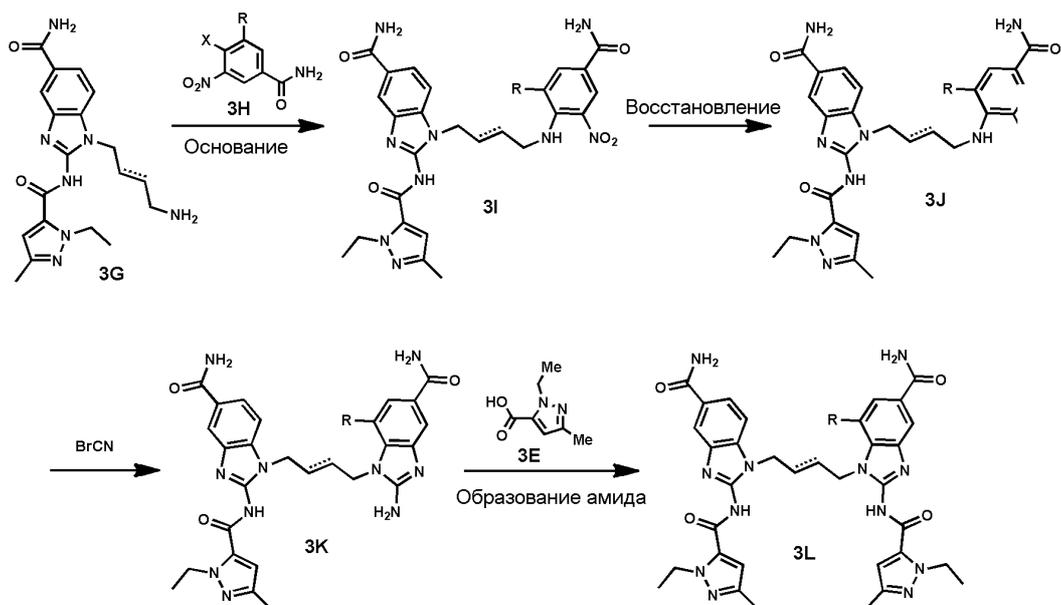
Способ 2:



Способ 3: фторнитробензамид (3A) обрабатывают монозащищенным диамином в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением анилина (3B). Последующее восстановление нитрогруппы в соответствующих условиях может обеспечить дианилин (3C). Взаимодействие с цианогенбромидом дает аминокбензимидазол (3D). Пептидное сочетание амина (3D) и пирозолкарбоновой кислоты (3E) дает амидобензимидазол (3F), с которого в соответствующих условиях может быть снята защита удалением аминокзащитной группы с получением амина (3G). Амин (3G) можно сочетать с подходящим галогеннитробензамидом (3H) с получением соединения (3I); восстановление нитрогруппы может дать дианилин (3J). Обработка соединения (3J) цианогенбромидом приводит к образованию аминокбензимидазола (3K), который можно обработать пирозолкарбоновой кислотой (3E) в условиях амидного сочетания с получением несимметричного димера (3L).

Способ 3:

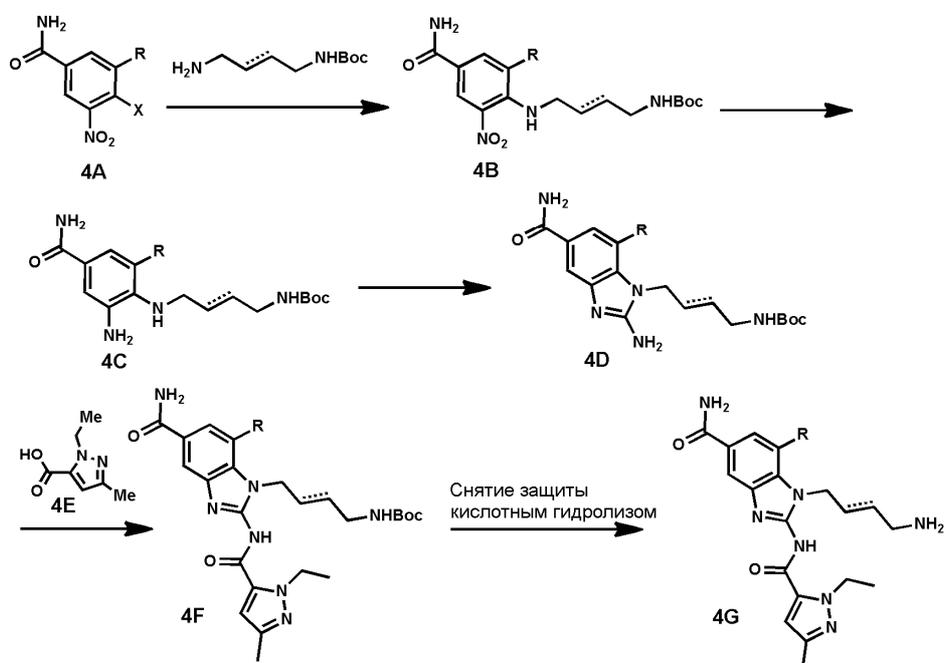


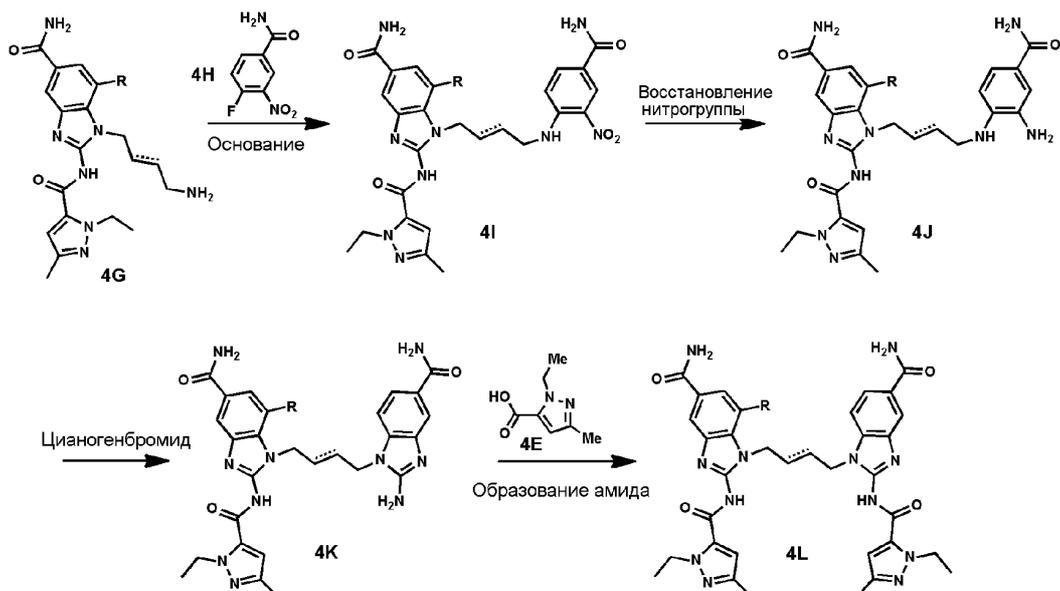


Способ 4: соответствующий нитрогалогенбензамид (4A) обрабатывают монозащищенным диамином в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением аллиланилина (4B). Последующее восстановление нитрогруппы в соответствующих условиях обеспечивает дианилин (4C).

Взаимодействие с цианогенбромидом дает аминокбензимидазол (4D). Пептидное сочетание амина (4D) и пиразолкарбоновой кислоты (4E) дает амидобензимидазол (4F), с которого в соответствующих условиях может быть снята защита удалением аминокзащитной группы с получением амина (4G). Амин (4G) можно сочетать с фторнитробензамидом (4H) с получением соединения (4I), и затем восстановление нитрогруппы дает дианилин (4J). Обработка (4J) цианогенбромидом дает аминокбензимидазол (4K), который можно обработать пиразолкарбоновой кислотой (4E) в условиях амидного сочетания с получением несимметричного димера (4L).

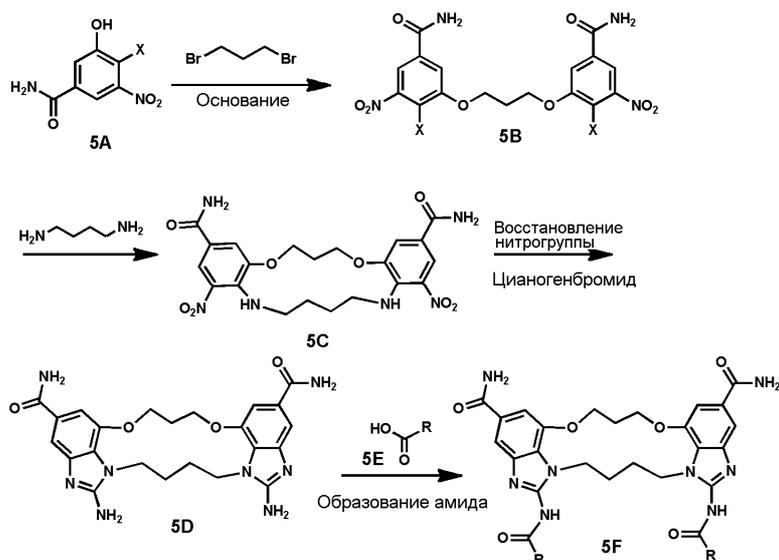
Способ 4:





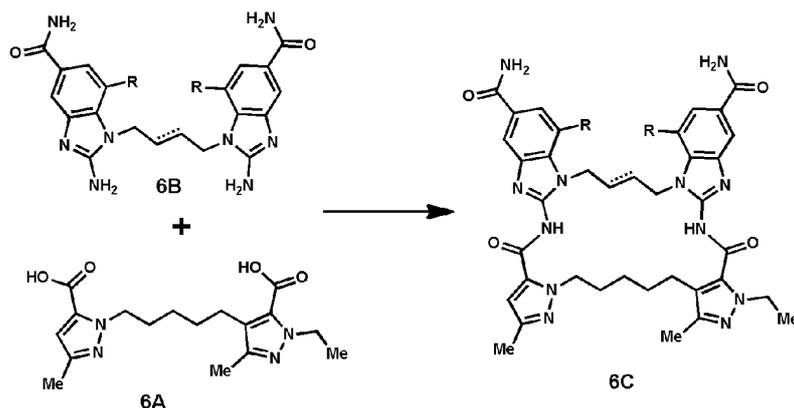
Способ 5: две молекулы соответствующего фенола (5A) подвергают взаимодействию с бис-электрофилом, таким как дибромпропан, с получением димера, связанного с эфиром (5B). Затем димер (5B) подвергают взаимодействию с соответствующим диамином с получением макроцикла (5C). Восстановление нитрогруппы с последующей обработкой цианогенбромидом дает бис-аминобензимидазол (5D). Амидное сочетание с подходящей кислотой (5E) дает макроциклический бис-амидобензимидазол (5F).

Способ 5:



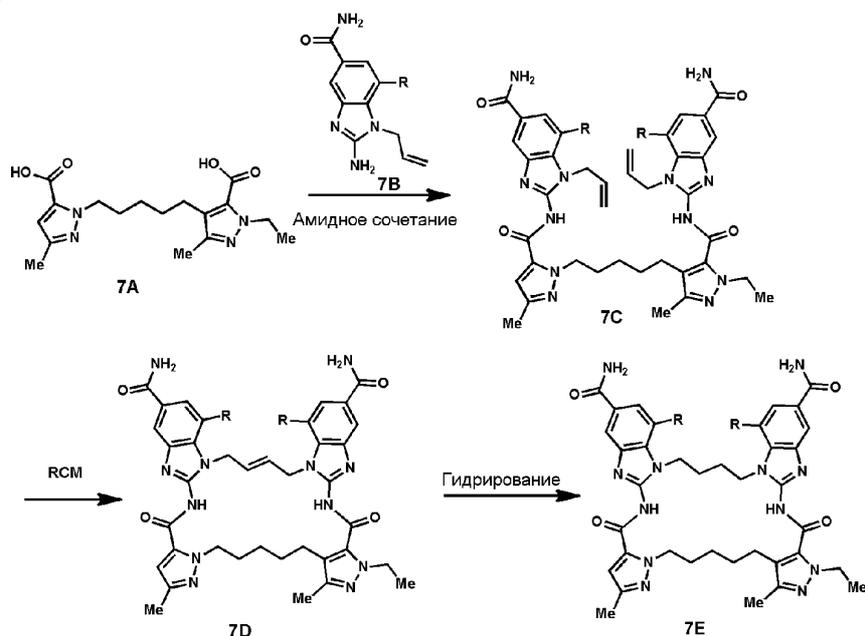
Способ 6: бис-пиразолкарбоновую кислоту 6A (способ 8) подвергают взаимодействию с димером аминокбензимидазола (6B) в условиях амидного сочетания с получением макроциклического амидобензимидазола (6C), где каждый R может быть одинаковым или различным.

Способ 6:



Способ 7: бис-пиразолкарбоновую кислоту 7A (способ 8) подвергают взаимодействию с двумя молекулами аминобензимидазола (7B) в условиях амидного сочетания с получением пиразолсвязанного димера (7C). Реакция метатезиса с замыканием кольца позволяет получить ненасыщенный макроцикл (7D), который можно гидрировать с получением насыщенного макроциклического амидобензимидазола (7E).

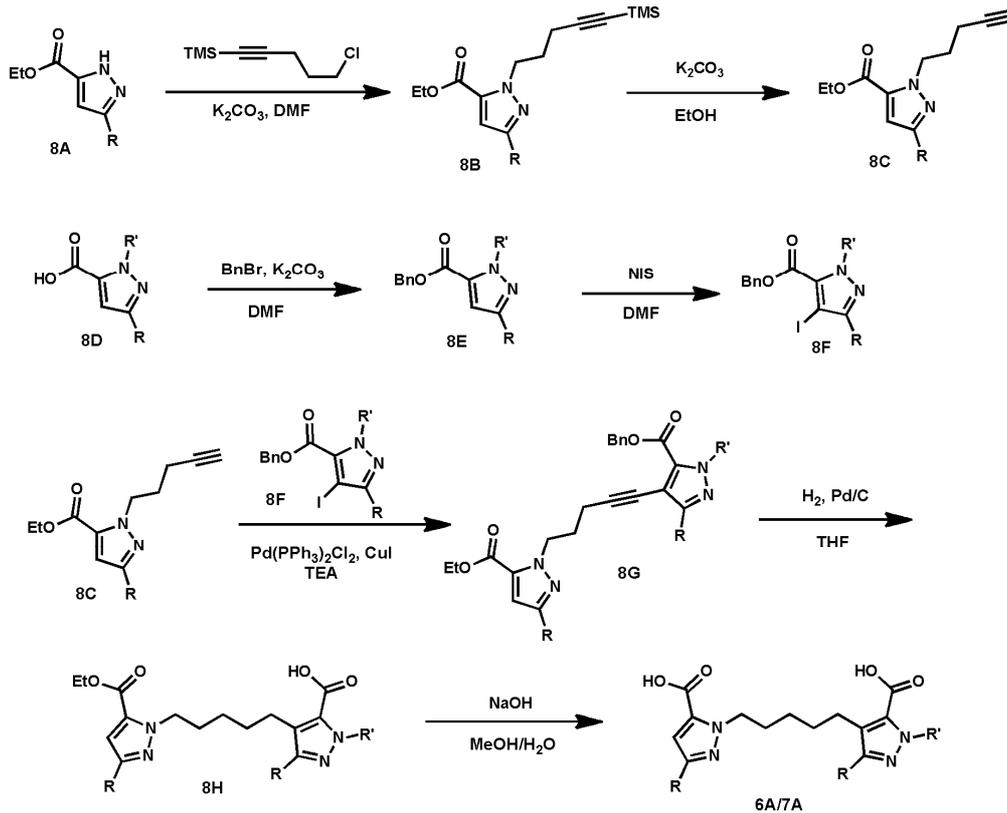
Способ 7:



Способ 8: замещенный (пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразолкарбоксилат (8C) можно получить N-алкилированием замещенного 1H-пиразолкарбоксилата (8A) с использованием (5-хлорпент-1-ин-1-ил)триметилсилана с последующим десилилированием. 4-Иод-1H-пиразолкарбоксилат (8F) может быть получен этерификацией соответствующей 1H-пиразолкарбоновой кислоты (8D) с последующим иодированием с использованием 1-иодпирролидин-2,5-диона.

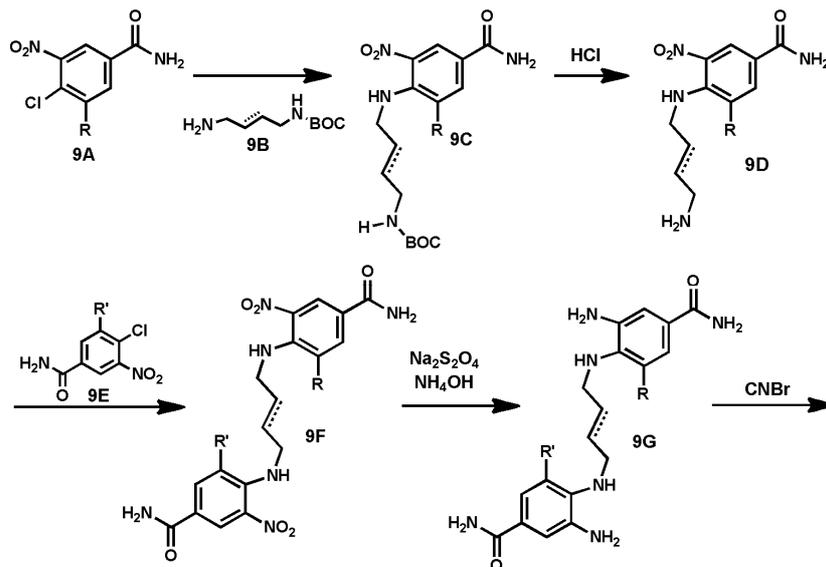
Катализируемое палладием сочетание замещенного (пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-карбоксилата (8C) с 4-иод-1H-пиразолкарбоксилатом (8F) дает алкинилсвязанный бис-пиразол (8G). Гидрирование алкинилсвязанного бис-пиразола с последующим гидролизом обеспечивает бис-пиразолкарбоновую кислоту, используемую в способах 6 и 7 (6A/7A) выше.

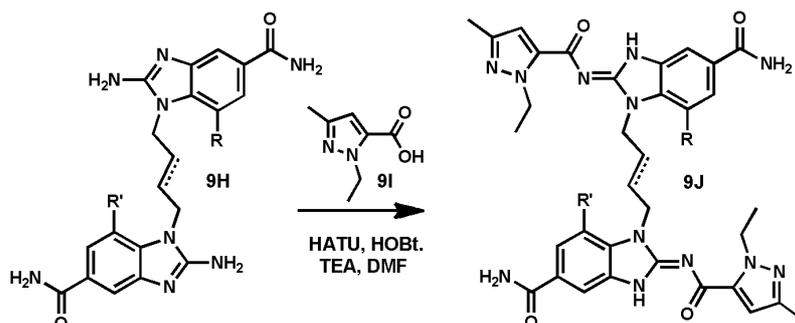
Способ 8:



Способ 9: соответствующий нитрогалогенбензамид (9A) можно обработать монозащищенным диамином (таким как 9B) в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением сочетанного анилина (9C). Последующее снятие защиты с первичного амина обеспечивает амин 9D. Второй нитро-галогенбензамид (9E) можно подвергнуть взаимодействию с амином 9D в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением бис-нитродимерного бензамида (9F). Двойное восстановление нитрогрупп в соответствующих условиях может обеспечить дианилин (9G). Взаимодействие с цианогенбромидом дает димер аминокбензимидазола (9H). Пептидное сочетание бис-амина 9H и двух молекул пиразолкарбоновой кислоты (9I) образует димер амидобензимидазола (9J).

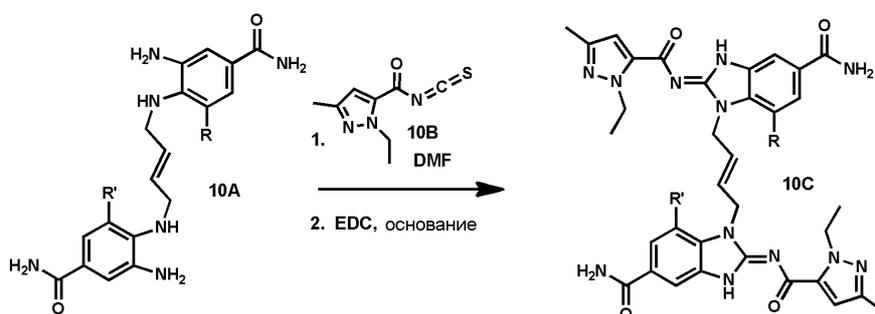
Способ 9:





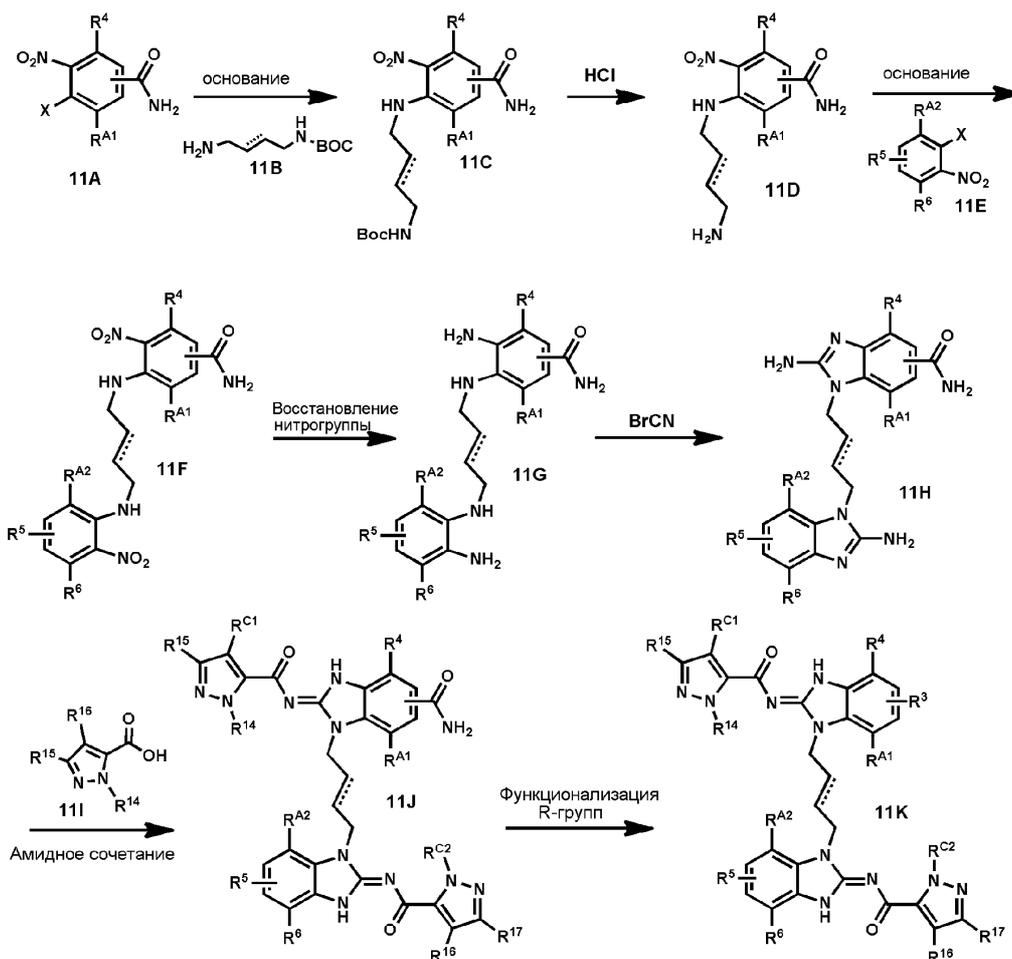
Способ 10: тетраанилин (10А, полученный способом 9 или другим общим способом) можно обработать изотиоцианатом (10В) до полного завершения реакции. После завершения стадии 1 добавляют EDC (или другой подходящий реагент для сочетания) и триэтиламин (или другое подходящее основание) и реакционную смесь перемешивают до завершения с получением димера амидобензимидазола (10С).

Способ 10:



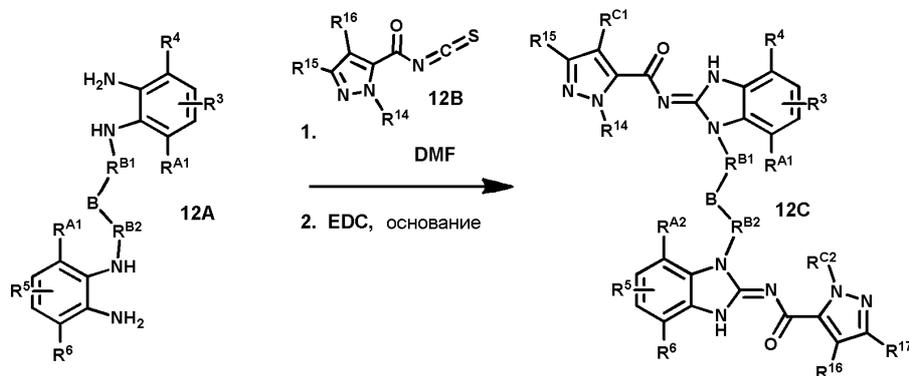
Способ 11: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенный галогеннитробензамид (11А) подвергают взаимодействию с монозамещенным диамином, таким как соединение 11В, с получением нитроанилина 11С. Снятие защиты удалением аминозащитной группы дает амин 11D, который можно подвергнуть взаимодействию с галогеннитрофенильным производным HE с получением бис-нитро-11F. Восстановление обеих нитрогрупп будет давать бис-анилин 11G, который обрабатывают цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола 11Н. Амидное сочетание с пирозолкарбоновой кислотой, такой как 11I, дает замещенный димер амидобензимидазола 11J. Когда соответствующие функциональные группы присутствуют в 11J, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность получить дополнительные соединения, такие как 11К.

Способ 11:



Способ 12: в способе 12 $R^{C2}=R^{14}$, $R^{17}=R^{15}$ и $R^{16}=R^{C1}$, все остальные переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Тетраанилин (12А, полученный способом 11, 16 или другим общим способом) можно обработать изотиоцианатом, таким как 12В, до полного завершения реакции. После завершения стадии 1 добавляют EDC (или другой подходящий реагент для сочетания) и триэтиламин (или другое подходящее основание), и реакционную смесь перемешивают до завершения реакция с получением димера амидобензимидазола (12С).

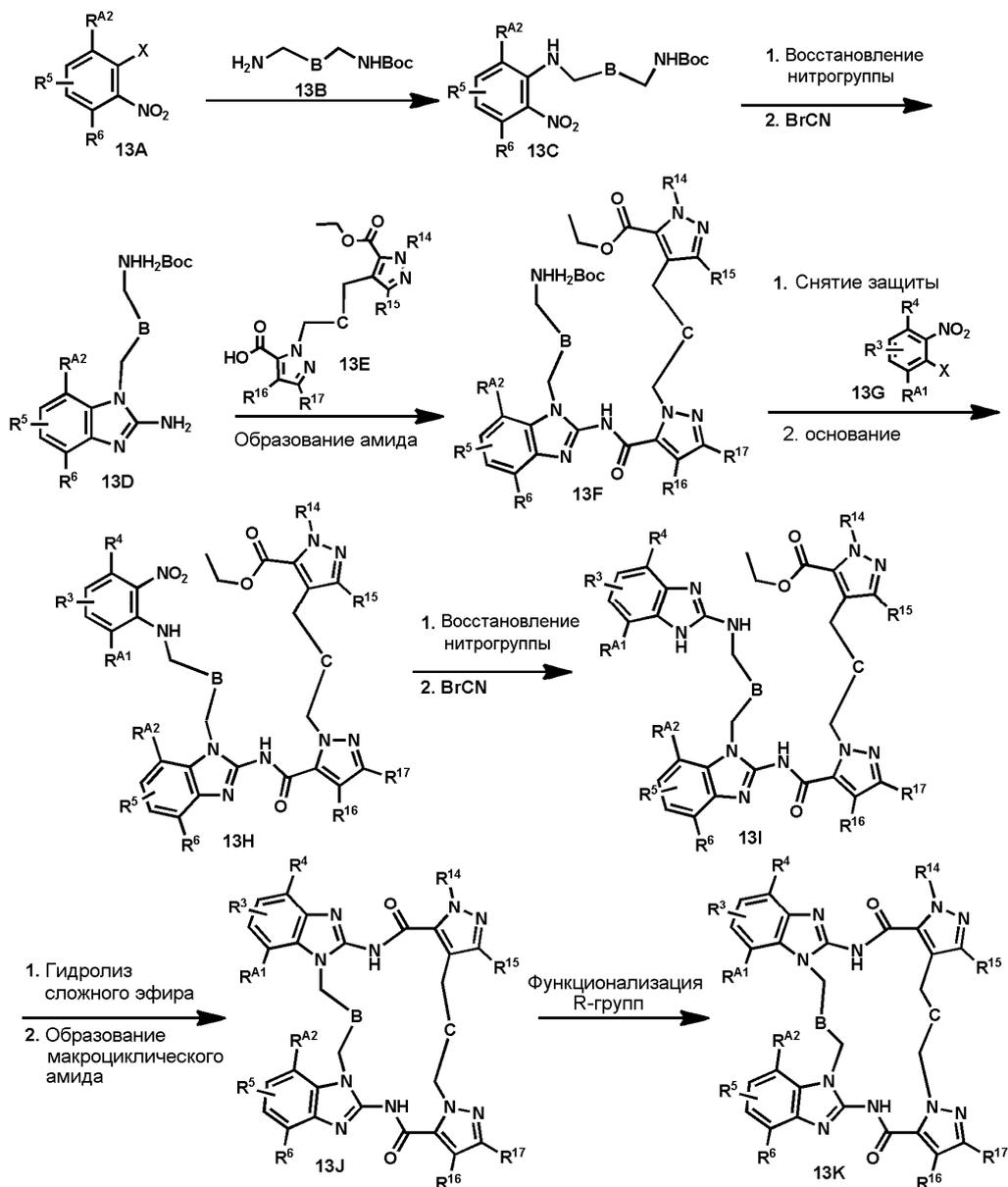
Способ 12:



Способ 13: в способе 13 все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). С использованием данного способа можно получить макроциклические соединения с замещениями. Замещенное галогенилнитрофенильное производное (13А) обрабатывают подходящим диаминном (13В), содержащим линкерную группу (В) между двумя аминогруппами, с получением амина 13С. Восстановление нитрогруппы с последующей обработкой цианогенбромидом может дать аминобензимидазол 13D. Амидное сочетание соединения 13D и моно-бис-пиразолкарбоновой кислоты (такой как 13Е), содержащей линкерную группу (С) между двумя пиразолами, позволит получить амидобензимидазол (13F). Снятие защиты с аминогруппы дает возможность присоединения ко второму замещенно-

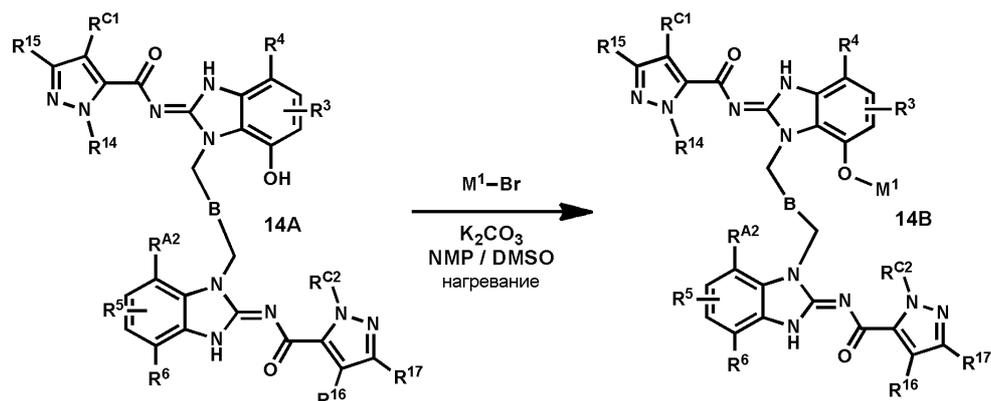
му галогеннитрофенилу (13G) с получением нитроэфира 13H. Восстановление нитрогруппы соединения 13H с последующей обработкой цианогенбромидом дает аминокбензимидазол 13I. Затем гидролиз сложного пиразолового эфира обеспечивает образование макроциклического амида для получения макроциклического амидобензимидазола 13J. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 13J, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность получения дополнительных соединений, таких как 13K.

Способ 13:

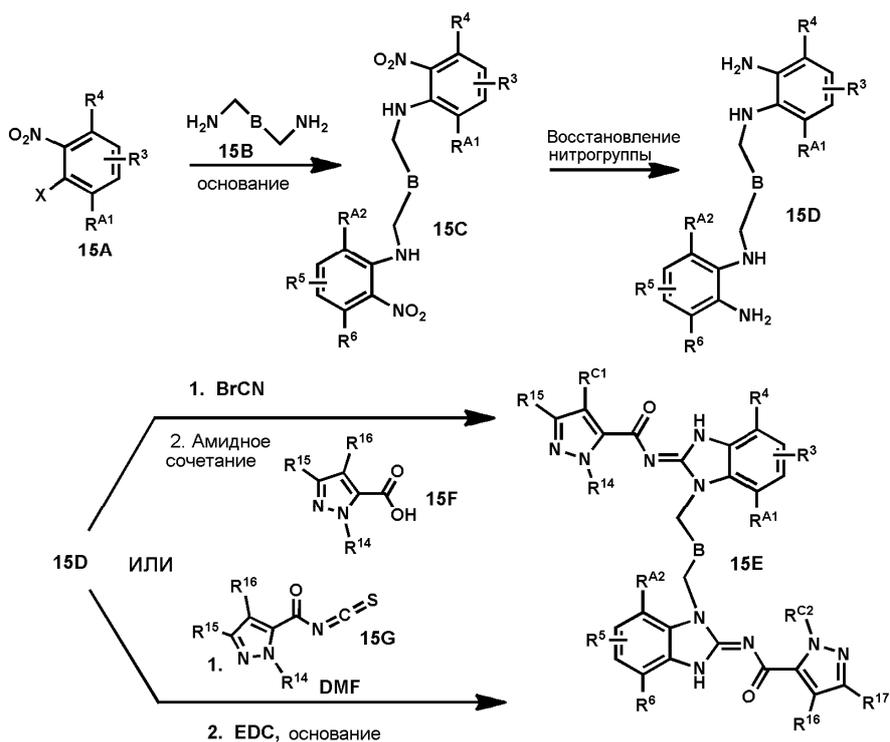


Способ 14: $-O-M^1$ определяется как необязательно замещенный (C_1 - C_6 -алкил)окси, как определено для R^{A1} , когда q равно 0 в формуле (I) формулы (I-N) или формуле (I-P). Все остальные переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Димерный амидобензимидазол, содержащий фенол, такой как соединение 14A, полученный одним из общих способов синтеза, описанных здесь, может быть алкилирован в феноле с использованием подходящего алкилирующего агента, такого как алкилбромид и основание, такое как карбонат калия. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 14B, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.

Способ 14:



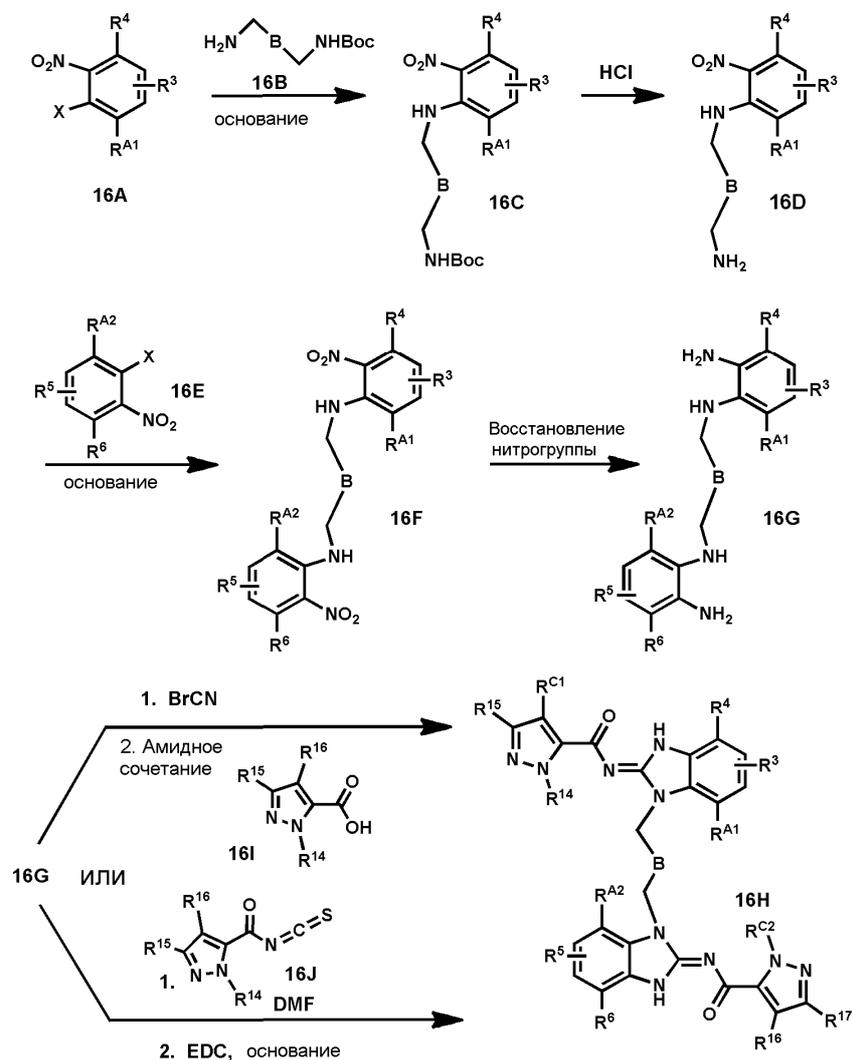
Способ 15: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенное галогеннитрофенильное производное (15A) подвергают взаимодействию с диамином, содержащим линкерную группу (B), такую как 15B, с получением бис-нитродимера 15C. Восстановление обеих нитрогрупп будет давать тетраанилин 15D, который можно превратить в димер амидобензимидазола (15E), одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 15F; или 2) обработкой изотиоцианатом (15G) до полного завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакционную смесь перемешивают до завершения реакции. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 15E, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.



Способ 16: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенное галогеннитрофенильное производное (16A) подвергают взаимодействию с монозащитным диамином, содержащим линкерную группу (B), таким как 16B, с получением нитроанилина 16C. Снятие защиты удалением аминозащитной группы дает амин 16D, который можно подвергнуть взаимодействию с галогеннитрофенильным производным 16E с получением бис-нитродимера 16F. Восстановление обеих нитрогрупп будет обеспечивать тетраанилин 16G, который может быть превращен в димер амидобензимидазола (16H), одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 16I; или 2) обработкой изотиоцианатом (16J) до полного завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакционную смесь перемешивают до завершения реакции. Ко-

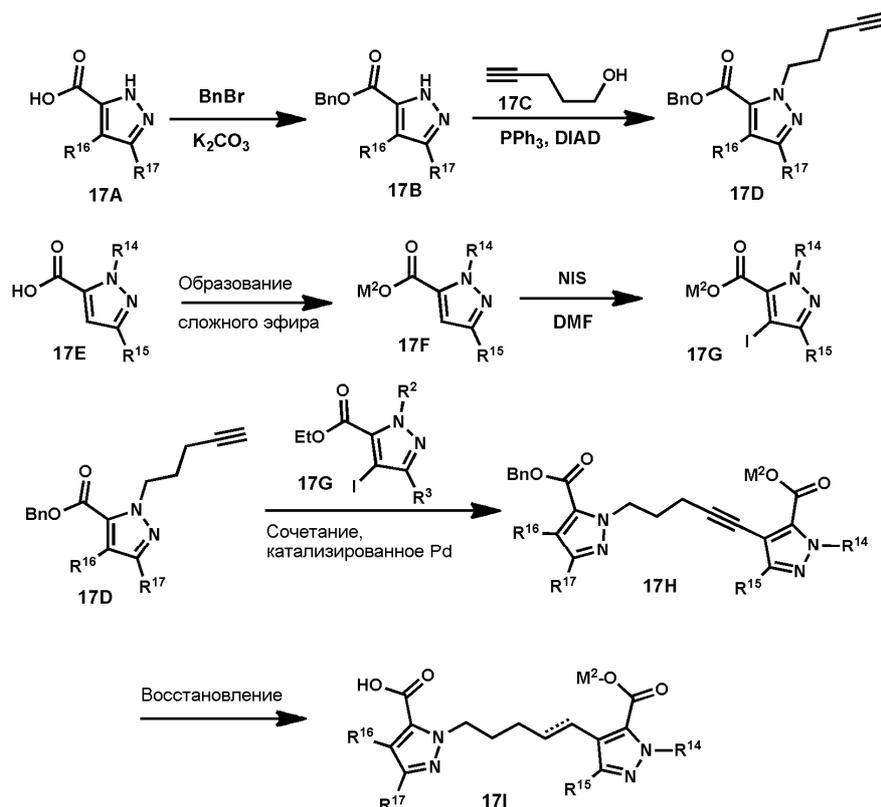
гда подходящие функциональные группы присутствуют в 16Н, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.

Способ 16:



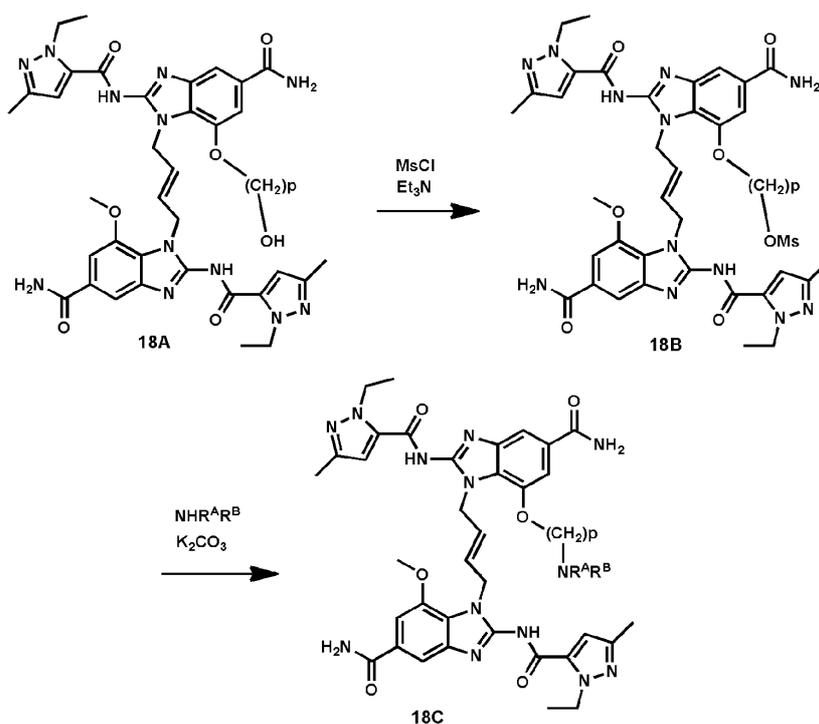
Способ 17: M^2 представляет $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, или COOM^2 может представлять любой сложный эфир, который неактивен для гидролиза бензильного эфира. Все остальные переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Замещенный пиразоловый эфир, такой как (пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-карбоксилат (17D), может быть получен этерификацией замещенного 1Н-пиразол-карбоксилата (17А) с получением сложного эфира 17В с последующим N-алкилированием в условиях реакции Мицунобу. 4-Иодпиразоловый эфир (17G) может быть получен этерификацией соответствующей пиразолкарбоновой кислоты (17Е) с последующим иодированием с использованием 1-иодпирролидин-2,5-диона (NIS). Катализируемое палладием сочетание алкилированного пиразола, такого как 17D, с 4-иод-пиразоловым эфиром (17G) дает связанный бис-пиразол (17H). Восстановление и гидролиз связанного бис-пиразола будет давать бис-пиразолкарбоновую монокислоту (17I).

Способ 17:



Метод 18: все переменные имеют значения, определенные в формуле (А). (Е)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[д]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксамид (18А) можно обработать метансульфонилхлоридом и триэтиламином. После завершения стадии 1 полученный мезилат (18В) обрабатывают амином ($\text{NHR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$) и K_2CO_3 и реакционную смесь нагревают при 50-80°C до полного завершения реакции с получением целевых соединений (18С).

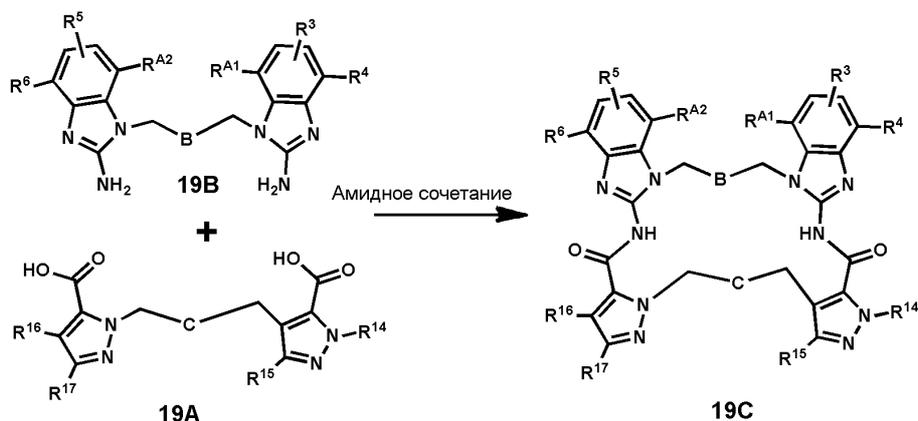
Способ 18:



Способ 19: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенный бис-аминобензимидазол (19В), содержащий линкерную группу (В), полученный с помощью одного из способов, описанных здесь, подвергают взаимо-

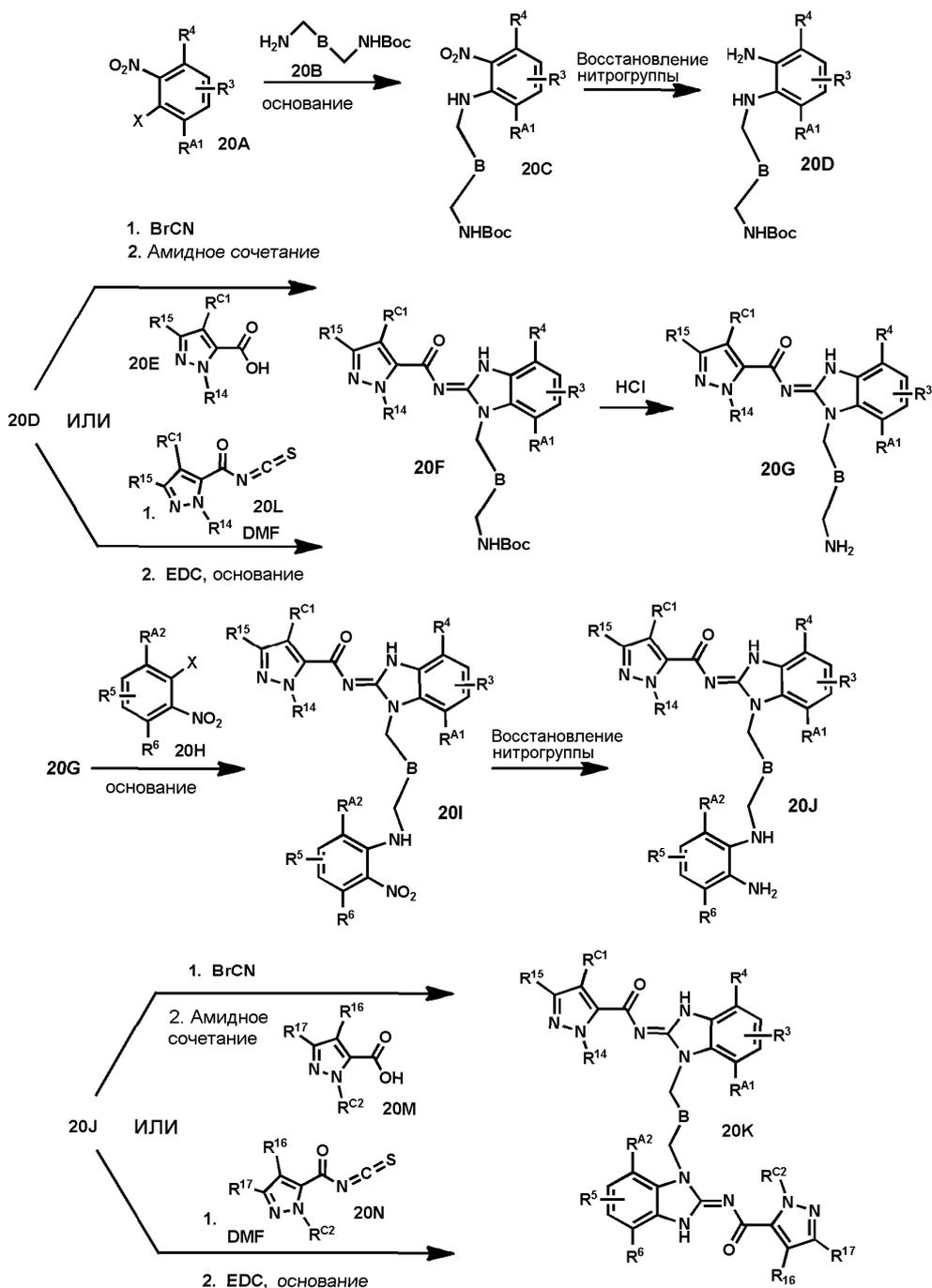
действию с бис-пиразолом (19А), содержащим линкерную группу (С), и реагентами амидного сочетания с получением макроциклического бис-амидобензимидазола.

Способ 19:



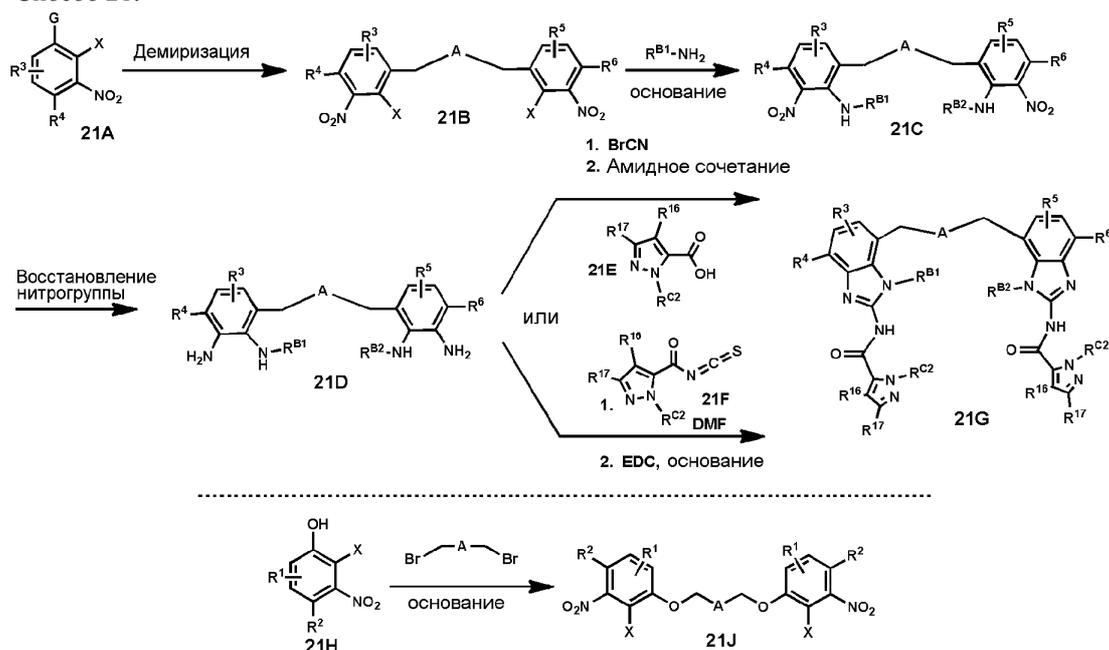
Способ 20: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенное галогеннитрофенильное производное (20А) подвергают взаимодействию с монозамещенным диамином, содержащим линкерную группу (В), таким как 20В, с получением нитроанилина 20С. Восстановление нитрогруппы в соответствующих условиях дает дианилин 20D, который можно превратить в амидобензимидазол 20F, одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 20Е; или 2) обработкой изотиоцианатом (20L) до полного завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакцию смесь перемешивают до завершения реакции. Снятие защиты удалением аминозащитной группы дает амин 20G, который можно подвергнуть взаимодействию с галогеннитрофенильным производным 20Н с получением димерного нитроанилина 20I. Восстановление нитрогруппы обеспечит бис-анилин 20J, который может быть превращен в димер амидобензимидазола (20К), одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 20М; или 2) обработкой изотиоцианатом (20N) до полного завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакцию смесь перемешивают до завершения реакции. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 20К, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность получить дополнительные соединения.

Способ 20:



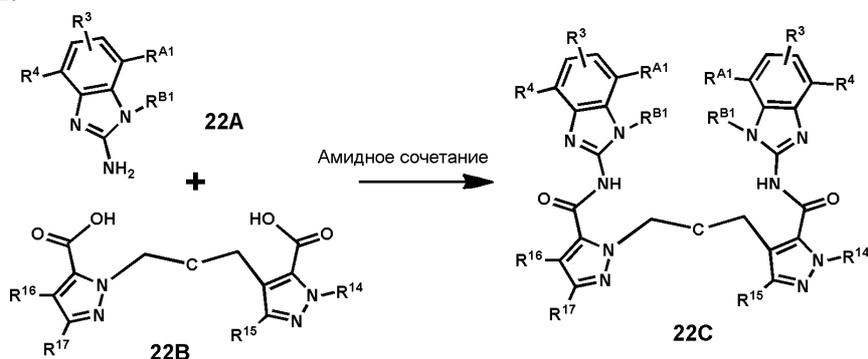
Способ 21: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Две молекулы подходящего функционализированного нитрогалогенфенила (21А) димеризуют с получением бис-нитродимера 21В, содержащего линкерную группу (А). Затем соединение 21В подвергают взаимодействию с амином или диамином с получением дианилина 21С. Восстановление нитрогрупп дает тетраанилин 21С, который можно превратить в димер амидобензимидазола (21G), одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоневой кислотой, такой как 21Е; или 2) обработкой изотиоцианатом (21F) до завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакцию смесь перемешивают до завершения реакции. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 21G, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность получить дополнительные соединения. Общим примером димеризации является взаимодействие подходящего нитрофенола (21Н) с бис-галогенидом и основанием с получением димера бис-фенола 21J.

Способ 21:



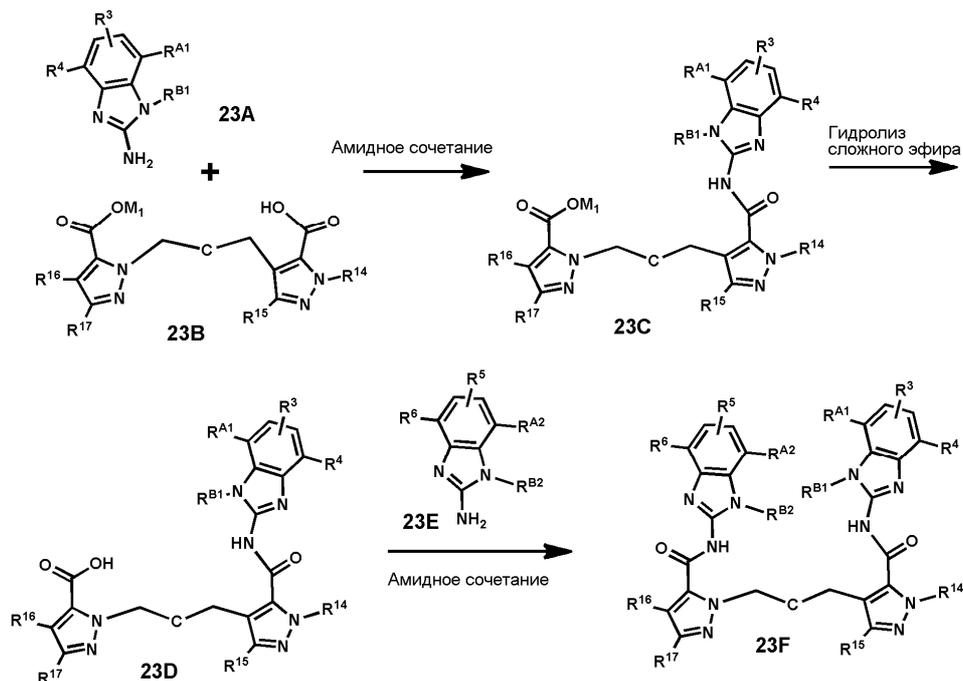
Способ 22: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенный аминобензимидазол (22A), полученный одним из способов, описанных здесь, подвергают взаимодействию с бис-пиразолом (22B), содержащим линкерную группу (C), и реагентами для амидного сочетания с получением димерного бис-амидобензимидазола. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 22C, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.

Способ 22:



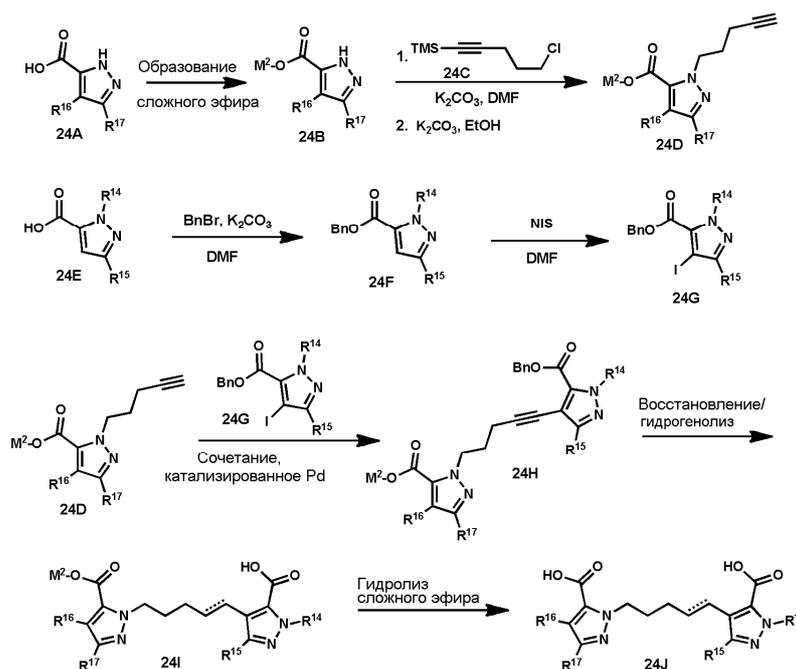
Способ 23: все переменные имеют значения, определенные для формулы (I-N), формулы (I-P) или формулы (I). Соответствующим образом замещенный аминобензимидазол (23A), полученный одним из способов, описанных здесь, подвергают взаимодействию с бис-пиразолом-монокарбоновой кислотой (23B), содержащей линкерную группу (C), и реагентами для амидного сочетания с получением эфира амидобензимидазола, такого как 23C. Гидролиз сложного пиразолового эфира дает кислоту 23D, которую можно сочетать со вторым аминобензимидазолом (23E), с получением димерного бис-амидобензимидазола (23F). Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 23F, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.

Способ 23:



Способ 24: M^2 представляет C_1 - C_6 -алкил, или $COOM^2$ может представлять любой сложный эфир, который неактивен для гидрогенолиза бензилового эфира. Все остальные переменные имеют значения, определенные для формулы (I-N), формулы (I-P) или формулы (I). Замещенный сложный пиразоловый эфир, такой как (пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразолкарбоксилат (24D), может быть получен этерификацией замещенного 1Н-пиразол-карбоксилата (24А) с последующим N-алкилированием в подходящих условиях, таких как присутствие алкилгалогенида и основания. В случае использования (5-хлорпент-1-ин-1-ил)триметилсилана, последующее десилилирование дает пиразоловый эфир 24D. 4-иодпиразоловый эфир (24G) можно получить этерификацией соответствующей пиразолкарбоновой кислоты (24Е) с последующим иодированием с использованием 1-иодпирролидин-2,5-диона (NIS). Катализируемое палладием сочетание алкилированного пиразола, такого как 24D, с 4-иодпиразоловым эфиром (24G) дает связанный бис-пиразол (24H). Восстановление и гидрогенолиз связанного биспиразола будет обеспечивать бис-пиразол-монокарбоновую кислоту (24I), которую можно дополнительно гидролизовать, чтобы получить бис-пиразол-дикислоту 24J.

Способ 24:



Понятно, что в любом из способов, описанных выше, может быть изменен точный порядок стадий синтеза, с помощью которых различные группы и фрагменты вводятся в молекулу. Специалисту в дан-

ной области техники должно быть понятно, что последующие преобразования и реакции не будут влиять на группы или фрагменты, введенные на одной стадии способа, и соответственно выбор порядка синтетических стадий.

Названия промежуточных и конечных соединений, описанных здесь, были образованы с использованием программ для наименования химических соединений ChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-In inside Perkin Elmer E-Notebook или MarvinSketch 5.11.4_b82 (Chemaxon).

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых случаях эти программы могут называть структурно изображенное соединение в виде таутомера или изомера этого соединения. Следует понимать, что любая ссылка на названное соединение или структурно изображенное соединение предназначена для охвата всех таутомеров или изомеров таких соединений и любых смесей таутомеров и/или их изомеров.

Определения для условий анализа ЖХ-МС, перечисленные ниже, и относятся ко всем соединениям.

ЖХ-МС метод		ЖХ-МС метод А		
Длина волны	214 нм и 254 нм			
Прибор	Agilent 1200-6110			
Колонка	Halo C18 4,6x50 мкм			
Скорость потока	1,8 мл/мин			
Градиентный метод	Время (мин)	ACN (0,05% ТФК)	H ₂ O (0,05% ТФК)	
	0	5	95	
	1	95	5	
	2	95	5	
	2,5	5	95	
ЖХ-МС метод		ЖХ-МС метод В		
Длина волны	214 нм и 254 нм			
Прибор	Shimadzu 2020			
Колонка	Halo C18 4,6x50 мкм			
Скорость потока	1,5 мл/мин			
Градиентный метод	Время (мин)	ACN (0,05% ТФК)	H ₂ O (0,05% ТФК)	
	0	5	95	
	1	95	5	
	4	95	5	
	4,5	5	95	
	5	5	95	

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод С.

Прибор.

ЖХ:	Shimadzu 10Avp (контроллер, насосы и УФ-детектор)		
УФ:	Shimadzu 10AVp (214 нм)		
ELS	Sedere Sedex 75C (45C)		
МС:	PE Sciex 150EX с одиночным квадруполом Полярность (положительная); режим (профиль); время сканирования (0,33 с); стадия (0,2 m/z) капилляр В (5500); конус В (25-45) или Waters ZQ с одиночным квадруполом Полярность (положительная); режим (континуум); время сканирования (0,25 с); стадия (0,2 m/z) капилляр В (3500); конус В (25-35)		
Автосамплер	СТС Lear; петля 3 мкл; стандартный объем инъектирования=2 мкл (стандарт)		
Колонка:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 мм, диаметр частиц 1,9 мкм)		
Нагреватель:	Phenomenex 50-55°C		
Растворитель А:	H ₂ O, 0,02% ТФК		
Растворитель В:	MeCN, 0,02% ТФК		
Градиент:	Время (мин)	Поток (мл/мин)	Растворитель В
	0,02	1,4	4,0
	1,90		95,0
	1,91		4,0
	2,00	стоп	

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод D.

Прибор.

ЖХ:	Waters Acquity Binary Solvent Manager, колонка Manager 55C		
Автосамплер	CTC Leap PAL		
УФ:	Waters Acquity PDA (210-360 нм)		
ELS	Waters Acquity ELSD (50C) или Sedere Sedex 75C (45C)		
МС:	Waters Acquity SQD Полярность (положительная или отрицательная); режим (континуум); время сканирования (0,15 с); капилляр В (3500); конус В (25-35);		
Колонка:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20×2,1 мм, диаметр частиц 1,9 мкм)		
Растворитель А:	H ₂ O, 0,02% ТФК		
Растворитель В:	MeCN, 0,02% ТФК		
Градиент	Время (мин)	Поток (мл/мин)	Растворитель В
	0,02	1,6	2,0
	1,90		95,0
	1,91	стоп	4,0

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод E

Прибор

ЖХ:	Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager, колонка Manager 55C		
Автосамплер:	CTC Leap PAL 3		
УФ:	Waters Acquity PDA (210-360 нм)		
ELS	Waters Acquity ELSD (50C) или Sedere Sedex 75C (45C)		
МС:	масс-детектор Waters Acquity QDa Полярность (положительная или отрицательная); режим (континуум); время сканирования (10 Гц); капилляр кВ (0,8); конус В (12);		
Колонка:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20×2,1 мм, диаметр частиц 1,9 мкм)		
Растворитель А:	H ₂ O, 0,02% ТФК		
Растворитель В:	MeCN, 0,02% ТФК		
Градиент	Время (мин)	Поток (мл/мин)	Растворитель В
	0,02	1,6	0,5
	1,90		90 до 95
	1,91	стоп	0,5

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод F.

Прибор.

ЖХ:	Waters Acquity Binary Solvent Manager, колонка Manager 55C		
Автосамплер:	CTC Leap PAL 3		
УФ:	Waters Acquity PDA (210-360 нм)		
ELS	Waters Acquity ELSD (50C) или Sedere Sedex 75C (45C)		
МС:	Waters Acquity SQD Полярность (положительная или отрицательная); режим (континуум); время сканирования (0,15 с); капилляр В (3500); конус В (22-35);		
Колонка:	Waters VEN (C18, 30×2,1 мм, диаметр частиц 1,7 мкм)		
Растворитель А:	H ₂ O, 0,02% ТФК		
Растворитель В:	MeCN, 0,02% ТФК		
Градиент	Время (мин)	Поток (мл/мин)	Растворитель В
	0,02	1,5	1,0
	4,90		85,0
	4,91		1,0
	5,00	стоп	1,0

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод G.

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм×2,1 мм).

Внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C. Используемыми растворителями были:

А=0,1% раствор муравьиной кислоты в воде об./об.

В=0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	%А	%В
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 до 350 нм.

Объем инжектирования: 0,5 мкл.

Условия МС.

МС: Waters ZQ.

Режим ионизации: чередующееся положительное и отрицательное сканирование с электрораспылением.

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод Н.

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм×2,1 мм) внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

А=10 мМ бикарбонат аммония в воде с доведением до рН 10 раствором аммиака.

В=ацетонитрил.

Используемым градиентом был:

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	%А	%В
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 до 350 нм.

Объем инжектирования: 0,3 мкл.

Условия МС МС: Waters ZQ.

Режим ионизации: чередующейся положительный и отрицательный.

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод I.

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм×2,1 мм) внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

А=10 мМ бикарбонат аммония с доведением до рН 10 25% раствором гидроксида аммония.

В=ацетонитрил

Используемым градиентом был:

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	%А	%В
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 до 350 нм.

Объем инжектирования: 0,5 мкл.

Условия МС.

МС: масс-детектор Waters Acquity SQD или Qda.

Режим ионизации: чередующийся положительный и отрицательный.

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод J.

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм×2,1 мм) внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

А=0,1% раствор муравьиной кислоты в воде об./об.

В=0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	%А	%В
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 до 350 нм.

Объем инжектирования: 0,5 мкл.

Условия МС.

МС: масс-детектор Waters Acquity SQD или Qda.

Режим ионизации: чередующийся положительный и отрицательный.

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод К.

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм×2,1 мм) внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

A=0,1% раствор ТФК в воде об./об.

B=0,1% раствор ТФК в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	%А	%В
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 до 350 нм.

Объем инжектирования: 0,5 мкл.

Условия МС.

МС: масс-детектор Waters Acquity SQD или Qda.

Режим ионизации: чередующийся положительный и отрицательный.

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод L

Прибор.

ЖХ:	Waters Acquity Binary Solvent Manager, колонка Manager 55C		
Автосамплер:	CTC Leap PAL 3		
УФ:	Waters Acquity PDA (210-360 нм)		
ELS	Sedere Sedex 85C (45C)		
МС:	масс-детектор Waters Acquity SQD Полярность (положительная или отрицательная); режим (континуум); время сканирования (10 Гц); капилляр В (0,8); конус В (12);		
Колонка:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20×2,1 мм, диаметр частиц 1,9 мкм)		
Растворитель А:	H ₂ O, 0,02% ТФК		
Растворитель В:	MeCN, 0,02% ТФК		
Градиент	Время (мин)	Поток (мл/мин)	Растворитель В
	0,02	1,6	0,5
	1,90		95
	1,91		0,5
	2,00	стоп	

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод М.

Анализ ЖХ-МС проводили на колонке Waters Sunfire C18 (50 мм ×3,0 мм внутренний диаметр упаковки 5 мкм) при комнатной температуре на Agilent 1200 HPLC с масс-спектрометром Model 6140 Quad.

Используемыми растворителями были: A=0,1% раствор ТФК в воде об./об. B=0,1% раствор ТФК в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

Время	Поток	%А	%В
0	1 мл	90	10
2,5	1 мл	0	100
4,2	1 мл	0	100

Длина волны УФ-детектирования (ширина полосы пропускания 8): 220 и 254 нм. Объем инжектирования: 1 мкл.

Условия МС.

МС: Agilent 6140 Quad MS.

Режим ионизации: положительный.

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод N.

Анализ ЖХ-МС проводили на Agilent Zorbax XDB-C18 (150 мм× 4,6 мм внутренний диаметр упаковки 5 мкм) при комнатной температуре на Agilent 1200 HPLC с масс-спектрометром Model 6140 Quad MS.

Используемыми растворителями были: А=0,1% раствор ТФК в воде об./об. В=0,1% раствор ТФК в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

Время	Поток	%А	%В
0	1 мл	90	10
12	1 мл	0	100
13	1 мл	0	100

Длина волны УФ-детектирования (ширина полосы пропускания 8): 220 и 254 нм. Объем инъекции: 1 мкл

Условия МС.

МС: Agilent 6140 Quad MS.

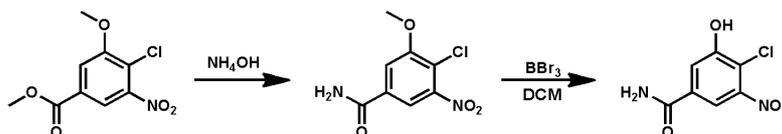
Режим ионизации: положительный.

В данном описании могут использоваться следующие сокращенные обозначения:

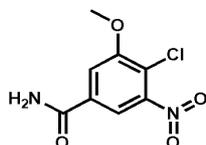
Сокращенное обозначение	Значение
AcOH	уксусная кислота
aq.	водный
BBr ₃	трибромид бора
BOC, tBOC	трет-бутоксикарбонил
brine	насыщенный раствор соли
BuOH	бутанол
CDCl ₃	дейтерированный хлороформ
CDI	1,1'-карбонилдимидазол
CH ₂ Cl ₂ или DCM	метиленхлорид или дихлорметан
CH ₃ CN или MeCN	ацетонитрил
CH ₃ NH ₂	метиламин
d	сутки
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DCE	1,2-дихлорэтан
DIEA или DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид
equiv	экв
Et	этил
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FCC	колоночная флэш-роматография
h, hr	ч (ы)
HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-

	ил) -N, N', N', N'-тетраметилурония
HCl	соляная кислота
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT	гидроксibenзотриазол
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
ICl	моноклорид иода
IPA	изопропиловый спирт
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	N', N'-диизопропилэтиламин
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KHMDS	бис (триметилсилил) амид калия
KOt-Bu	трет-бутоксид калия
KOH	гидроксид калия
ЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс- спектрометрия
LiAlH ₄	алюмогидрид лития
LiHDMS	гексаметилдисилазид лития
LiOH	гидроксид лития
Me	метил
MeOH или CH ₃ OH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
min	мин (ы)
MS	масс-спектр
μw	микроволновый
NaBH ₄	борогидрид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
N ₂ H ₂	гидразин
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NiCl ₂ ·6H ₂ O	хлорид никеля (II) гексагидрат
NMP	N-метил-2-пирролидон
NMR	ядерный магнитный резонанс
Pd/C	палладий на угле
Ph	фенил
POCl ₃	фосфорилхлорид
PSI	фунт-сила на квадратный дюйм
RB	круглодонная
rxn или rxn mixture	реакционная смесь
rt/RT	комнатная температура
satd.	насыщенный
sm	исходное вещество
TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMEDA	тетраметилэтилендиамин
TMSI	триметилсилилиодид
TMSN ₃	триметилсилилазид
ТЗР	2, 4, 6-трипропил-1, 3, 5, 2, 4, 6- триоксатрифосфоринан-2, 4, 6-триоксид
t _R или R _f или R _t	время удержания
TsOH	p-толуолсульфоновая кислота

Промежуточное соединение 1



Стадия 1: 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамид

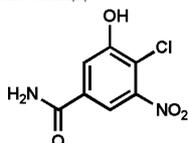


Метил-4-хлор-3-метокси-5-нитробензоат (1000 мг, 4,07 ммоль) перемешивали в NH_4OH (10 мл, 77 ммоль) при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем температуру реакции повышали до 50°C в течение 2 ч. В сосуд добавляли еще 2 мл (примерно 3,7 экв.) NH_4OH . После дополнительного перемешивания в течение 2 ч при 50°C (общее количество 4 ч) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровали и промывали холодной водой. Твердое вещество высушивали в вакууме и лиофилизировали с получением 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида (710 мг, 2,99 ммоль, выход 73%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,31 (шир. с, 1H), 8,06 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,81 (шир. с, 1H), 4,02 (с, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,71 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=230,9$.

Стадия 2: 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид



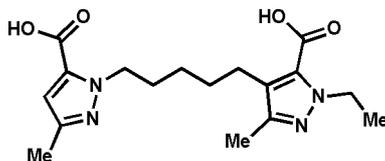
4-Хлор-3-метокси-5-нитробензамид (1 г, 4,34 ммоль) суспендировали в сухом DCM (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли по каплям BBr_3 (17,4 мл, 1 М раствор в DCM). Быстро образовывалась суспензия, которую перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (300 мл) и энергично перемешивали в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и твердые частицы высушивали с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 2,82 ммоль, выход 65%).

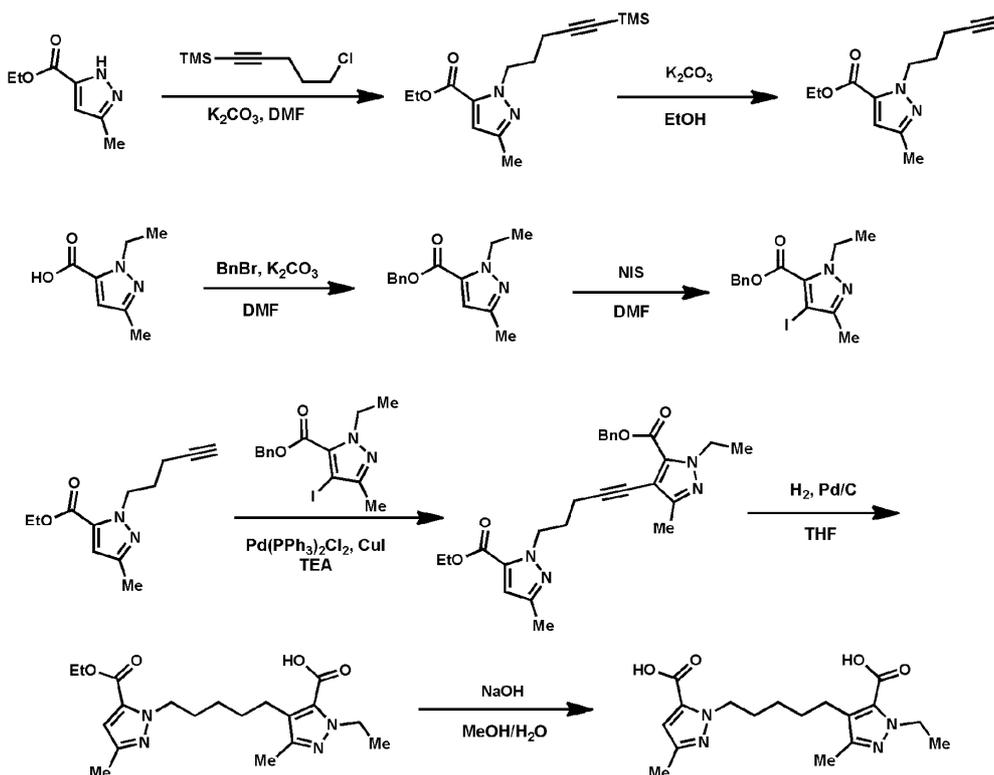
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,53 (шир.с, 1H), 8,17 (шир.с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (шир. с, 1H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,60 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=217$.

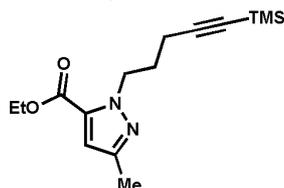
Промежуточное соединение 2.

4-(5-(5-Карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



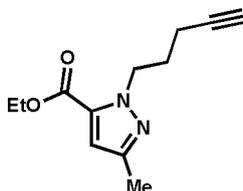


Стадия 1: этил 3-метил-1-(5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



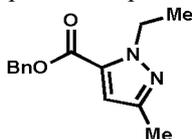
Смесь этил 3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (22 г, 143 ммоль), (5-хлорпент-1-ин-1-ил)триметилсилана (24,94 г, 143 ммоль), K_2CO_3 (39,4 г, 285 ммоль) и ДМФА (4 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере газообразного азота. Затем смесь растворяли в DCM и промывали водой. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением этил 3-метил-1-(5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (12,5 г, 42,7 ммоль, выход 30%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=2,43 мин, $[M+H]^+=293$.

Стадия 2: этил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



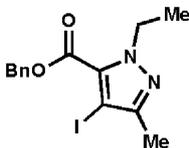
Смесь этил 3-метил-1-(5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (37,7 г, 129 ммоль), K_2CO_3 (44,5 г, 322 ммоль) и EtOH (800 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM, промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (20 г, 91 ммоль, выход 70,4%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=2,08 мин, $[M+H]^+=221$.

Стадия 3: бензил 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



Смесь 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (20 г, 130 ммоль), (бромметил)бензола (22,2 г, 130 ммоль), K_2CO_3 (26,9 г, 195 ммоль) и ДМФА (200 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем смесь растворяли в DCM, промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир/ $EtOAc=10:1$) с получением бензил 1-этил-3-метилпиразол-5-карбоксилата (31,4 г, 129 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=2,09 мин, $[M+H]^+=245$.

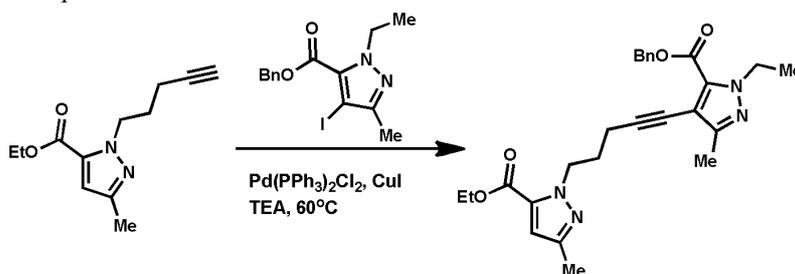
Стадия 4: бензил 1-этил-4-иод-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



Смесь бензил 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (31,6 г, 129 ммоль), 1-иодпирролидин-2,5-диона (34,9 г, 155 ммоль) и ДМФА (400 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 суток. Затем смеси давали охладиться до комнатной температуры, растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир/ $EtOAc=10:1$) с получением бензил 1-этил-4-иод-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (42,6 г, 115 ммоль, выход 89%).

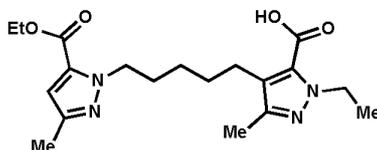
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время выдерживания=2,31 мин, $[M+H]^+=371$.

Стадия 5: бензил 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



Смесь этил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (10,0 г, 45,4 ммоль), бензил 1-этил-4-иод-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (16,8 г, 45,4 ммоль), иодида меди (I) (0,864 г, 4,54 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (0,319 г, 0,454 ммоль) и Et_3N (200 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере газообразного азота. Затем смесь растворяли в DCM и промывали водой. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир/ $EtOAc=5:1$) с получением бензил 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (9,5 г, 20,5 ммоль, выход 45,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод В): время удерживания=2,66 мин, $[M+H]^+=463$.

Стадия 6: 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

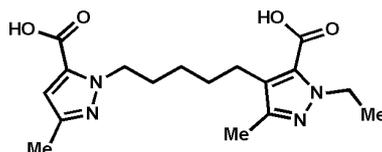


Смесь бензил 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (19,0 г, 41,10 ммоль), 10% Pd/C (0,22 г, 2,05 ммоль) и ТГФ (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере газообразного водорода (4 атм) в течение 2 суток. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из смеси $EtOAc$ /петролейный эфир (1:5, об./об.) с получением 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метилпиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты (10,5 г, 27,90 ммоль, выход 67,9%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 6,63 (с, 1H), 4,57-4,48 (м, 4H), 4,38-4,32 (м, 2H), 2,74-2,62 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,91-1,86 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,45-1,37 (м, 8H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,59 мин, $[M+H]^+=377$.

Стадия 7: 4-(7-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)гептил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



К суспензии 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (9,0 г, 23,9 ммоль) в MeOH (120 мл) и воде (120 мл), перемешиваемой при комнатной температуре, добавляли 2 М водный раствор NaOH (60 мл, 119,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь подкисляли до pH 4 с добавлением 6 М раствора HCl, при этом из реакционной смеси выпадало в осадок твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали при пониженном давлении с получением 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (6,5 г, 18,7 ммоль, выход 78,1%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 6,57 (с, 1H), 4,40-4,34 (м, 4H), 2,53 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,44-1,37 (м, 2H), 1,27-1,16 (м, 5H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,40 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=349$.

Промежуточное соединение 3.

(3-Бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан

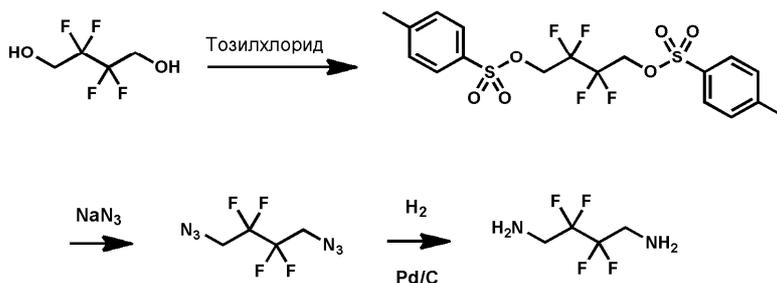
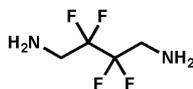


К 1H-имидазолу (13,4 г, 197 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 3-бромпропан-1-ол (13,7 г, 99 ммоль), затем медленно трет-бутилхлордиметилсилан (17,8 г, 118 ммоль) в DCM (20 мл). Через 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали до объема примерно 100 мл и выливали в EtOAc (800 мл), промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (2×200 мл) и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 39,5 ммоль, выход 40%).

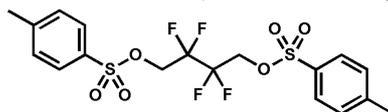
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 3,78 (т, $J=5,70$ Гц, 2H), 3,56 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 2,07 (т, $J=5,83$ Гц, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

Промежуточное соединение 4.

2,2,3,3-Тетрафторбутан-1,4-диамин

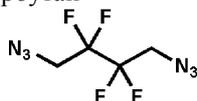


Стадия 1: 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил бис-(4-метилбензолсульфонат)



К 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диолу (10,0 г, 61,7 ммоль) в пиридине (150 мл) при 0°C добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (29,4 г, 154 ммоль) в течение 5 мин, и затем реакционную смесь нагрели до 55°C. Через 1 сутки реакцию гасили ледяной водой и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, растворяли в DCM (200 мл) и промывали 5% водным раствором H_2SO_4 (100 мл×3). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (27,3 г, 58,0 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,750 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=470,9$.

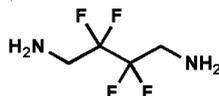
Стадия 2: 1,4-дiazидо-2,2,3,3-тетрафторбутан



2,2,3,3-Тетрафторбутан-1,4-диил-бис-(4-метилбензолсульфонат) (10,0 г, 21,3 ммоль) и азид натрия (5,53 г, 85,0 ммоль) в ДМФА (40 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакцию гасили NaClO (водным раствором) и экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 16,5 ммоль, выход 78%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,520 мин, [M+H]⁺=213,1.

Стадия 3: 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диамин

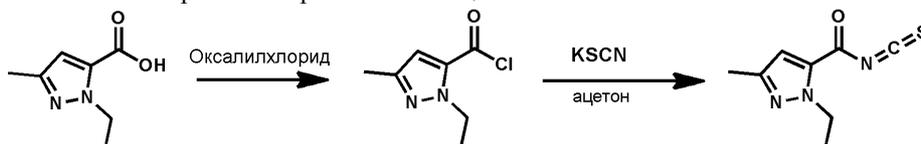


К раствору 1,4-дiazидо-2,2,3,3-тетрафторбутана (36,0 г, 170 ммоль) в MeOH (350 мл) добавляли 10% Pd на угле (18,1 г, 17,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в атмосфере водорода (4 атм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (22,0 г, 124 ммоль, выход 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3,12-3,37 (м, 4H), 1,43 (шир.с, 4H).

Промежуточное соединение 5.

1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилизоцианат



В круглодонную колбу емкостью 1 л добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (25 г, 162 ммоль) и DCM (500 мл). К этому гетерогенному раствору добавляли ДМФА (0,1 мл, 1,291 ммоль) с последующим медленным добавлением оксалилхлорида (15,61 мл, 178 ммоль). Во время добавления отмечали образование пузырей. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре летучие вещества удаляли в вакууме и сырой продукт дважды выпаривали с дихлорметаном (по 100 мл каждый раз). Предполагалось, что имел место 100% выход, и неочищенный 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилхлорид (28,0 г, 162 ммоль, 100% выход) использовали непосредственно, как таковой в следующей реакции.

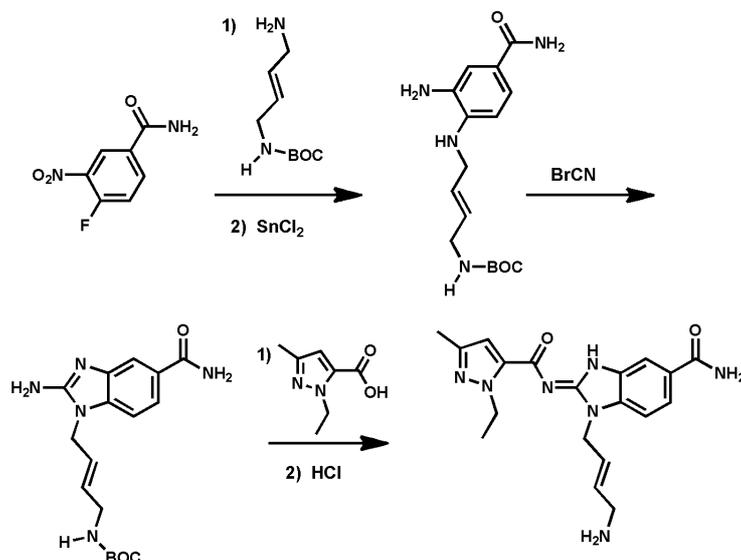
В сухую круглодонную колбу емкостью 1 л добавляли KSCN (18,92 г, 195 ммоль) и ацетон (463 мл). Этот прозрачный гомогенный раствор охлаждали до 0°C. Через 5 мин после перемешивания при 0°C добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилхлорид (28 г, 162 ммоль) в виде раствора в ацетоне (25 мл). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 1 мин добавляли дополнительное количество KSCN (примерно 2 г) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 20 мин. В это время к реакционной смеси добавляли гексан (200 мл) и неочищенный гетерогенный раствор концентрировали в вакууме до одной трети объема. Процесс добавления и концентрирования гексана повторяли дважды (300 мл гексана каждый раз). После последнего концентрирования добавляли гексан (200 мл) и твердое вещество удаляли фильтрованием, промывали гексаном (100 мл). Полученный прозрачный светло-желтый фильтрат концентрировали и очищали хроматографией (колонки Gold с силикагелем 330 г, элюируя смесью 0-20% EtOAc/гексан). Целевой продукт элюируется примерно при 7% EtOAc/гексан. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилизоцианата (27,5 г, 139 ммоль, выход 86%) в виде прозрачной бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 6,77 (с, 1H), 4,54 (кв, J=7,10 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,22 Гц, 3H).

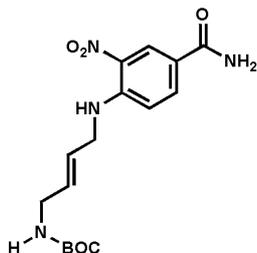
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,16 мин, [M+H]⁺=196,1. Продукт ацилизоцианат со временем разрушается, и поэтому готовили и замораживали примерно 0,4 M раствор в 1,4-диоксане для того, чтобы избежать/было медленное разложение. Данный раствор оттаивали и использовали непосредственно в последующих реакциях.

Промежуточное соединение 6.

(E)-1-(4-Аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид



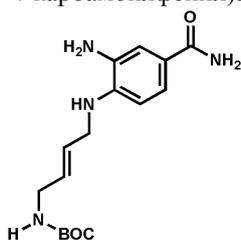
Стадия 1: (E)-трет-бутил(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамат



Смесь 4-фтор-3-нитробензамида (10,0 г, 54,3 ммоль), (E)-трет-бутил(4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамата (10,62 г, 57,0 ммоль) и K_2CO_3 (15,01 г, 109 ммоль) в ДМСО (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (2000 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (18,3 г, 52,2 ммоль, выход 96%).

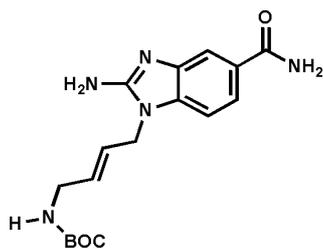
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,38 мин, $[2M+H]^+=700,5$.

Стадия 2: (E)-трет-бутил(4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамат



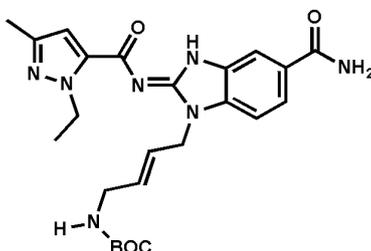
К (E)-трет-бутил(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамату (18,3 г, 52,2 ммоль) в ДМФА (300 мл) добавляли хлорид олова дигидрата (58,9 г, 261 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь добавляли по каплям к насыщенному раствору $NaHCO_3$ (2000 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (5×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (200 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г, 51,5 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,275 мин, $[M-BOC+H]^+=221,1$.

Стадия 3: (E)-трет-бутил(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат



Смесь (E)-трет-бутил(4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)-2-ен-1-ил)карбамата (16,5 г, 51,5 ммоль) и цианогенбромида (8,18 г, 77 ммоль) в ТГФ (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (500 мл) и экстрагировали EtOAc (5×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, элюируя DCM в MeOH от 50:1 до 20:1 (+ 3% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (13,7 г, 39,7 ммоль, выход 77%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,150 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=3465,1$.

Стадия 4: (E)-трет-бутил(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат

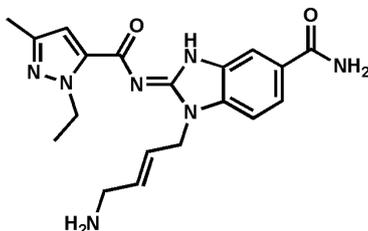


К 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (9,17 г, 59,5 ммоль) в DCM (500 мл) при 0°C добавляли EDC (20,53 г, 107 ммоль) и НОВТ (18,22 г, 119 ммоль). Через 15 мин добавляли смесь (E)-трет-бутил(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата (13,7 г, 39,7 ммоль) в ДМФА (50 мл), с последующим добавлением ТЕА (27,6 мл, 198 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, элюируя смесью DC:MeOH от 50:1 до 20:1 с получением неочищенного продукта, который промывали DCM (300 мл) и собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, 29,1 ммоль, выход 73%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,95 (т, J=5,5 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,73-5,65 (м, 2H), 4,83 (д, J=4,3 Гц, 2H), 4,62 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,38-1,33 (м, 12H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,409 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=482,0$.

Стадия 5: (E)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид



К суспензии (E)-трет-бутил(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата (3,00 г, 6,23 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли 4 Н HCl в диоксане (15,6 мл, 62,3 ммоль) с последующим добавлением MeOH (15 мл) для растворения некоторого оставшегося твердого вещества. Через 30 мин при комнатной температуре реакционная смесь становилась мутной и ее перемешивали в течение примерно 3 суток. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 4,8 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

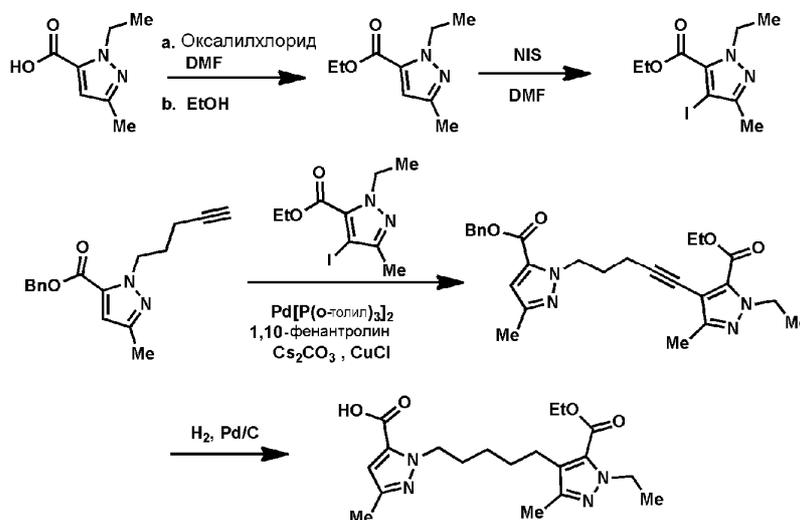
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,97-8,09 (шир.с, 1H), 7,82 (д, J=8,11 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,11 Гц,

1H), 7,38 (шир.с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,97-6,08 (м, 1H), 5,68-5,80 (м, 1H), 4,91 (д, J=4,31 Гц, 2 H), 4,60 (кв, J=6,67 Гц, 2H), 3,42 (шир.с, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,97 Гц, 3H).

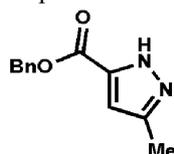
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,53 мин, [M+H]⁺=382,2.

Промежуточное соединение 7.

1-(5-(5-(Этоксикарбонил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



Стадия 1: бензил 3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат

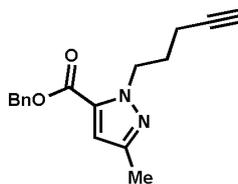


Смесь 3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,396 ммоль) и K₂CO₃ (47,6 мг, 0,476 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали в течение 30 мин и добавляли (бромметил)бензол (0,045 мл, 0,377 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой и насыщенным раствором соли и высушивали над Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (CombiFlash, 0-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 0,305 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,19 (шир.с, 1H), 7,34-7,48 (м, 5H), 6,52 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,27 (с, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,86 мин, [M+H]⁺=216,9.

Стадия 2: бензил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

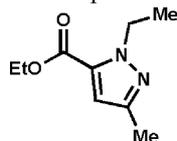


Смесь DIAD (25,9 мл, 133 ммоль) и трифенилфосфина (34,9 г, 133 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (600 мл) перемешивали в течение 30 мин при 0°C и добавляли пент-4-ин-1-ол (11,36 мл, 122 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли бензил 3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (24 г, 111 ммоль). Смеси давали подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (1000 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Маслянистый остаток обрабатывали 10% EtOAc в гексане (500 мл) и образовывался белый осадок. Осадок отфильтровывали и промывали 10% EtOAc в гексане. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (CombiFlash, 0-15% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (27,5 г, 97 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,34-7,47 (м, 5H), 6,68 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,63 (т, J=7,03 Гц, 2H), 2,30 (3H), 2,19-2,26 (м, 2H), 2,09 (квint, J=7,09 Гц, 2H), 1,97 (шир.с, 1H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,21 мин, [M+H]⁺=283,0.

Стадия 3: этил 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат

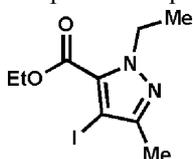


Оксалилхлорид (5,68 мл, 64,9 ммоль) добавляли к суспензии 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (5 г, 32,4 ммоль) в DCM (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и добавляли две капли ДМФА. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, концентрировали и высушивали в вакууме. Добавляли этанол (50 мл, 856 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и высушивали в вакууме с получением светло-желтого масла, которое собирали в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и полученный остаток высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 30,2 ммоль, выход 93%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 6,63 (с, 1H), 4,56 (кв, J=7,11 Гц, 2H), 4,35 (кв, J=7,11 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=0,81 мин, [M+H]⁺=183,1.

Стадия 4: этил 1-этил-4-иод-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат

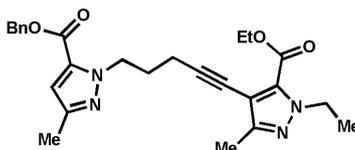


Смесь этил 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (5,5 г, 30,2 ммоль) и NIS (8,15 г, 36,2 ммоль) в ДМФА (100 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 3 суток в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщенным раствором Na₂S₂O₃, 5% раствором LiCl и насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (CombiFlash, 0-7% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (9,1 г, 29,5 ммоль, выход 98%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 4,57 (кв, J=7,03 Гц, 2H), 4,43 (кв, J=7,03 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,45-1,50 (м, 3H), 1,39-1,45 (м, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,12 мин, [M+H]⁺=308,9.

Стадия 5: 1-этил 4-(5-(5-((бензилокси)карбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат

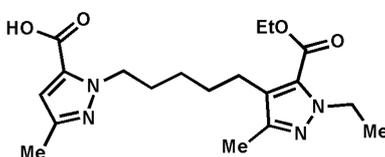


В колбу, которую предварительно продували азотом, загружали Cs₂CO₃ (23,08 г, 70,8 ммоль), 1,10-фенантролин (1,915 г, 10,63 ммоль), хлорид меди(1) (0,175 г, 1,771 ммоль), бензил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (10 г, 35,4 ммоль), этил 1-этил-4-иод-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (13,10 г, 42,5 ммоль), Pd[P(o-толил)]₂ (0,760 г, 1,063 ммоль) и дегазированный толуол (100 мл). Смесь дегазировали в течение 15 мин, нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи (18 ч) в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Неорганические твердые частицы отфильтровывали и промывали EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (смесь EtOAc/гексан 0-25%) с получением указанного в заголовке соединения (11,38 г, 24,60 ммоль, выход 69,5%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,34-7,47 (м, 5H), 6,68 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,67 (т, J=7,03 Гц, 2H), 4,51 (кв, J=7,19 Гц, 2H), 4,39 (кв, J=7,03 Гц, 2H), 2,51 (т, J=7,28 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (с, т, J=7,15 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,03 Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,43 мин, [M+H]⁺=463,3.

Стадия 6: 1-(5-(5-(этоксикарбонил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота



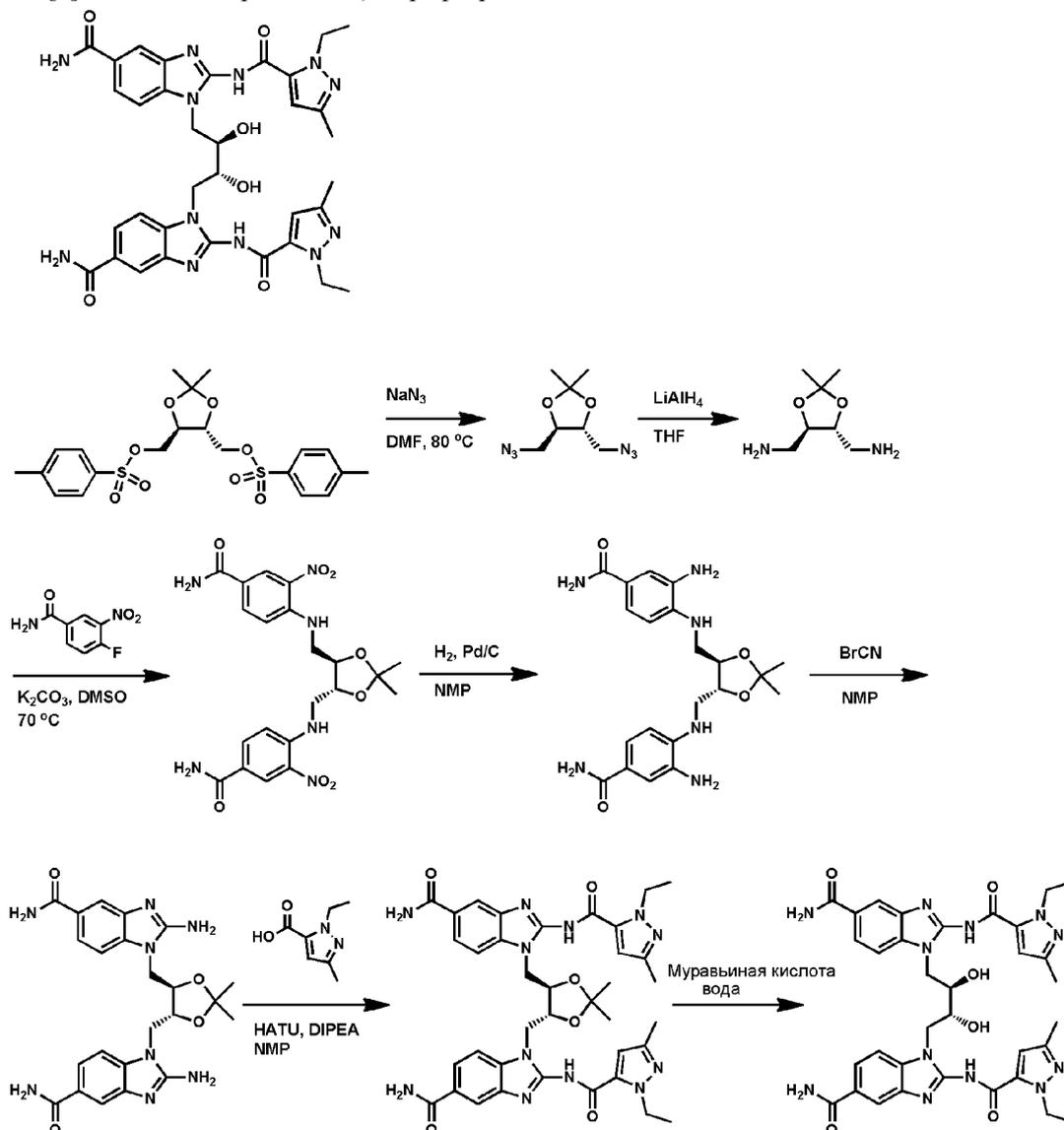
В колбу, загруженную этил 4-(5-(5-((бензилокси)карбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилатом (11,3 г, 24,43 ммоль) и Pd/C (2,60 г, 2,443 ммоль) добавляли этанол (200 мл). Колбу продували N₂, затем водородом (баллонный) и смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи (18 ч). Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,89 г, 23,62 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,14 (шир. с, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,33-4,43 (м, 4H), 4,28 (м, J=7,09 Гц, 2H), 2,51-2,56 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,72 (м, J=7,34 Гц, 2H), 1,41 (м, J=7,58 Гц, 2H), 1,25-1,31 (м, 6H), 1,16-1,24 (м, 2H).

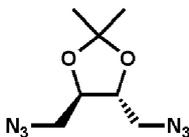
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,07 мин, [M+H]⁺=377,2.

Пример 1.

1,1'-((2R,3R)-2,3-Дигидроксибутан-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дитрифторацетат



Стадия 1: (4R,5R)-4,5-бис-(азидометил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан



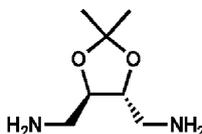
Смесь ((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен)-бис-(4-метилбензолсульфоната) (3,874 г, 8,23 ммоль) и азид натрия (1,338 г, 20,58 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ДМФА и остаток растворяли в смеси DCM/вода. Двухфазный раствор переносили в делительную воронку и слои разделяли. Слой DCM дважды промывали водой и один раз насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости (1,564 г, 7,37 ммоль, выход 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 4,10 (дд, $J=2,78, 1,26$ Гц, 2H), 3,55-3,66 (м, 2H), 3,32-3,44 (м, 2H), 1,51 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,89 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=214,0$.

Стадия 2: ((4R, 5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)диметанамин

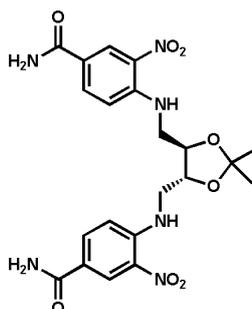


К раствору (4R,5R)-4,5-бис-(азидометил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана (1,561 г, 7,36 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) при комнатной температуре в открытой круглодонной колбе емкостью 250 мл добавляли по каплям 2 М раствор LiAlH_4 в ТГФ (3,68 мл, 7,36 ммоль) в течение 10 мин. Затем реакционную смесь разбавляли ТГФ (30 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением по каплям к реакционной смеси 1,24 мл насыщенного водного раствора Na_2SO_4 . Реакционную смесь желтого цвета после гашения перемешивали в течение 10 мин и затем оставляли осаждаться. Полученное твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (977 мг, 6,1 ммоль, выход 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3,72-3,91 (м, 2H), 2,71-3,11 (м, 4H), 1,18-1,65 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,11 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=161,0$.

Стадия 3: 4,4'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен))-бис-(азандиил))-бис-(3-нитробензамид)

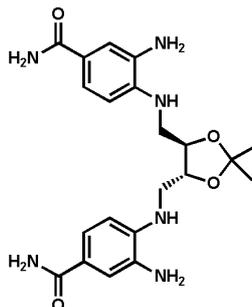


Смесь 4-фтор-3-нитробензамида (2,233 г, 12,13 ммоль), ((4R, 5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)диметанамин (0,9713 г, 6,06 ммоль) и K_2CO_3 (1,843 г, 13,34 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 90 мин. Реакционную смесь слегка охлаждали и разбавляли 200 мл воды. Полученную оранжевую суспензию энергично перемешивали в течение 60 мин, выделяли фильтрованием, отфильтрованное твердое вещество высушивали на воронке Бюхнера в течение 20 мин. Слегка влажное твердое вещество переносили в стакан, содержащий Et_2O , и твердое вещество дополнительно измельчали шпателем для удаления избытка воды из твердого вещества. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, переносили в круглодонную колбу емкостью 250 мл и высушивали в течение 3 суток при 56°C в вакуумной печи с получением указанного в заголовке продукта (2,31 г, 4,73 ммоль, выход 78%) в виде желтого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,66 (д, $J=2,27$ Гц, 2H), 8,50 (т, $J=5,56$ Гц, 2H), 7,98-8,10 (м, 4H), 7,34 (шир. с, 2H), 7,19 (д, $J=9,09$ Гц, 2H), 4,22 (шир. с, 2H), 3,64-3,86 (м, 4H), 1,38 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,78 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=489,2$.

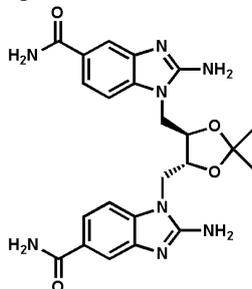
Стадия 4: 4,4'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен))-бис-(азандиил))-бис-(3-аминобензамид)



Смесь 4,4'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен))-бис-(азандиил))-бис-(3-нитробензамида) (2,293 г, 4,69 ммоль) и 10% влажного Pd/C (230 мг) в NMP (25 мл) в круглодонной кол-

бе емкостью 250 мл с обратным холодильником, из которой откачивали воздух, и помещали под баллонный водород на 18 ч при комнатной температуре с последующим нагреванием до 80°C в течение 20 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через Celite®, промывая 4 мл NMP. Фильтрат, содержащий продукт, непосредственно использовали в следующей реакции в виде раствора в NMP. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,50 мин, $[M+H]^+=429,2$.

Стадия 5: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен))-бис-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дигидробромид

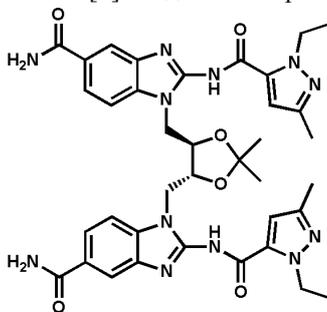


Раствор 4,4'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен))-бис-(азандиил)-бис-(3-аминобензамида) (1,0 г, 2,334 ммоль) в NMP (16 мл) обрабатывали цианогенбромидом (0,618 г, 5,83 ммоль) и гомогенную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество цианогенбромида (0,618 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Затем добавляли дополнительное количество цианогенбромида (1,236 г, 5,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5,5 ч реакционную смесь нагревали при 72°C в течение 55 мин, охлаждали и разбавляли 160 мл EtOAc. Полученную суспензию перемешивали в течение 20 мин и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывая EtOAc. Полученное темно-зеленое гигроскопичное твердое вещество переносили во флакон и высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение 3 суток с получением указанного в заголовке продукта (1,35 г, 2,11 ммоль, выход 90%) в виде темно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 12,99 (шир. с, 1H), 8,87 (шир. с, 3H), 8,10 (шир.с, 2H), 7,85-7,91 (м, 4H), 7,68 (д, $J=9,09$ Гц, 2H), 7,49 (шир. с, 2H), 4,69-4,76 (м, 2H), 4,55-4,63 (м, 2H), 4,36 (шир.с), 1,25 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,40 мин, $[M+H]^+=479,2$.

Стадия 6: 1,1'-(((4R, 5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен))-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дитрифторацетат

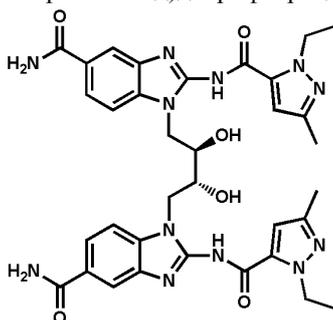


Смесь 1,1'-((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен))-бис-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дигидробромид (0,6647 г, 1,038 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,32 г, 2,076 ммоль), HATU (0,868 г, 2,284 ммоль) и DIPEA (1,088 мл, 6,23 ммоль) в NMP (4 мл) нагревали при 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson®, смесь 13-43% MeCN/0,1% ТФК в воде, градиент 15 мин, колонка Luna). Целевые фракции объединяли, концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум на 15 ч с получением указанного в заголовке продукта (140,0 мг, 0,143 ммоль, 13,7% выход) в виде темно-зеленого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,94 (шир. с, 2H), 7,98 (с, 4H), 7,66-7,76 (м, 2H), 7,47 (д, $J=8,59$ Гц, 2H), 7,38 (шир.с, 2H), 6,86 (с, 2H), 4,75 (д, $J=10,11$ Гц, 2H), 4,55-4,96 (м, 6H), 4,40 (шир. с, 6H), 1,37 (т, $J=7,20$ Гц, 6H), 1,14 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,84 мин, $[M+H]^+=751,6$.

Стадия 7: 1,1'-((2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дитрифторацетат



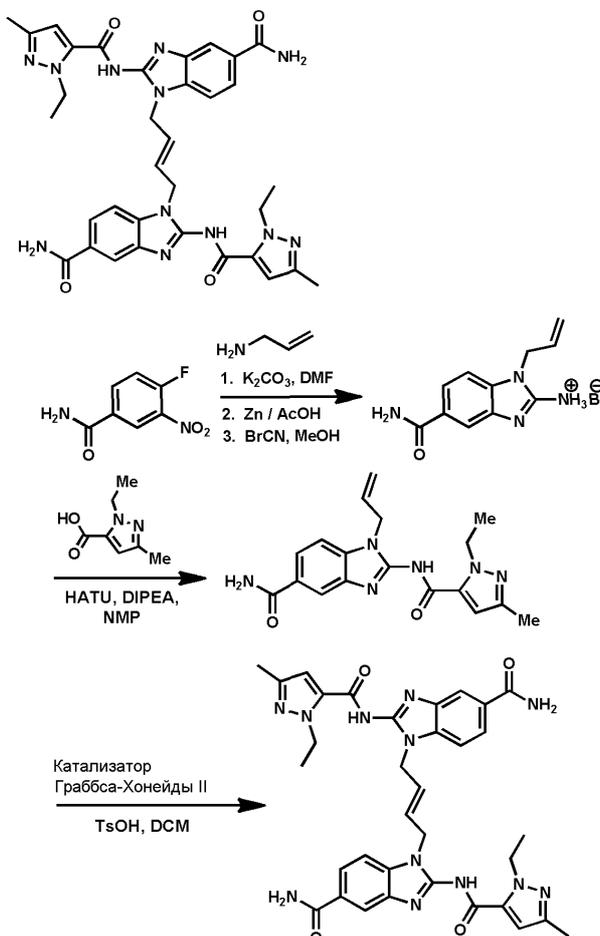
1,1'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)-бис-(метилен))-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дитрифторацетат (113,8 мг, 0,116 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (3,0 мл) и воде (0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при комнатной температуре с получением зеленого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество растворяли в 1,4 мл ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ (Gilson® Autoprep, кислотная колонка Luna, смесь 5-35% MeCN:0,1% в воде ТФК, 7-мин градиент). Целевые фракции концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум на 3 суток с получением 1,1'-((2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дитрифторацетата (27 мг, 0,029 ммоль, выход 24,7%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,89 (шир. с, 2H), 8,00 (с, 4H), 7,79 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 4,51-4,67 (м, 4H), 4,27-4,47 (м, 4H), 4,09 (шир.с, 2H), 5,50 (шир.с, 2H), 4,51-4,67 (м, 4H), 4,27-4,47 (м, 4H), 4,09 (шир.с, 2H), 2,09 (с, 6H), 1,32 (т, $J=7,07$ Гц, 6H).

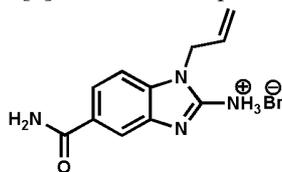
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,67 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=711,6$.

Пример 2.

(E)-1,1'-(Бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



Стадия 1: 1-аллил-2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромид



К раствору 4-фтор-3-нитробензамида (10,0 г, 54,3 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли по каплям аллиламин (36,6 мл, 489 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 5 мин. По истечении этого периода порцией добавляли K_2CO_3 (15,01 г, 109 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем ДМФА удаляли в вакууме, остаток суспендировали в 500 мл воды, полученный оранжевый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме.

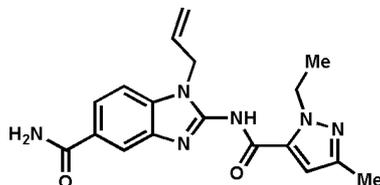
Вышеуказанный осадок растворяли в $AcOH$ (600,0 мл), колбу помещали в водяную баню с температурой $20^\circ C$ и осторожно небольшими порциями добавляли цинк (10,65 г, 163 ммоль). Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС, и дополнительное количество цинка (примерно 3 экв.) добавляли небольшими порциями по мере необходимости до тех пор, пока восстановление не завершалось. По окончании реакции по данным ЖХ-МС твердые частицы отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток после упаривания переводили в DCM (500 мл) и $EtOH$ (150 мл) и промывали 15% водным раствором K_2CO_3 (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме.

Вышеуказанный остаток после упаривания растворяли в $MeOH$ (200,0 мл), добавляли одной порцией 5,0 М раствор цианогенбромида в CH_3CN (11,95 мл, 59,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. По истечении этого периода реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем снова растворяли в $MeOH$ (200,0 мл). Добавляли смесь толуола (100 мл) и CH_3CN (100 мл) и полученную смесь концентрировали досуха при $40^\circ C$ (0-1 мбар) и высушивали в вакууме в течение 16 ч с получением 1-аллил-2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида гидробромида (11,3 г, 38,0 ммоль, выход 70,0%) в виде темно-фиолетового порошка.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 8,83 (с, 2H), 8,07 (шир. с, 1H), 7,88 (д, $J=1,00$ Гц, 1H), 7,82 (дд, 8,41, 1,38 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,53$ Гц, 1H), 7,43 (шир. с, 1H), 5,87-6,02 (м, 1H), 5,25 (дд, $J=10,42$, 0,88 Гц, 1H), 5,17 (дд, $J=17,32$, 1,00 Гц, 1H), 4,84 (д, $J=5,02$ Гц, 2H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,38 мин, $[M+H]^+=216,9$.

Стадия 2: 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

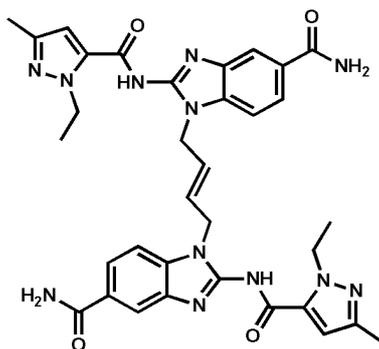


В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали 1-аллил-2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромид (2,5 г, 8,41 ммоль), $HATU$ (3,52 г, 9,25 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (1,427 г, 9,25 ммоль) и NMP (25 мл). После перемешивания в течение 1 мин при комнатной температуре добавляли $DPEA$ (7,33 мл, 42,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. По истечении этого периода добавляли 2,0 мл воды и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 500 мл ледяной воды и энергично перемешивали в течение 1 ч. Темно-фиолетовое твердое вещество отфильтровывали, добавляли насыщенный раствор соли (100 мл) и отфильтровывали следующую порцию осадка немного более светлого цвета. Полученный прозрачный розовый фильтрат выдерживали при комнатной температуре в течение 4 суток, во время чего из раствора выпадал самый светлый розовый осадок. Данный конечный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе с получением 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида (1,88 г, 5,33 ммоль, выход 63,4%) в виде бледно-розового порошка.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 12,84 (шир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,78 (дд, $J=8,44$, 1,59 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,32 (шир.с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,94-6,05 (м, 1H), 5,21 (дд, $J=10,27$, 1,22 Гц, 1H), 5,15 (дд, $J=17,12$, 1,22 Гц, 1H), 4,86 (д, $J=5,14$ Гц, 2H), 4,61 (кв, $J=6,93$ Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,35 (т, $J=7,09$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=0,75 мин, $[M+H]^+=353,2$.

Стадия 3: (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)

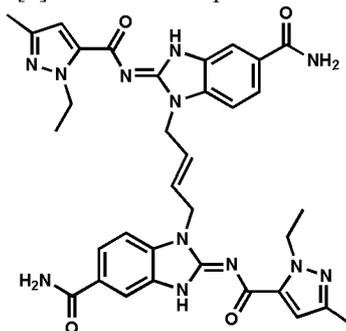


К раствору 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (70 мг, 0,199 ммоль) в DCM (1,0 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляли по каплям раствор п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (37,8 мг, 0,199 ммоль) в MeOH (1,0 мл) и полученный прозрачный раствор концентрировали в вакууме. Стекловидный остаток после выпаривания перемешивали с DCM (4,0 мл) до получения молочной суспензии. Катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения (18,67 мг, 0,030 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку Biotage® емкостью 5 мл в атмосфере N₂. Затем добавляли вышеуказанную молочную суспензию и смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч в микроволновом реакторе. По истечении этого периода добавляли 5,0 мл MeOH с последующим добавлением раствора 1,0 М KHMDS в ТГФ (0,25 мл) в MeOH (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, концентрировали в вакууме и подвергали нормальнофазовой хроматографии на силикагеле (Biotage® Ultra SNAP картридж с силикагелем 25 г, смесь 0-40% градиент MeOH/DCM) с получением зеленовато-белого твердого вещества. Затем твердое вещество промывали 0,2 мл MeOH для удаления темно-зеленого остатка рутения с получением (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (14 мг, 0,02 ммоль, выход 19,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 2H), 7,97 (с, 2H), 7,94 (шир. с, 2H), 7,71 (д, J=8,34, 1,26 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,34 (шир.с, 2H), 6,55 (с, 2H), 5,93 (шир.с, 2H), 4,83 (шир. с, 4H), 4,53 (кв, J=6,82 Гц, 4H), 2,12 (с, 6H), 1,27 (т, J=7,07 Гц, 6H).

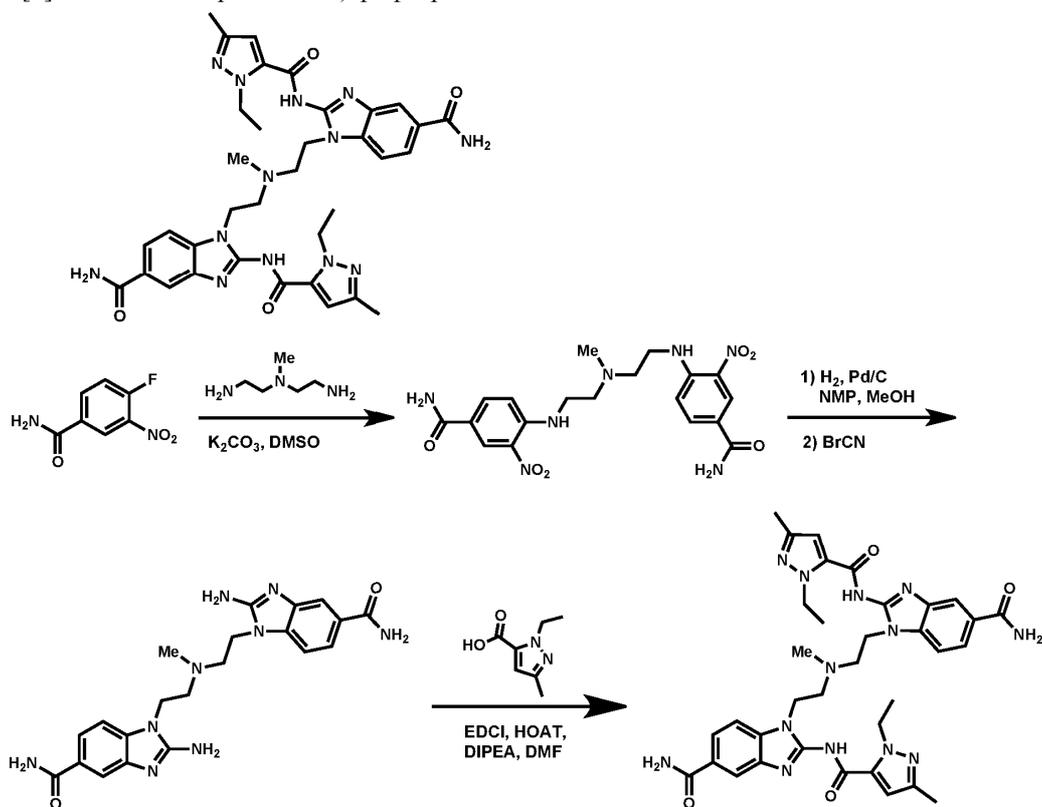
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,79 мин, [M+H]⁺=677,5.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (2E,2'E)-1,1'-((E)-бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)

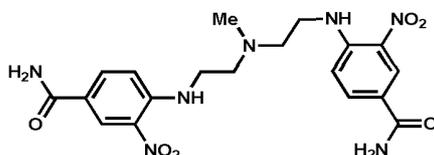


Пример 3.

1,1'-((Метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)трифторацетат

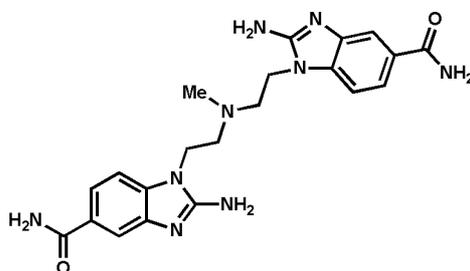


Стадия 1: 4,4'-(((метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(азандиил))-бис-(3-нитробензамид)



Смесь N¹-(2-аминоэтил)-N¹-метилэтан-1,2-диамина (0,318 г, 2,72 ммоль), K₂CO₃ (1,501 г, 10,86 ммоль) и 4-фтор-3-нитробензамид (1 г, 5,43 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и высушивали при пониженном давлении с получением 4,4'-(((метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(азандиил))-бис-(3-нитробензамид) (800 мг, 1,62 ммоль, выход 59,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,01 мин, [M+H]⁺=446.

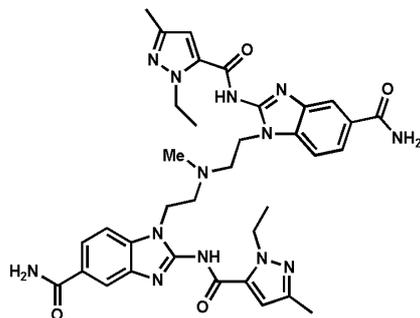
Стадия 2: 1,1'-((метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(2-амино-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



4,4'-(((Метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(азандиил))бис (3-нитробензамид) (700 мг, 1,572 ммоль) и 10% Pd/C (84 мг, 0,079 ммоль) в смеси NMP (20 мл) и MeOH (30 мл) перемешивали в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре в течение ночи. Катализатор удаляли фильтрованием и MeOH удаляли при пониженном давлении. Затем добавляли цианогенбромид (416 мг, 3,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Добавляли Et₂O и полученный осадок собирали фильтрованием и высушивали при пониженном давлении с получением 1,1'-((метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(2-аминобензо-1Н-[d]имидазол-5-карбоксамид) (500 мг, 1,03 ммоль, выход 65,8%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=0,94 мин,

$[M+H]^+ = 435,8$.

Стадия 3: 1,1'-((метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)трифторацетат

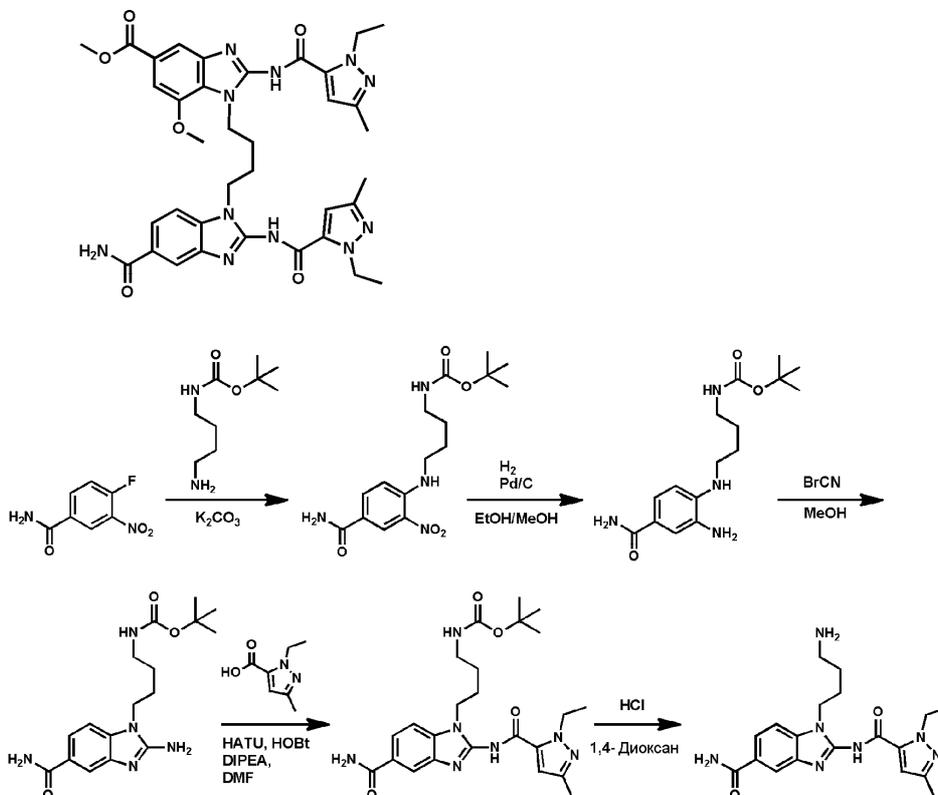


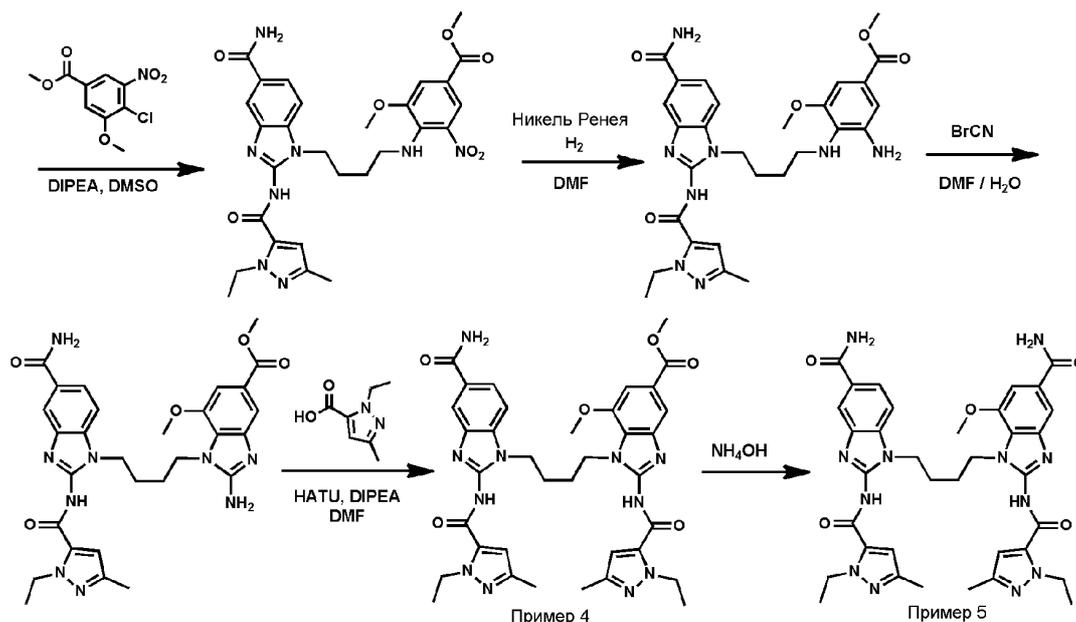
К смеси 1,1'-((метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)(300 мг, 0,689 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (212 мг, 1,378 ммоль), HOAt (281 мг, 2,067 ммоль) и EDC гидрохлорида (396 мг, 2,067 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли DIPEA (267 мг, 2,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой (30 мл) и реакционную смесь экстрагировали DCM (3×50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Gilson®, Gemini® C18, градиент 35-95% MeCN:H₂O 0,1% ТФК) с получением 1,1'-((метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) трифторацетата (130 мг, 0,18 ммоль, выход 26%) в виде серого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (с, 1H), 7,98 (с, 4H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,37 (с, 2H), 6,59 (с, 2H), 4,56 (д, J=6,7 Гц, 4H), 4,18 (с, 4H), 3,35 (с, 8H), 2,09 (с, 6H), 1,32-1,25 (м, 6H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,14 мин, $[M+H]^+ = 708$.

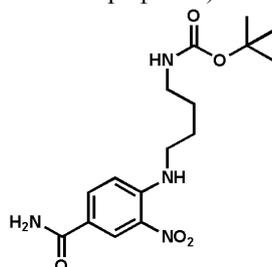
Пример 4.

Метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат





Стадия 1: трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)карбамат

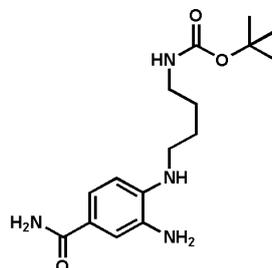


Смесь трет-бутил (4-аминобутил)карбамата (5,00 г, 26,6 ммоль), 4-фтор-3-нитробензамида (4,89 г, 26,6 ммоль) и K_2CO_3 (4,04 г, 29,2 ммоль) в ДМСО (25 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно разбавляли 125 мл воды через капельную воронку. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, высушивали на воронке Бюхнера и помещали в вакуумную печь при 56°C на 3 суток с получением указанного в заголовке соединения (9,2 г, 26,1 ммоль, выход 98%) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,67 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 8,40 (т, $J=5,43$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=6,82$ Гц, 2H), 7,30 (шир. с, 1H), 7,12 (д, $J=9,09$ Гц, 1H), 6,87 (шир. с, 1H), 3,42 (кв, $J=6,57$ Гц, 2H), 2,91-3,01 (м, 2H), 1,60 (д, $J=6,57$ Гц, 2H), 1,43-1,54 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,86 мин, $[M+H]^+=353$.

Стадия 2: трет-бутил (4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бутил)карбамат



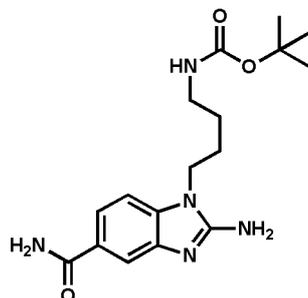
В круглодонную колбу емкостью 500 мл загружали трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)карбамат (9,2 г, 26,1 ммоль), 10% Pd/C (0,920 г, 8,64 ммоль) (влажный, Degussa), EtOH (100 мл) и MeOH (100 мл). Из колбы откачивали воздух и помещали под баллонный водород при перемешивании. Холодильник помещали в верхнюю часть колбы, и водородный баллон помещали поверх холодильника. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем из колбы откачивали воздух и суспензию фильтровали через слой Celite® с использованием EtOH для облегчения отмывки. Фильтрат концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум с получением указанного в заголовке соединения (8,4 г, 26,1 ммоль, 100% выход) в виде черного твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,44 (шир. с, 1H), 7,04-7,15 (м, 2H), 6,85 (т, $J=5,43$ Гц, 1H), 6,74 (шир.с, 1H), 6,37 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 4,89 (т, $J=5,18$ Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 2H), 3,07 (кв, $J=6,48$ Гц, 2H), 2,97

(кв, J=6,40 Гц, 2H), 1,45-1,64 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,68 мин, [M+H]⁺=323,1.

Стадия 3: трет-бутил (4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамат гидро-бромид

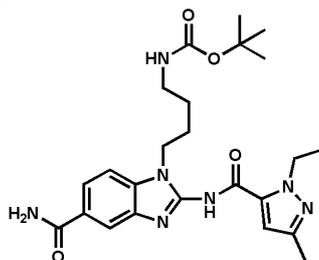


трет-Бутил (4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бутил)карбамат (8,40 г, 26,1 ммоль) растворяли в MeOH (110 мл) и добавляли через шприц 5 М раствор цианогенбромида в CH₃CN (5,73 мл, 28,7 ммоль). Темную реакционную смесь накрывали и перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум с получением указанного в заголовке соединения (11,17 г, 26,1 ммоль, 100% выход) в виде темного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (шир. с, 1H), 8,74 (шир. с, 2H), 8,08 (шир.с, 1H), 7,80-7,90 (м, 2H), 7,64 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,44 (шир. с, 1H), 6,89 (т, J=5,56 Гц, 1H), 4,15 (т, J=7,20 Гц, 2H), 2,96, J=6,32 Гц, 2H), 1,66 (д, J=7,07 Гц, 2H), 1,42-1,50 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,62 мин, [M+H]⁺=348,1.

Стадия 4: трет-бутил (4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамат

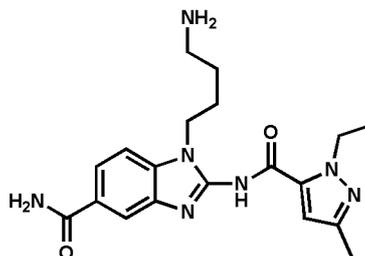


Смесь трет-бутил (4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамата гидробромида (11,17 г, 26,1 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (4,82 г, 31,3 ммоль), HATU (11,90 г, 31,3 ммоль), DIPEA (18,22 мл, 104 ммоль) и HOBT (1,997 г, 13,04 ммоль) в DMFA (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакционную смесь разбавляли 300 мл воды и 300 мл EtOAc, переносили в делительную воронку, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные EtOAc слои промывали насыщенным NH₄Cl (2×200 мл), водой (1×200 мл) и насыщенным раствором соли (2×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум. Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (Isco® Combiflash, смесь 0-20% MeOH:DCM, колонка 330 г, загружали в 50 мл DCM). Целевые фракции объединяли, концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум с получением указанного в заголовке соединения в виде фиолетового твердого вещества (9,53 г, 19,71 ммоль, выход 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (с, 1H), 8,01 (шир.с, 2H), 7,81 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 6,80-6,86 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,64 (кв, J=6,82 Гц, 2H), 4,23 (т, J=6,44 Гц, 2H), 2,98 (д, J=5,81 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,57 Гц, 2H), 1,40-1,48 (м, 2H), 1,30-1,40 (м, 13H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,89 мин, [M+H]⁺=484,3.

Стадия 5: 1-(4-аминобутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид 2 гидрохлорид



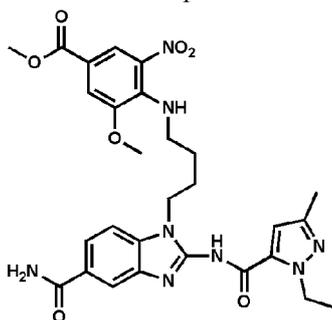
Охлажденную на льду круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую трет-бутил (4-(5-

карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамат (9,53 г, 19,71 ммоль) обрабатывали 4 М HCl в 1,4-диоксане (42,0 мл, 168 ммоль). Ледяную баню удаляли и фиолетовую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, помещали в высокий вакуум и полученное твердое вещество помещали в вакуумную печь при 50°C на 15 ч и охлаждали в высоком вакууме с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества, которое также содержало 1,4-диоксан (11,89 г, предположительно 19,7 ммоль, выход 100%). Вещество использовали как таковое без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (шир. с, 1H), 8,03 (д, J=1,26 Гц, 2H), 7,77-7,87 (м, 4H), 7,62 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,38 (шир. с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6-5 (шир.с, 1H), 4,63 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 4,28 (т, J=6,57 Гц, 2H), 2,77-2,87 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,81-1,91 (м, 2H), 1,52-1,60 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,07 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,60 мин, [M+H]⁺=384,2.

Стадия 6: метил 4-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)амино)-3-метокси-5-нитробензоат

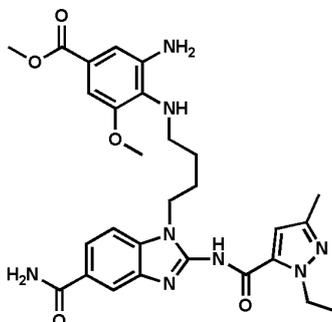


В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250, снабженную холодильником, большой мешалкой и внутренним термометром, загружали 1-(4-аминобутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорид (9,38 г, 20,55 ммоль) и метил 4-хлор-3-метокси-5-нитробензоат (5,048 г, 20,55 ммоль). Добавляли ДМСО (50 мл), затем DIPEA (17,95 мл, 103 ммоль) и темную суспензию нагревали при 100°C в течение примерно 24 ч, охлаждали и добавляли по каплям к 500 мл перемешиваемой воды. После завершения добавления полученную оранжевую суспензию перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Выделенную оранжево-красную пасту промывали водой и гексаном, высушивали на воронке Бюхнера и затем в вакуумной печи при 56°C в течение 20 ч. Затем красноватое твердое вещество растирали с Et₂O (60 мл) и отделяли фильтрованием. Растирание и фильтрование повторяли. Полученное твердое вещество помещали в вакуумную печь при 56°C на 3 суток с получением указанного в заголовке соединения (11,17 г, 18,85 ммоль, выход 92%) в виде красноватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,78 (шир. с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,53 Гц, 2H), 7,79 д, J=8,28 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,31 (шир.с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,60 (д, J=7,03 Гц, 2H), 4,23 (шир. с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,53 (д, J=5,77 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,82 (шир. с, 2H), 1,62 (шир. с, 2H), 1,35 (т, J=7,03 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,67 мин, [M+H]⁺=711,6.

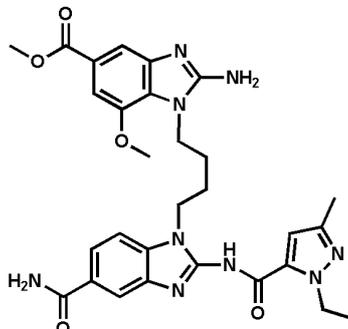
Стадия 7: метил 3-амино-4-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)амин)-5-метоксибензоат



Метил 4-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)амино)-3-метокси-5-нитробензоат (5,0 г, 8,44 ммоль) в основном растворяли в ДМФА (50 мл) при перемешивании при комнатной температуре в круглодонной колбе емкостью 250 мл. Добавляли никель Ренея (никель Ренея в воде, примерно 10 мл суспензии, Aldrich) и к колбе присоединяли холодильник. Поверх холодильника помещали трехходовой запорный кран с присоединенным водородным баллоном и из установленной системы откачивали воздух, заполняли водородом, откачивали и, наконец, заполняли водородом. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 7 ч. Добавляли еще 8 мл су-

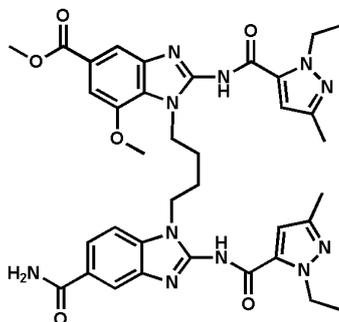
пензии никеля Ренея и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через Celite®, промывая ДМФА. Фильтрат, раствор ДМФА примерно 100 мл и 20 мл воды из суспензии никеля Ренея, содержащей целевой продукт, использовали в виде раствора непосредственно в следующей реакции. Предположительно количественный выход. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,73 мин, $[M+H]^+=563,4$.

Стадия 8: метил 2-амино-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат гидробромид



Метил 3-амино-4-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)амино)-5-метоксибензоат (раствор в смеси ДМФА/вода с предыдущей стадией) обрабатывали 5 М раствором цианогенбромида в CH_3CN (1,875 мл, 9,37 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум с получением коричневого полутвердого вещества. Полутвердый продукт растирали с EtOAc, энергично перемешивали в течение 30 мин и образовавшееся твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали на воронке Бюхнера с получением сырого указанного в заголовке продукта в виде желто-коричневого твердого вещества (5,08 г). Данное сырое вещество использовали без очистки. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,72 мин, $[M+H]^+=588,5$.

Стадия 9: метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



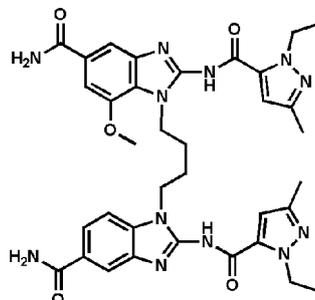
Смесь метил 2-амино-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата гидробромида (5,073 г, 7,59 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (1,277 г, 8,35 ммоль), NATU (3,46 г, 9,11 ммоль) и DIPEA (3,98 мл, 22,76 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем полученный остаток растирали с водой (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и частично высушивали на воронке Бюхнера с получением твердого вещества темного желто-коричневого цвета. Твердое вещество в основном растворяли в 150 мл смеси 10% IPA: хлороформ, разбавляли водой и фильтровали. Затем слои фильтрата разделяли и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и помещали в высокий вакуум с получением желто-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растирали с теплой смесью 10% IPA: хлороформ (100 мл) и фильтровали. Слои фильтрата разделяли, органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, добавляли к исходному желто-коричневому твердому веществу, концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум. Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (Biotage® Isolera, колонка Gold 120 г, смесь 0-10% MeOH:DCM в течение 30 мин, наносили в виде раствора в смеси DCM/MeOH). Целевые фракции продукта объединяли, концентрировали и помещали в высокий вакуум с получением светлого желто-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растирали с DCM (50 мл) и отделяли фильтрованием и помещали в вакуумную печь при 56°C на 30 ч с получением метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (1,0 г, 1,4 ммоль, выход 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,89 (с, 1H) 12,82 (с, 1H), 7,90-8,01 (м, 2H), 7,70-7,81 (м, 2H), 7,53 (д, 8,28 Гц, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 6,59 (д, $J=5,02$ Гц, 2H), 4,50-4,44 (м, 4H), 4,38 (шир.с, 2H), 4,27 (шир. с, 2H), 3,87 (д, $J=3,76$ Гц, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,86 (шир.с, 4H), 1,23-1,39 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,00 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=724,5$.

Пример 5.

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат



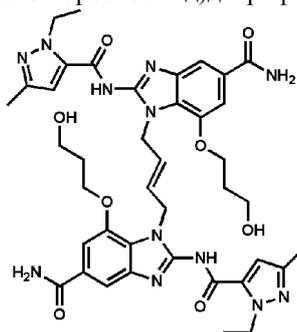
Метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (0,1624 г, 0,224 ммоль) суспендировали в NH_4OH (50 мл, 725 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 суток при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Gilson® Autoprep, кислотная колонка Luna, загружали в виде раствора в ДМСО, смесь 20-50% MeCN:вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением белого твердого вещества. Твердое вещество снова очищали (Gilson® Autoprep, кислотная колонка Luna, загружали в виде раствора в ДМСО, смесь 20-50% MeCN:вода с 0,1% ТФК) и целевые фракции объединяли, концентрировали, помещали в высокий вакуум и затем высушивали в вакуумной печи в течение 15 ч при 56°C с получением 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетата в виде белого твердого вещества (76 мг, 0,081 ммоль, выход 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,79 (шир. с, 1H), 7,97 (д, $J=1,47$ Гц, 3H), 7,76 (дд, $J=8,56$, 1,47 Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,22$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,27-7,39 (м, 3H), 6,60 (д, $J=8,31$ Гц, 2H), 4,57 (квint, $J=7,09$ Гц, 4H), 4,37 (шир.с, 2H), 4,28 (шир. с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,11 (д, $J=4,16$ Гц, 6H), 1,86 (шир.с 4H), 1,31 (тд, $J=7,03$, 4,52 Гц, 6H).

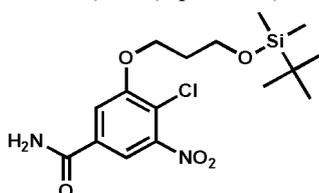
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=0,85 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=709,5$.

Пример 6.

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дитрифторацетат



Стадия 1: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)оксипропокси)-4-хлор-5-нитробензамид



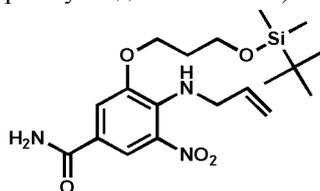
(3-Бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (7,3 г, 28,8 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (75 мл), добавляли 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (4,8 г, 22,16 ммоль) и затем K_2CO_3 (6,13 г, 44,3 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в EtOAc (600 мл), промывали водой (600 мл), насыщенным раствором соли, вы-

сушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20-80% гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (7,43 г, 19,1 ммоль, выход 86%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 8,29 (шир. с, 1H), 8,05 (д, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,77 (шир.с, 1H), 4,30 (т, $J=5,99$ Гц, 2H), 3,80-0,90 (м, 9H), 0,02 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,40 мин, $[M+H]^+=389$.

Стадия 2: 4-(аллиламино)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-нитробензамид

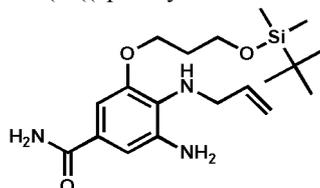


3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамид (2,05 г, 5,27 ммоль) растворяли в сухом NMP (12 мл), добавляли аллиламин (1,204 г, 21,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество аллиламина (900 мг, 15,8 ммоль) и нагревали при 120°C в течение еще 20 мин. Реакционную смесь выливали в EtOAc (150 мл), промывали водой (150 мл), насыщенным раствором соли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20-80% гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1,99 г, 4,86 ммоль, выход 92%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 8,19 (с, 1H), 8,02 (шир.с, 1H), 7,74 (т, $J=6,02$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,31 (шир. с, 1H), 5,89 (ддт, $J=16,53, 10,89, 5,36, 5,36$ Гц, 1H), 5,05-5,19 (м, 2H), 4,09-4,22 (м, 4H), 3,79 (т, $J=5,90$ Гц, 2H), 1,99 (т, $J=5,77$ Гц, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,41 мин, $[M+H]^+=410$.

Стадия 3: 4-(аллиламино)-3-амино-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамид

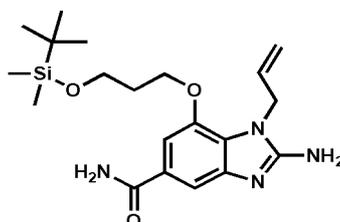


4-(Аллиламино)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-нитробензамид (1,91 г, 4,66 ммоль) растворяли в AcOH (13,3 мл), добавляли порошок цинка (1,220 г, 18,65 ммоль) (одной порцией) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 45 мин добавляли дополнительное количество цинка (610 мг, 9,32 ммоль) и перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат выливали в EtOAc (125 мл), промывали 10% водным раствором Na_2CO_3 (125 мл), насыщенным раствором соли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 7,60 (шир. с, 1H), 6,93 (д, $J=8,80$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=1,71$ Гц, 1H) (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 5,82-5,95 (м, 1H), 5,14 (дд, $J=17,12, 1,96$ Гц, 1H), 4,95-5,08 (м, 1H), 4,68 (шир. с, 1H), 3,97-4,07 (м, 2H), 3,71-3,86 (м, 2H), 3,60 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 1,84-1,96 (м, 4H), 0,75-0,92 (м, 9H), 0,02-0,08 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,04 мин, $[M+H]^+=380$.

Стадия 4: 1-аллил-2-амино-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромид



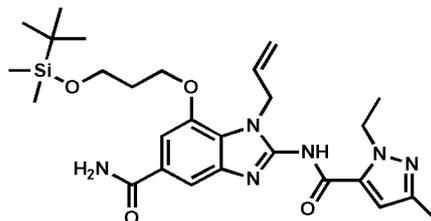
4-(Аллиламино)-3-амино-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамид (1,769 г, 4,66 ммоль) растворяли в сухом MeOH (25 мл), добавляли цианогенбромид (0,543 г, 5,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток перемешивали с EtOAc (20 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердые частицы выделяли фильтрованием и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (1,56 г, 3,21 ммоль, выход 69%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 12,94 (шир. с, 1H), 8,60 (шир.с, 2H), 8,08 (шир.с, 1H), 7,51 (д,

$J=0,98$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=0,98$ Гц, 2H), 5,92-6,08 (м, 1H), 5,21 (дд, $J=10,51, 0,98$ Гц, 1H), 4,98-5,08 (м, 1H), 4,92 (д, $J=4,65$ Гц, 1H), 4,16-4,29 (м, 2H), 3,74-3,81 (м, 2H), 1,93-2,07 (м, 2H), 0,81-0,91 (м, 9H), 0,04-0,07 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,02 мин, $[M+H]^+=405$.

Стадия 5: 1-аллил-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

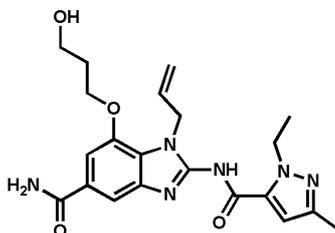


1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,579 г, 3,76 ммоль), NATU (1,429 г, 3,76 ммоль) и HOBT (0,240 г, 1,565 ммоль) объединяли с сухим ДМФА (12 мл). Добавляли Et_3N (1,7 мл, 12,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли 1-аллил-2-амино-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромид (1,52 г, 3,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в EtOAc (120 мл), промывали водой (120 мл), насыщенным раствором соли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 80-100% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г, 1,98 ммоль, выход 63%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 12,85 (шир. с, 1H), 7,91-8,05 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,32 (шир. с, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,96-6,13 (м, 1H), 5,14 (д, $J=9,29$ Гц, 1H), 4,91-5,03 (м, 3H), 4,61 (кв, $J=7,01$ Гц, 2H), 4,24 (т, $J=5,87$ Гц, 2H), 3,81 (т, $J=6,11$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,07 (м, 2H), 1,34 (т, $J=7,09$ Гц, 3H), 0,80-0,92 (м, 9H), 0,04 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,40 мин, $[M+H]^+=541$.

Стадия 6: 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

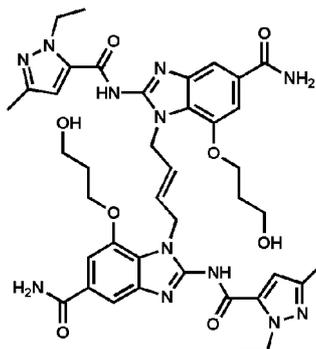


1-Аллил-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (700 мг, 1,30 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (6 мл), добавляли AcOH (0,15 мл, 2,60 ммоль) с последующим добавлением TBAF (2,6 мл, 1 М раствор в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота и выливали в EtOAc и воду (по 40 мл каждого) и энергично встряхивали. Нерастворимое вещество отфильтровали и высушивали с получением 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (460 мг, 1,08 ммоль, 83%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 12,84 (шир. с, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (шир. с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,98-6,12 (м, 1H), 5,15 (д, $J=9,05$ Гц, 1H), 4,92-5,04 (м, 3H), 4,54-4,68 (м, 3H), 4,24 (т, $J=6,24$ Гц, 2H), 3,63 (кв, $J=6,11$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,97 (квинт, $J=6,17$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J=7,09$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,79 мин, $[M+H]^+=427$.

Стадия 7: (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дитрифторацетат

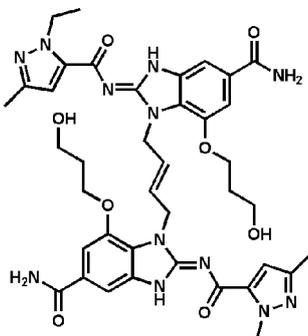


1-Аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,23 ммоль) растворяли в смеси DCM:MeOH 1:1 (5 мл). К раствору добавляли TsOH-H₂O (45 мг, 0,23 ммоль) в виде раствора в MeOH (1,5 мл) и реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли DCM (5 мл) и тонкую суспензию переносили во флакон для микроволнового реактора, содержащий хлорид (1,3-диметилимидазолидин-2-илиден)(2-изопропоксибензилиден)рутения (VI) (22 мг, 0,035 ммоль). Колбу дегазировали и нагревали при 80°C в микроволновом реакторе в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (3 мл) и выпаривали в атмосфере азота. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Gilson®, элюируя смесью 10-60% ACN/вода/0,1% ТФК), и фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)дитрифторацетата (57 мг, выход 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (шир. с, 2H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,64 (с, 2H), 7,35 (шир.с, 2H), 7,31 (с, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,81 (шир. с, 2H), 4,91 (шир., 4H), 4,52 (кв, J=6,93 Гц, 5H), 4,02 (т, J=6,36 Гц, 5H), 3,41 (т, J=5,99 Гц, 4H), 2,06-2,15 (м, 6H), 1,59-1,70 (м, 4H), 1,27 (т, J=7,09 Гц, 6H).

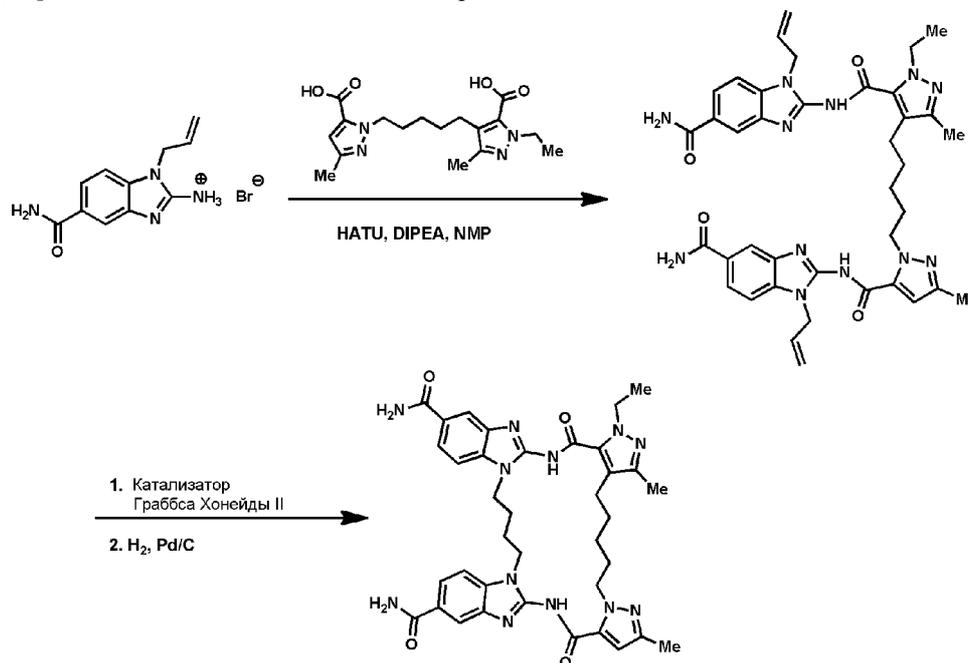
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,81 мин, [M+H]⁺=825.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (2E,2'E)-1,1'-(E)-бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)дитрифторацетата

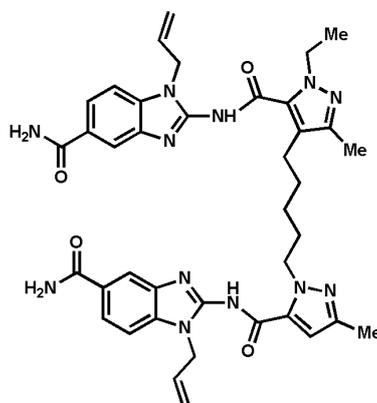


Пример 7.

8-Этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-п]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксаимид



Стадия 1: 1-аллил-2-(1-(5-(5-((1-аллил-5-карбамоил-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксаимидо)-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксаимид



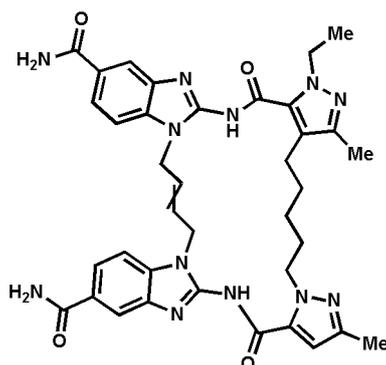
В герметично закрытую пробирку Biotage® емкостью 5,0 мл загружали 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (634 мг, 1,820 ммоль), 1-аллил-2-амино-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксаимид гидробромид (1352 мг, 4,55 ммоль) и NMP (13 мл). После перемешивания в течение 1 мин при комнатной температуре добавляли DIPEA (3,17 мл, 18,20 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 1 ч. По истечении этого периода добавляли 5,0 мл воды и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем смесь выливали в 250 мл ледяной воды и энергично перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, смывали с фильтра, используя смесь MeOH/DCM, концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (колонка Biotage® Ultra SNAP SiO₂ 100 г: смесь 0-40% MeOH/EtOAc) с получением 1-аллил-2-(1-(5-(5-((1-аллил-5-карбамоил-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксаимидо)-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксаимид (840 мг, 1,128 ммоль, выход 62%) в виде розового твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (с, 1Н), 12,81 (с, 1Н), 7,99-8,02 (м, 2Н), 7,97 (шир. ддд, J=8,34, 3,66, 1,39 Гц, 2Н), 7,41 (дд, J=16,93, 8,34 Гц, 2Н), 7,34 (шир.с, 2Н), 6,65 (с, 1Н), 5,87-6,02 (м, 2Н), 4,99-5,22 (м, 4Н), 4,82 (дд, J=11,62, 4,80 Гц, 4Н), 4,50-4,61 (м, 4Н), 2,73 (т, J=7,45 Гц, 2Н), 2,15 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н), 1,71-1,85 (м, 2Н), 1,45-1,55 (м, 2Н), 1,27-1,34 (м, 5Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,93 мин, [M+H]⁺=745,7.

Стадия 2: 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо-

[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



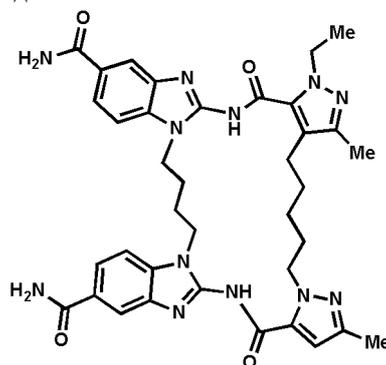
В четыре герметично закрытые пробирки Biotage® емкостью 20 мл загружали вместе 1-аллил-2-(1-(5-(5-((1-аллил-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (160 мг, 0,215 ммоль), катализатор Ховейды-Грabbса второго поколения (26,9 мг, 0,043 ммоль) и только дегазированный 1,2-дихлорэтан (DCE) (80 мл). Герметично закрытые пробирки нагревали в микроволновом реакторе в течение 4 ч при 100°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры в каждую пробирку добавляли MeOH (1,0 мл) и полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. В каждую пробирку добавляли раствор 2-изоцианоацетата калия (15 мг в 1,5 мл MeOH) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Содержимое пробирок объединяли, концентрировали в вакууме, затем остаток выпаривали в минимальном объеме смеси DCM/MeOH и очищали хроматографией на силикагеле (колонка Biotage® Ultra SNAP SiO₂ 100 г, смесь 0-40% MeOH/EtOAc) с получением целевого продукта (61 мг) в виде бледно-зеленого твердого вещества со смесью алкеновых изомеров. Продукт дополнительно очищали (колонка Biotage® Ultra SNAP SiO₂ 25 г, градиент смеси 0-20% MeOH/DCM) с получением 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид в виде смеси транс- и цис-изомеров 7:1 (54 мг, 0,075 ммоль, выход 35%).

Характеристика транс-изомера:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (с, 1H), 12,84 (с, 1H), 7,98 (шир., 4H), 7,77 (дд, J=7,71, 3,16 Гц, 2H), 7,33-7,48 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,89-5,98 (м, 1H), 5,66-5,75 (м, 1H) д, J=7,83 Гц, 4H), 4,73 (т, J=6,95 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=6,99 Гц, 2H), 2,72-2,80 (м, 2H), 3H), 2,10 (с, 3H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,44 (шир. с, 2H), 1,30 (т, J=7,07 Гц, 5H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,82 мин, [M+H]⁺=717,6.

Стадия 3: 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



В круглодонную колбу загружали 10% Pd/C (200 мг, 0,188 ммоль) и продували азотом. Добавляли раствор 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид (100 мг, 0,140 ммоль, смесь транс- и цис-изомеров 7:1) в смеси MeOH (20,0 мл) и ТГФ (20,0 мл), колбу продували водородом и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 23 ч. Затем колбу открывали для поступления воздуха, интенсивно перемешивали в течение 15 мин и фильтровали, Pd/C промывали MeOH/ТФК, фильтрат концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (колонка Biotage® Ultra SNAP SiO₂ 25 г, смесь 0-20% MeOH/DCM) с получением 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-

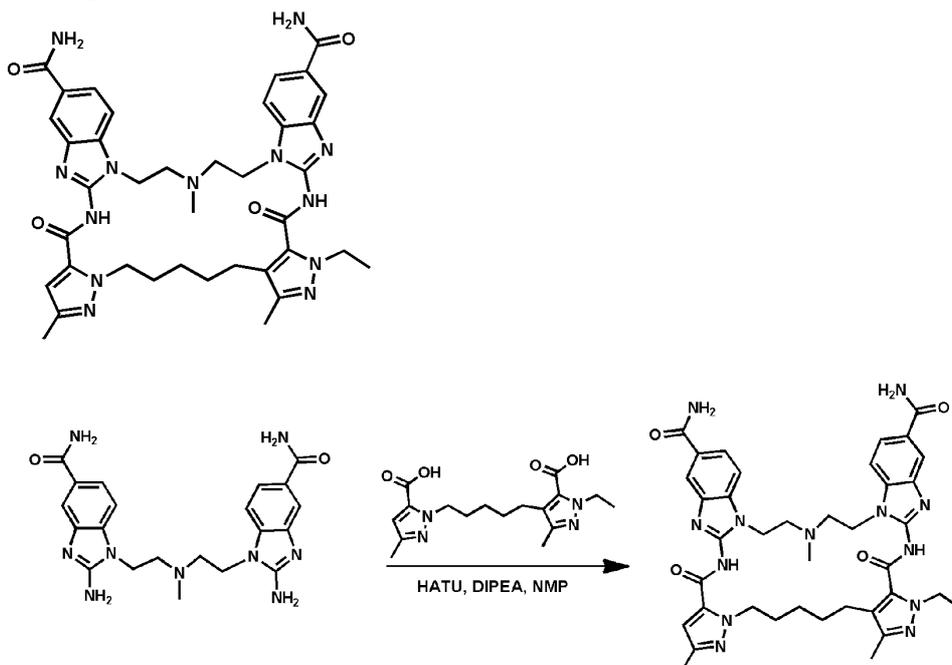
тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамида (56 мг, 0,078 ммоль, выход 55,8%) в виде бледно-розового твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,88 (шир.с, 2H), 8,02 (с, 4H), 7,79-7,87 (м, 2H), 7,67 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,37 (шир.с, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,74 (т, $J=6,57$ Гц, 2H), 4,48 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,91 (с, м, 2H), 1,44-1,54 (м, 2H), 1,35-1,42 (м, 2H), 1,29 (т, $J=7,07$ Гц, 3H)).

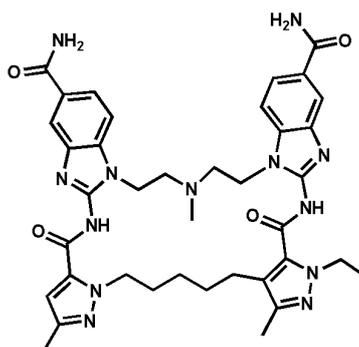
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,81 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=719,7$.

Пример 8.

8-Этил-10,18,30-триметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрадекагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-б]бензо[4,5]имидазо[1,2-и]дипиразоло[5,1-м:4',3'-т][1,3,6,9,11,14]гексаазаациклодокозин-3,24-дикарбоксамида



8-Этил-10,18,30-триметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрадекагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-б]бензо[4,5]имидазо[1,2-и]дипиразоло[5,1-м:4',3'-т][1,3,6,9,11,14]гексаазаациклодокозин-3,24-дикарбоксамида



К раствору гексафторфосфата 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (576 мг, 1,516 ммоль), 1,1'-((метилазандиил)-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида) (300 мг, 0,689 ммоль, из примера 3) и 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (240 мг, 0,689 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли DIPEA (267 мг, 2,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 1 ч (150 Вт). Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органическую фазу промывали водой (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок Gilson®, Gemini® C18, градиент 2-95% MeCN:H₂O 0,1% ТФК) с получением 8-этил-10,18,30-триметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[2,1-б]бензо[4,5]имидазо[1,2-и]дипиразоло[5,1-м:4',3'-т][1,3,6,9,11,14]гексаазаациклодокозин-3,24-дикарбоксамида (25 мг, 0,03 ммоль, 4,56%) в виде коричневого твердого вещества.

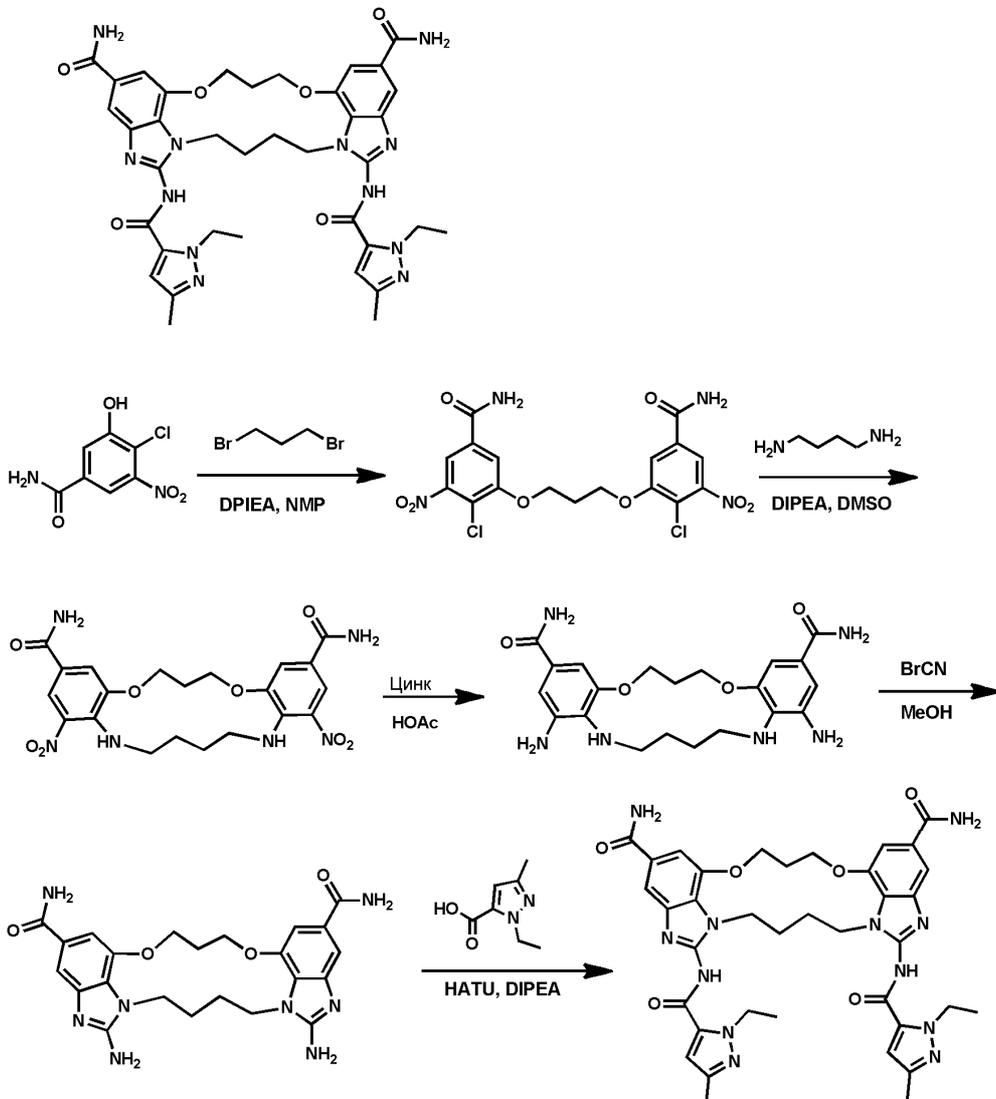
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,00 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 2H),

6,76 (с, 1H), 4,77-4,77 (м, 2H), 4,70-4,67 (м, 2H), 4,57-4,51 (м, 4H), 3,98 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,78 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,18-2,15 (м, 6H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,39-1,33 (м, 6H), 1,17-1,07 (с, 2H).

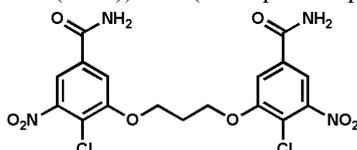
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,26 мин, $[M+H]^+=748$.

Пример 9.

1,15-бис-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетразациклопентадека[1,2,3-сd:11,10,9-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид



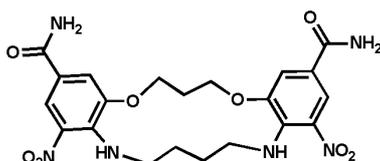
Стадия 1: 5,5'-(пропан-1,3-диил-бис-(окси))-бис-(4-хлор-3-нитробензамид)



4-Хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (2 г, 9,23 ммоль), 1,3-дибромпропан (932 мг, 4,62 ммоль), DIPEA (3,23 мл, 18,47 ммоль) перемешивали в NMP (5 мл) во флаконе для микроволнового реактора емкостью 20 мл. Затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и осадок отделяли фильтрованием и промывали водой. Затем твердое вещество высушивали в вакууме при 55°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 5,71 ммоль, выход 61,8%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,99 мин, $[M+H]^+=473,1$.

Стадия 2: 1,13-динитро-7,8,14,15,16,17,18,19-октагидро-6H-добензо[b,j][1,12,4,9]диоксадиазациклопентадецин-3,11-дикарбоксамид

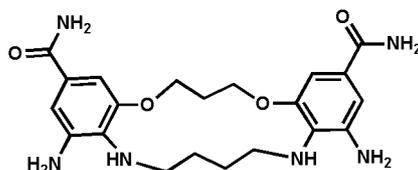


5,5'-(Пропан-1,3-диил-бис-(окси))-бис-(4-хлор-3-нитробензамид) (2700 мг, 5,71 ммоль), бутан-1,4-диамин (503 мг, 5,71 ммоль), DIPEA (2,491 мл, 14,26 ммоль) перемешивали в ДМСО (8 мл) во флаконе для микроволнового реактора емкостью 20 мл. Затем его нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали с получением целевого продукта в виде оранжевого твердого вещества. Затем твердое вещество высушивали в вакууме при 55°C в течение ночи с получением оранжевого твердого вещества (примерно 2,5 г, 5,12 ммоль, выход 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,20-8,16 (м, 2H), 8,05-7,95 (м, 4H), 7,62 (д, J=1,71 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,26 Гц, 4H), 3,56-3,42 (м, 4H), 2,47-2,38 (м, 2H), 1,65 (шир.с, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,93 мин, [M+H]⁺=489,2.

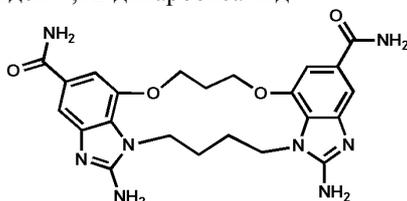
Стадия 3: 1,13-диамино-7,8,14,15,16,17,18,19-октагидро-6H-добензо[b,j][1,12,4,9]диоксадиазациклопентадецин-3,11-дикарбоксамида



В круглодонной колбе емкостью 50 мл 1,13-динитро-7,8,14,15,16,17,18,19-октагидро-6H-добензо[b,j][1,12,4,9] диоксадиазациклопентадецин-3,11-дикарбоксамида (2,5 г, 5,12 ммоль) перемешивали в AcOH (14,7 мл, 256 ммоль). Затем порциями добавляли цинк (1,67 г, 25,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Вещество очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Gilson®, Gemini®: CH₃CN, градиент 0,1% NH₄OH/вода 2-20%) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,2 ммоль, выход 3,9%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,39 мин, [M+H]⁺=429,3.

Стадия 4: 1,15-диамино-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']диинден-4,12-дикарбоксамида

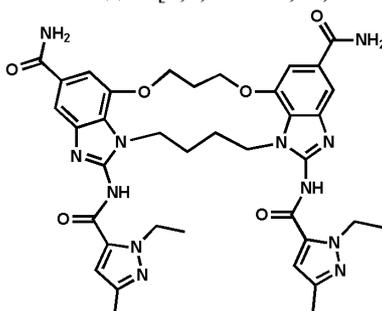


В реакционном флаконе емкостью 20 мл 1,13-динитро-7,8,14,15,16,17,18,19-октагидро-6H-добензо[b,j][1,12,4,9] диоксадиазациклопентадецин-3,11-дикарбоксамида (140 мг, 0,377 ммоль) перемешивали в MeOH (5 мл) и обрабатывали цианогенбромидом (69,2 мг, 0,653 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли воду (10 мл), твердое вещество выделяли фильтрованием и высушивали в вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,188 ммоль, выход 57,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,04 (д, J=2,01 Гц, 2H), 6,97 (д, J=1,76 Гц, 2H), 4,30 (с, 4H), 3,04 (шир. с, 4H), 2,46-2,33 (м, 2H), 1,45 (шир.с, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,47 мин, [M+H]⁺=479,3.

Стадия 5: 1,15-бис-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида)-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']диинден-4,12-дикарбоксамида



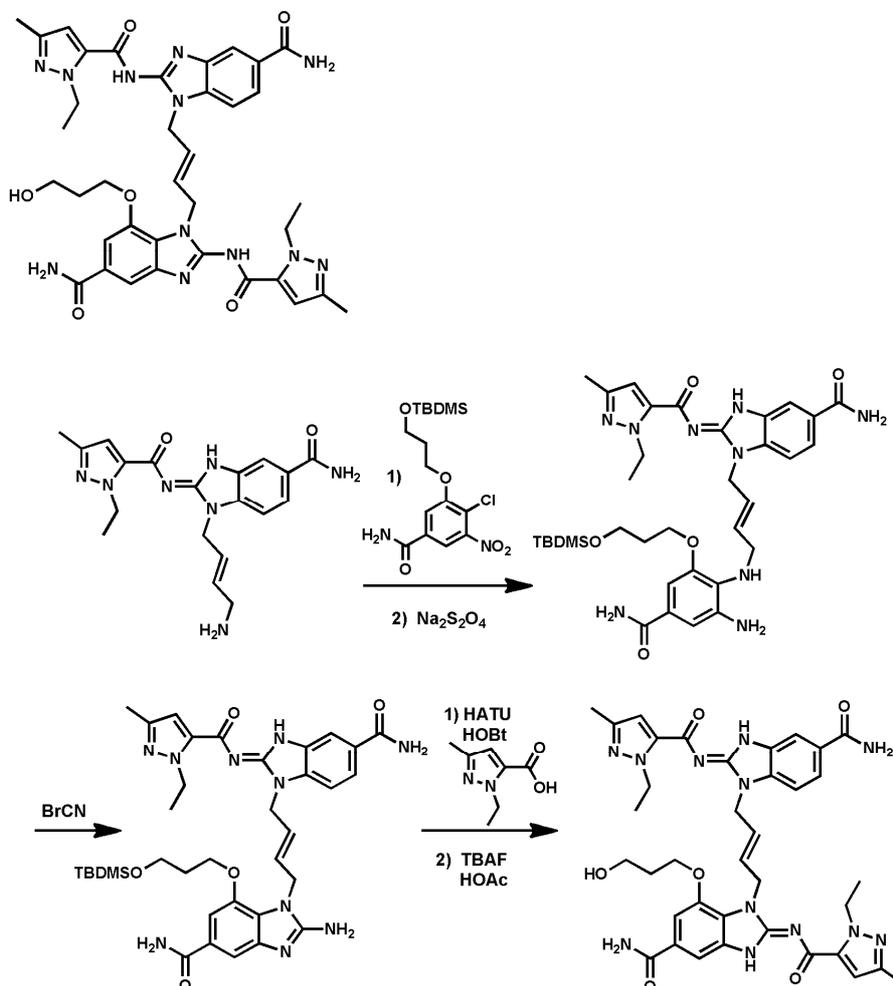
В реакционный флакон емкостью 20 мл добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую ки-

слоту (90 мг, 0,581 ммоль), гексафторфосфат 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (V) (221 мг, 0,581 ммоль), ДИРЕА (0,135 мл, 0,775 ммоль), ДМФА (5 мл) с последующим добавлением 1,15-диамино-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7Н-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазапентадека[1,2,3-*cd*:11,10,9-*c'd'*]диинден-4,12-дикарбоксамида (90 мг, 0,194 ммоль). Реакционный флакон герметично закрывали и нагревали до 140°C в течение 30 мин. К раствору добавляли воду (20 мл) и полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали на воздухе с получением коричневого твердого вещества. Затем неочищенный продукт растворяли в ДМСО (6 мл) и добавляли воду (20 мл). Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и высушивали в вакууме с получением 1,15-бис-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7Н-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазапентадека[1,2,3-*cd*:11,10,9-*c'd'*]диинден-4,12-дикарбоксамида (50 мг, 0,063 ммоль, выход 32,7%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

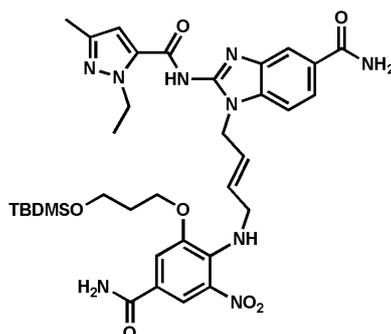
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 12,84 (шир. с, 2Н), 8,00 (шир.с, 2Н), 7,67 (с, 2Н), 7,46 (с, 2Н), 7,37 (шир.с, 2Н), 6,59 (с, 2Н), 4,60 (д, J=6,78 Гц, 4Н), 4,48 (д, J=4,52 Гц, 4Н), 4,38 (шир.с, 4Н), 2,55 (с, 6Н), 2,12 (с, 4Н), 2,06 (д, J=6,02 Гц, 2Н), 1,33 (т, J=7,03 Гц, 6Н) ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,92 мин, [M+H]⁺=751,5.

Пример 10.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[*d*]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид



Стадия 1: (E)-1-(4-((2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид

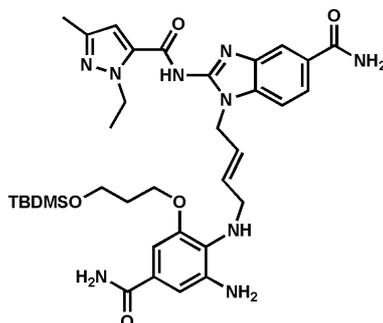


В пробирку для микроволнового реактора, содержащую (E)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид (517 мг, 1,24 ммоль, в ДМСО (10 мл), добавляли ТЕА (0,28 мл, 2,0 ммоль), затем K_2CO_3 (274 мг, 1,98 ммоль) и 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамид (385 мг, 0,990 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C. Через 7 ч смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-90% EtOAc, для удаления примесей, с последующим элюированием 0-10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,273 ммоль, выход 28%) в виде оранжевого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), 1,6 (д, $J=8,11$ Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,31-7,43 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,94-8,08 (м, 3H) (м, 3H), 6,62 (с, 1H), 5,74-5,81 (м, 2H), 4,80 (шир.с, 2H), 4,59 (д, $J=6,84$ Гц, 2H), 4,13 (шир. с, 2H), 4,01 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 3,63 (т, $J=5,96$ Гц, 2H), 2. 16 (с, 3H), 1,76-1,88 (м, 2H), 1,33 (т, $J=7,10$ Гц, 3H), 0,74-0,82 (м, 9H), -0,06 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,23 мин, $[M+H]^+=734,6$.

Стадия 2: (E)-1-(4-((2-амино-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

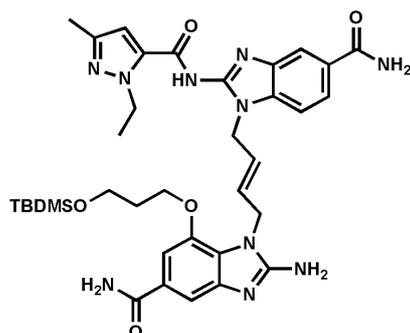


(E)-1-(4-((2-((3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (1 г, 1,363 ммоль) суспендировали в MeOH (20 мл) и добавляли гидроксид аммония (4,62 мл, 34,1 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем добавляли натриевую соль гидросернистой кислоты (1,675 г, 8,18 ммоль) в воде (5 мл). Через 60 мин добавляли EtOAc (300 мл) и смесь экстрагировали водой (50 мл×3). Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 1,009 ммоль, выход 74,0%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,80 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (шир.с, 1H), 7,75 (дд, $J=8,49, 1,14$ Гц, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 7,28-7,41 (м, 2H), 7,00 (шир.с, 1H), 6,84 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,79-5,96 (м, 1H), 5,64-5,78 (м, 1H), 4,81 (д, $J=4,82$ Гц, 2H), 4,68 (шир. с, 2H), 4,61 (д, $J=7,10$ Гц, 2H), 3,92 (т, $J=5,83$ Гц, 2H), 3,84 (шир.с 1H), 3,63 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 3,57 (шир.с, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,70-1,82 (м, 2H), 1,34 (т, $J=7,10$ Гц, 3H), 0,68-0,83 (м, 9H), -0,06 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод J): время удерживания=1,05 мин, $[M+H]^+=704,3$.

Стадия 3: (E)-2-амино-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

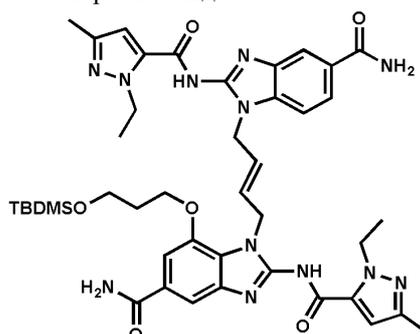


К раствору (E)-1-(4-((2-амино-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (120 мг, 0,177 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли цианогенбромид (36 мг, 0,34 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали и добавляли EtOAc (10 мл). После перемешивания в течение 30 мин твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,165 ммоль, выход 97%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без последующей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ ppm 8,00 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,36, 1,77$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,36 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,82-5,99 (м, 2H), 4,96-5,01 (м, 2H), 4,56-4,65 (м, 2H), 4,12 (т, $J=6,21$ Гц, 2H), 3,62-3,75 (м, 2H), 2,18-2,29 (м, 3H), 1,79 (т, $J=6,21$ Гц, 2H), 1,24-1,54 (м, 5H), 0,84-0,98 (м, 9H), -0,01-0,11 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,97 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=729,5$.

Стадия 4: (E)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К раствору 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (33 мг, 0,21 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NATU (75 мг, 0,20 ммоль) и NOVt (12,6 мг, 0,082 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли триэтиламин (0,09 мл, 0,66 ммоль) с последующим добавлением (E)-2-амино-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (120 мг, 0,165 ммоль) и реакцию продолжали при комнатной температуре.

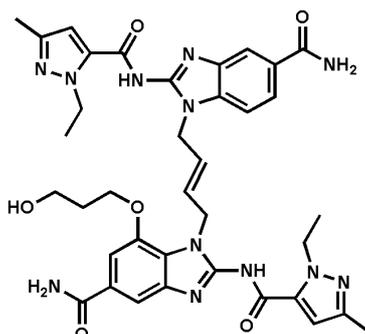
Через 3 суток твердое вещество осаждали из реакционной смеси добавлением по каплям воды. Твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой. Затем твердое вещество очищали на силикагеле (колонка Gold HP 12 г), элюируя 0-20% MeOH в DCM.

Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 0,034 ммоль, выход 20%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, TГФ- d_4) δ ppm 12,53 (шир.с, 2H), 8,00 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,01$ Гц, 1H) (дд, $J=8,36, 1,52$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=6,84$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,36$ Гц, 1H), 6,83 (шир.с, 2H), 6,66 (д, $J=2,28$ Гц, 2H), 6,06 (дт, $J=15,46, 5,58$ Гц, 1H), 5,87 (дт, $J=15,46, 5,83$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=5,32$ Гц, 2H), 4,89 (д, $J=5,58$ Гц, 2H), 4,59-4,72 (м, 4H), 3,97 (т, $J=6,21$ (M, 2H), 1,40 (тд, $J=7,03, 1,14$ Гц, 6H), 0,82-0,94 (м, 9H), -0,03-0,09 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,21 мин, $[\text{M}/2+\text{H}]^+=433,6$.

Стадия 5: (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

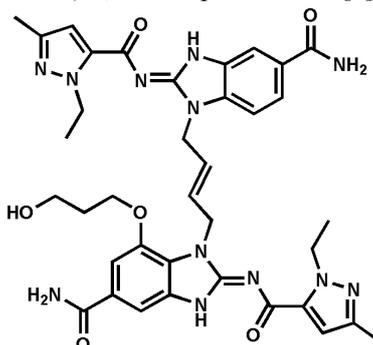


К раствору (E)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида (25 мг, 0,029 ммоль) и 1 М ТВАФ в ТГФ (0,058 мл, 0,058 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (3,3 мкл, 0,058 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь концентрировали, растирали с диэтиловым эфиром и EtOAc и очищали на силикагеле (колонка Gold 12 г), элюируя 0-25% метанола в DCM. Целевые фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 9 мкмоль, выход 32%) в виде не совсем белого твердого вещества.

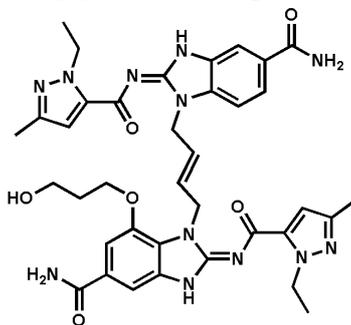
^1H ЯМР (400 МГц, ТГФ- d_4) δ ppm 12,51 (шир. с, 2H), 8,01 (д, $J=1,01$ Гц, 2H), 7,55-7,65 (м, 3H), 7,33 (д, $J=1,01$ Гц, 2H), 7,14-7,20 (м, 2H), 6,00-6,15 (м, 2H), 5,82-5,96 (м, 2H), 5,05-5,13 (м, 4H), 4,04 (т, $J=6,59$ Гц, 4H), 3,78-3,90 (м, 5H), 2,19 (д, $J=2,03$ Гц, 6H), 1,87-2,00 (м, 2H), 1,36-1,44 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,79 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=751,4$.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида

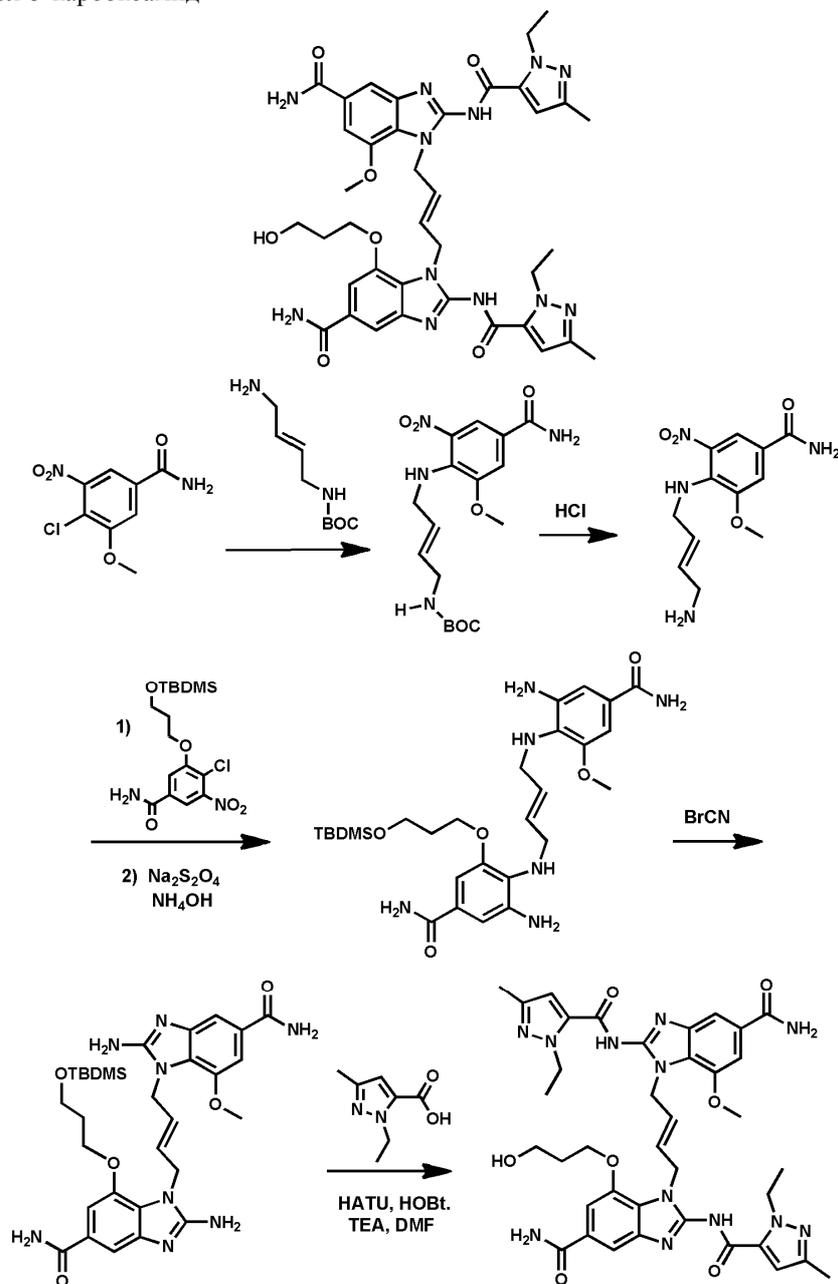


или (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида

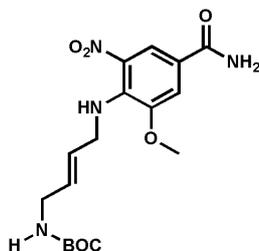


Пример 11.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия 1: (E)-трет-бутил(4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамат



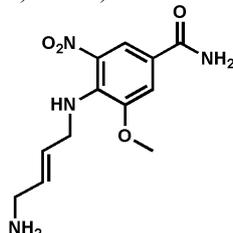
К суспензии 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида (1,50 г, 6,50 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли (E)-трет-бутил (4-аминобут-2-ен-1-ил) карбамат (1,454 г, 7,81 ммоль) и DIEA (3,4 мл, 20 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 120°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи и давали ей охладиться до комнатной температуры. Полученное оранжевое твердое вещество собирали фильтрованием и промывали EtOH с получением указанного в заголовке соединения (2,10 г, 5,52 ммоль, выход 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,19 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 8,03 (шир.с, 1H), 7,76 (т, $J=6,08$ Гц, 1H) $J=1,52$ Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 1H), 6,95 (т, $J=5,45$ Гц, 1H), 5,53 (шир.с, 2H), 4,09 (шир.с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,48 (шир. с, 2H), 1,35 (с, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,89 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=325,1$.

Стадия 2: (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид гидрохлорид

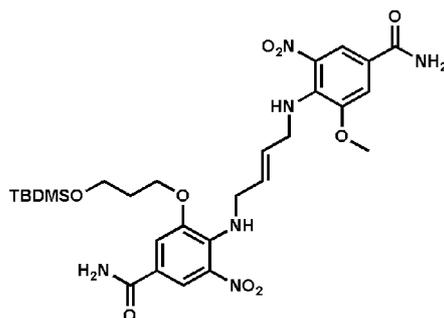


К суспензии трет-бутил (E)-4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата (20 г, 47,3 ммоль) в метаноле (50 мл) медленно добавляли 4 М HCl в диоксане (100 мл, 400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали 3 раза Et₂O (100 мл×3) и высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (13,90 г, 43,9 ммоль, выход 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,22 (д, $J=2,03$ Гц, 1H), 7,76-8,16 (шир.с, 5H), 7,60 (д, $J=2,03$ Гц, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 5,87 (дт, $J=15,52$, 5,80 Гц, 1H), 5,62 (дт, $J=15,65$, 6,37 Гц, 1H), 4,18 (д, $J=5,32$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,40 (т, $J=5,70$ Гц, 2H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод K): время удерживания=0,41 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=281,1$.

Стадия 3: (E)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-((4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамид

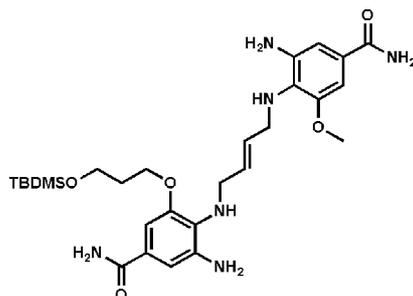


К суспензии (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамида гидрохлорида (9,77 г, 30,9 ммоль) в 1-бутаноле (90 мл) добавляли бикарбонат натрия (5,18 г, 61,7 ммоль) и DIEA (22,45 мл, 129 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамид (10 г, 25,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Раствору давали охладиться до комнатной температуры и полученный темно-оранжевое твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали EtOH (15 мл). Затем неочищенное вещество перемешивали в воде (100 мкл) в течение 10 мин, фильтровали и снова промывали водой (100 мл), EtOAc (50 мл) и EtOH (20 мл). Вещество высушивали в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 14,54 ммоль, выход 56,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,16 (т, $J=1,77$ Гц, 2H), 8,04 (шир.с, 2H), 7,72 (д, $J=5,83$ Гц, 2H) (с, 2H), 7,35 (шир. с, 2H), 5,53-5,68 (м, 2H), 3,99-4,16 (м, 6H), 3,74 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 3,43 (шир. с, 3H), 1,92 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 0,74-0,88 (м, 9H), 0,00 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод K): время удерживания=1,32 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=633,4$.

Стадия 4: (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамид



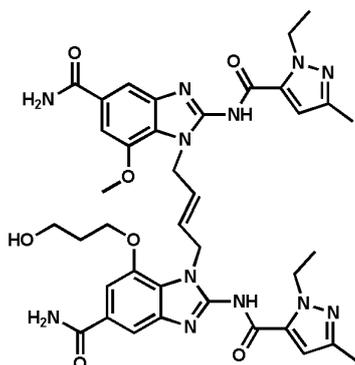
К раствору (E)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-((4-((4-карбамоил-2-метокси-6-

нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамида (5 г, 7,90 ммоль) в метаноле (120 мл) при 0°C добавляли натриевую соль гидросернистой кислоты (16,19 г, 79 ммоль) в воде (50 мл) и гидроксид аммония (25,6 мл, 198 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться при комнатной температуре. Через 10 мин при комнатной температуре смесь экстрагировали EtOAc (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (колонка Isco), элюируя смесью гексан:(EtOH:EtOAc 3:1) с добавлением 2% NH₄OH (градиент 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 3,34 ммоль, выход 42,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,63 (шир. с, 2H), 6,99 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,72-6,91 (м, 6H), 5,62-5,73 (м, 2H), 4,66 (д, J=8,36 Гц, 4H), 4,00 (т, J=5,96 Гц, 2H), 3,69-3,84 (м, 4H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,90 (т, J=6,08 Гц, 2H), 0,79-0,91 (м, 9H), 0,03-0,07 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,46 мин, [M+H]⁺=573,3.

Стадия 5: (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

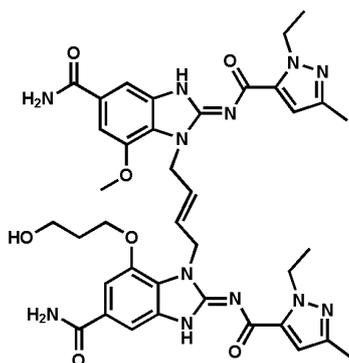


К раствору (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси) бензамида (1,02 г, 1,78 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли цианогенбромид (943 мг, 8,90 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин выпадало в осадок светло-желтое твердое вещество, которое собирали фильтрованием, промывали EtOAc и определяли с помощью ЖХ-МС в виде смеси, содержащей примерно 2/3 TBDMS-защищенного соединения (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид и примерно 1/3 спиртового (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид со снятой защитой. Данную смесь (примерно 900 мл) добавляли после TEA (1,07 мл, 7,7 ммоль) к раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,89 г, 5,78 ммоль), NATU (2,2 г, 5,78 ммоль) и HOBT (443 мг, 2,89 ммоль) в ДМФА (10 мл), смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Через 20 ч добавляли 5 Н водный раствор NaOH (3 мл). Через 30 мин при комнатной температуре добавляли воду (30 мл) и полученный белый осадок собирали фильтрованием и очищали на силикагеле (колонка Isco 40 г), элюируя 0-30% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (545 мг, 0,664 ммоль, выход 38% для 2 стадий).

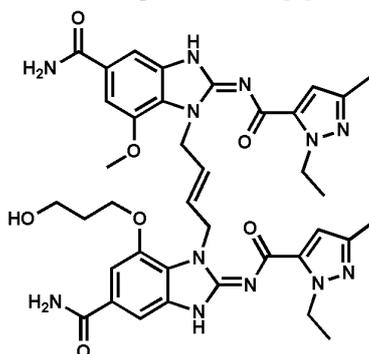
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83 (шир. с, 2H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,64 (д, J=3,04 Гц, 2H), 7,28-7,42 (м, 4H), 6,52 (с, 2H), 5,84 (шир.с, 2H), 4,91 (шир.с, 4H), 4,53 (д, J=6,34 Гц, 4H), 4,06 (т, J=6,34 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,45 (т, J=5,96 Гц, 2H), 2,10 (д, J=2,53 Гц, 6H, J=6,08 Гц, 2H), 1,27 (тд, J=7,03, 1,90 Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,85 мин, [M/2+H]⁺=391,3833.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

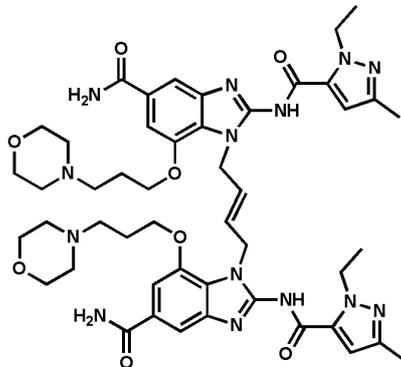


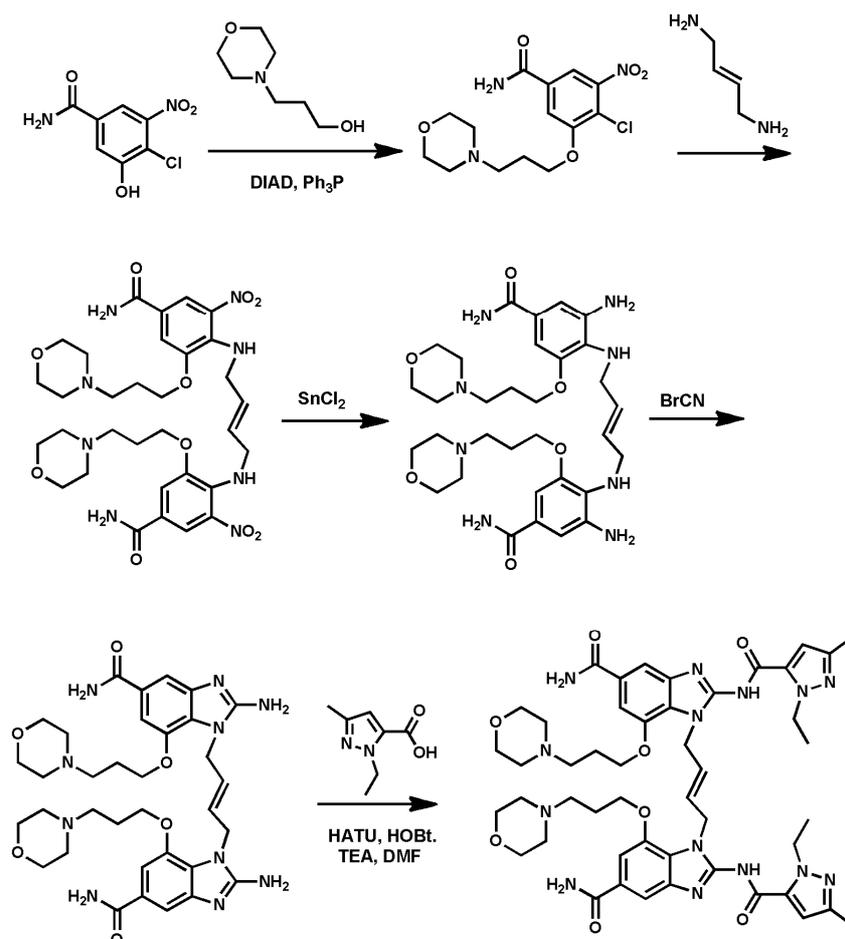
или (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



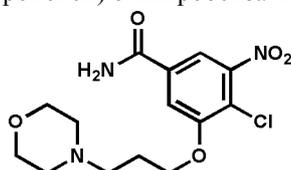
Пример 12.

(E)-1,1'-(Бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)





Стадия 1: 4-хлор-3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамид

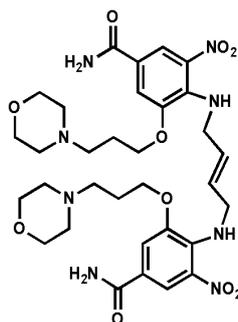


К суспензии 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамида (1,00 г, 4,62 ммоль), 3-морфолинопропан-1-ола (1,00 г, 6,89 ммоль) и трифенилфосфина (1,82 г, 6,93 ммоль) в DCM (46 мл) добавляли DIAD (1,35 мл, 6,93 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (480 мг, 1,83 ммоль) и еще через 30 мин добавляли DIEA (0,40 мл, 2,1 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония и DCM. Органический слой высушивали и очищали на силикагеле (колонка ISCO-Rf 4 г), элюируя 0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, 1,83 ммоль, выход 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,28 (т, $J=6,21$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J=4,56$ Гц, 4H), 2,41-2,47 (м, 2H), 2,37 (шир.с, 4H), 1,97 (дд, $J=13,94, 7,35$ Гц, 2H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,51 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=344,1$.

Стадия 2: (E)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диил-бис-(азандиил))-бис-(3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамид)

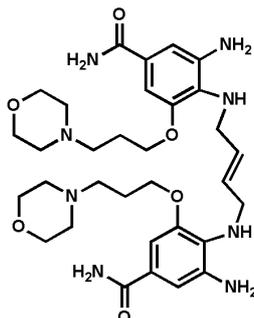


К суспензии (E)-бут-2-ен-1,4-диамина дигидрохлорида (171 мг, 1,07 ммоль) и 4-хлор-3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамида (630 мг, 1,65 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли DIEA (1,0 мл, 5,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в нагревательном блоке и через 47 ч добавляли дополнительное количество (E)-бут-2-ен-1,4-диамина дигидрохлорида (30 мг, 0,19 ммоль). Нагревание продолжали при 120°C в течение примерно 3 суток, затем реакционную смесь сухой нагрузжали и очищали на силикагеле (колонка ISCO-Rf 120 г), элюируя 0-40% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,186 ммоль, выход 11%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,18 (д, J=1,77 Гц, 2H), 8,04 (шир.с, 2H), 7,76-7,85 (м, 2H) J=1,52 Гц, 2H), 7,35 (шир.с, 2H), 5,63 (шир.с, 2H), 4,13 (шир.с, 4H), 4,01 (т, J=6,34 Гц, 4H), 3,55 (т, J=4,56 Гц, 8H), 2,27-2,42 (м, 12H), 1,86 (т, J=6,72 Гц, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,53 мин, [M+H]⁺=701,4623.

Стадия 3: (E)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диил-бис-(азандиил))-бис-(3-амино-5-(3-морфолинопропокси)-бензамид)дигидрохлорид

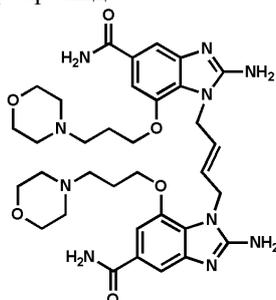


К хлориду олова (II) (40,6 мг, 0,244 ммоль) в концентрированном водном растворе HCl (892 мкл, 10,7 ммоль) добавляли (E)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диил-бис-(азандиил))-бис-(3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамид) (15 мг, 0,021 ммоль). Через 20 мин реакционной смеси давали охладиться в холодильнике и через 15 мин полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,017 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 11,07 (шир.с, 2H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,41 (шир.с, 2H), 7,05 (с, 2H), 6,91 (шир.с, 2H), 5,94 (шир.с, 2H), 3,97-4,08 (м, 8H), 3,78-3,88 (м, 8H), 3,48 (д, J=12,17 Гц, 4H), 3,35-3,34 (м, 4H), 3,05-3,19 (м, 4H), 2,21 (шир.с, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,34 мин, [M/2+H]⁺=321,3990.

Стадия 4: (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-амино-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дигидробромид



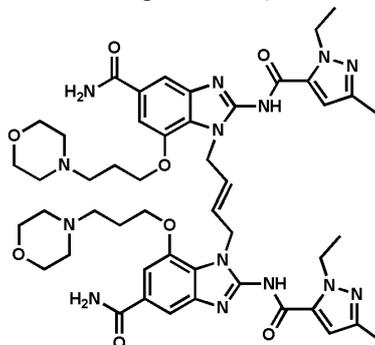
К раствору (E)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диил-бис-(азандиил))-бис-(3-амино-5-(3-морфолинопропокси)бензамида) дигидрохлорида (102 мг, 0,143 ммоль) в воде (1,4 мл) добавляли цианогенбромид (136 мг, 1,29 ммоль). Через 2 суток при комнатной температуре реакционную смесь добавляли по каплям к ацетонитрилу (примерно 100 мл) и полученное белое твердое вещество собирали фильт-

рованием с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 0,09 ммоль, выход 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 13,21 (шир. с, 2H), 11,16 (шир.с, 2H), 8,88 (шир. с, 2H), 8,13 (шир. с, 2H), 7,55 (с, 2H), 7,50 (шир. С, 2H), 7,42 (с, 2H), 5,71 (шир. с, 2H), 4,91 (шир.с, 4H), 4,13 (шир. с, 4H), 3,97 (шир.с, 4H), 3,82 (шир.с, 4H), 3,29-3,40 (м, 4H), 3,17 (шир.с, 4 H), 2,99-3,09 (м, 4H), 2,08 (шир.с, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,28 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=691,6058$.

Стадия 5: (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



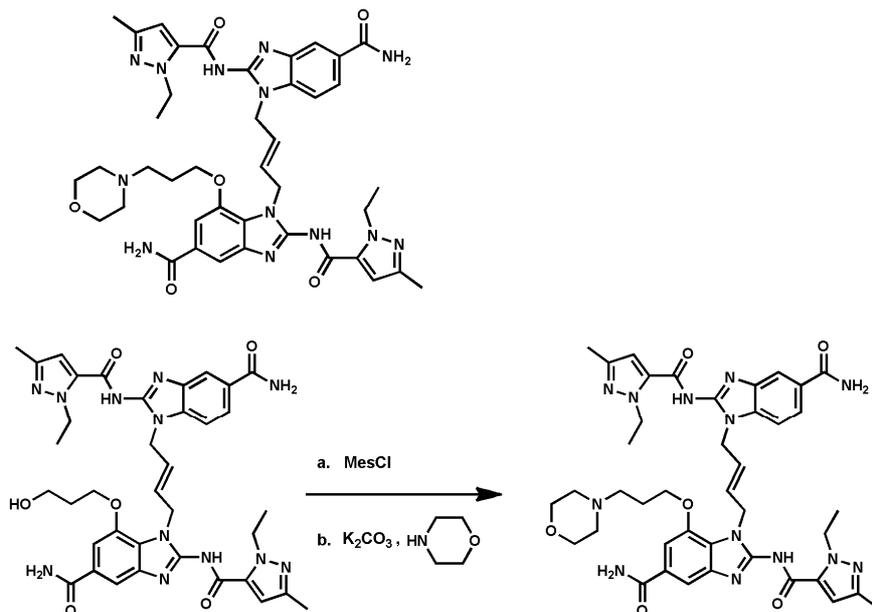
К раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (133 мг, 0,862 ммоль), НАТУ (328 мг, 0,862 ммоль) и НОВт (66,0 мг, 0,431 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (1150 мкл) добавляли суспензию (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-амино-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дигидробромида (209 мг, 0,245 ммоль) и ТЕА (240 мкл, 1,724 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (4598 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха в потоке азота. Полученный остаток растворяли в метаноле и сухим нагружали на силикагель для очистки на колонке ISCO-Rf 40 г, 0-50% метанола, DCM. Целевые фракции концентрировали досуха с получением (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (112 мг, 0,115 ммоль, выход 47%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,84 (шир.с, 2H), 7,98 (шир.с, 2H), 7,66 (д, $J=1,01$ Гц, 2H), 7,36 (с, 2H), 7,25 (с, 2H), 6,58 (с, 2H), 5,82 (шир.с, 2H), 4,92 (шир.с, 4H), 4,57 (кв, $J=7,10$ Гц, 4H), 3,85 (т, $J=5,96$ Гц, 4H), 3,45 (т, $J=4,18$ Гц, 8H), 2,09-2,24 (м, 18H), 1,54 (т, $J=6,72$ Гц, 4H), 1,32 (т, $J=7,10$ Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,65 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=963,938$.

Пример 13.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия 1: к (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду (17 мг, 0,023 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли

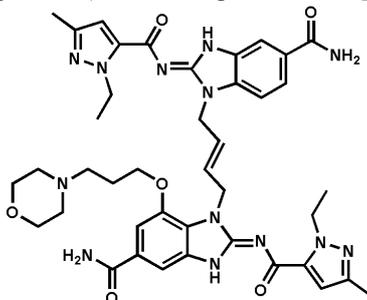
триэтиламин (9,5 мкл, 0,068 ммоль). Через 10 мин при комнатной температуре добавляли метансульфонилхлорид (2,1 мкл, 0,027 ммоль). Через 2 ч результаты ЖХ-МС показали присутствие (E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропилметансульфоната и реакционную смесь использовали непосредственно в следующей реакции. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,80 мин, $[M+H]^+=751,6010$.

Стадия 2: к раствору (E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропилметансульфоната (18 мг, 0,022 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли морфолин (9,5 мкл, 0,11 ммоль) и K_2CO_3 (9,0 мг, 0,065 ммоль). Через 5 ч при комнатной температуре, реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, элюируя 0-20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 9 мкмоль, выход 39%).

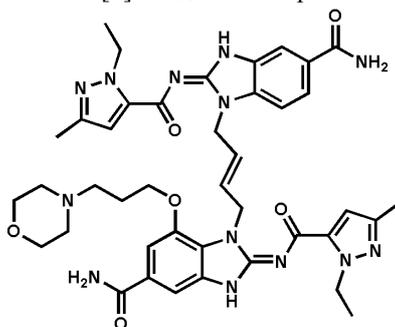
1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ ppm 7,99 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,36, 1,52 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,62 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,27 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,92-6,05 (1H), 5,73-5,88 (м, 1H), 4,51-4,71 (м, 4H), 4,00 (т, J=6,21 Гц, 2H), 3,56-3,67 (м, 8H), 2,46 (м, 6H), 2,22 (д, J=10,39 Гц, 6H), 1,83 (дт, J=14,19, 6,84 Гц, 2H), 1,26-1,44 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,73 мин, $[M/2+H]^+=410,9876$.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

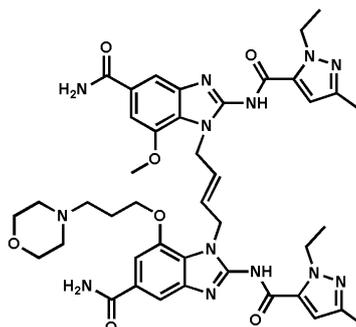


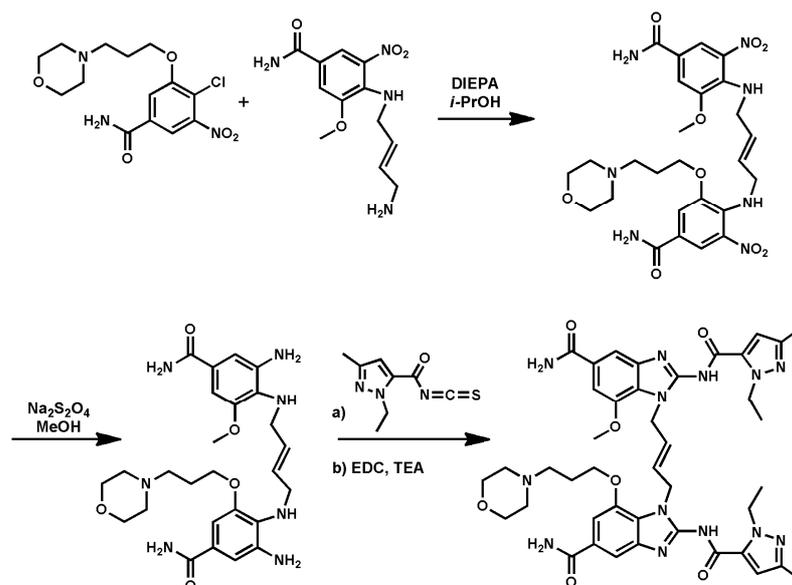
или (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



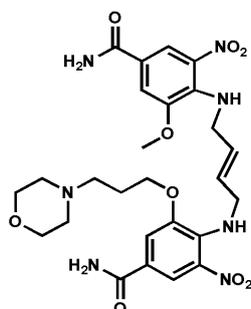
Пример 14.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-гидрохлорид



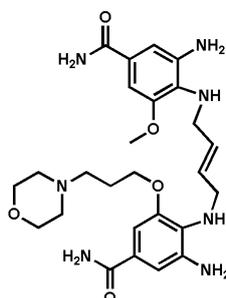


Стадия 1: (Е)-4-((4-((4-карбамоил-2-(3-морфолинопропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид



(Е)-4-((4-Аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид гидрохлорид (1,7 г, 5,37 ммоль), 4-хлор-3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамид (1,655 г, 4,81 ммоль), *i*-PrOH (15 мл) и DIEPA (2,94 мл, 16,85 ммоль) разделяли на два флакона емкостью 24 мл, затем флаконы закрывали и нагревали до 120°C в течение 42 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали *i*-PrOH (2×3 мл) с получением (Е)-4-((4-((4-карбамоил-2-(3-морфолинопропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамида (1,95 г, 2,79 ммоль, выход 51,9%) в виде кирпично-красного твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,60 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=588,2$.

Стадия 2: (Е)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-морфолинопропокси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-метоксибензамид

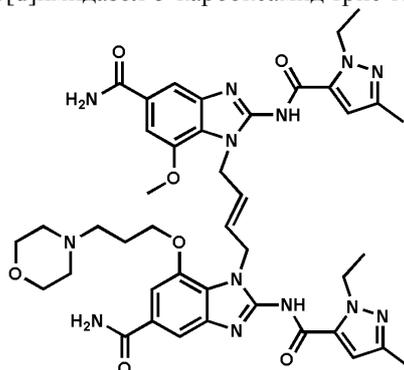


К (Е)-4-((4-карбамоил-2-(3-морфолинопропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамида (4,6 г, 6,65 ммоль) в MeOH (83,0 мл) добавляли при комнатной температуре натриевую соль гидросернистой кислоты (19,08 г, 93,0 ммоль) в воде (70 мл). Через 15 мин добавляли твердый бикарбонат натрия (24 г). Через 10 мин реакцию смесь фильтровали и твердое вещество промывали MeOH (4×20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали на целите и очищали сухой загрузкой на силикагель (колонка Gold 80 г), элюируя 2-40% (10:1 MeOH:водный раствор NH_4OH) в DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,81 г, 3,26 ммоль, выход 49%) в виде темно-желтой пленки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 (шир. с, 2H), 6,99 (шир.с, 2H), 6,85 (дд, $J=5,07, 1,77$ Гц, 2H) (дд, $J=4,31, 1,77$ Гц, 2H), 5,63-5,72 (м, 2H), 4,66 (д, $J=8,11$ Гц, 4H), 3,96 (т, $J=6,21$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,51-3,60 (м, 6H), 3,17 (шир.с, 4H), 2,43 (т, $J=7,10$ Гц, 2H), 2,35 (шир.с, 4H), 1,87 (т, $J=6,72$ Гц, 2H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,37 мин, $[M+H]^+=528,4$.

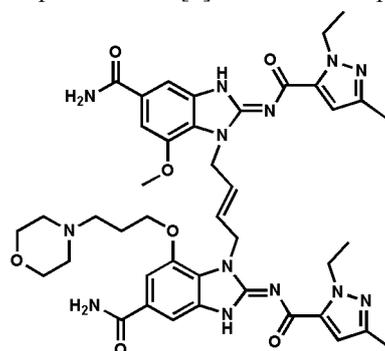
Стадия 3: (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-гидрохлорид



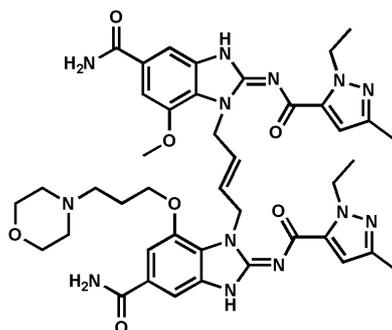
К (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-морфолинопропокси)фенил)амино)-бут-2-ен-1-ил)амино)-5-метоксибензамиду (368 мг, 0,697 ммоль) в ДМФА (6,97 мл) при 0°C добавляли 0,4 М раствор 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилзотиоцианата в диоксане (2,0 мл, 0,80 ммоль). Примерно через 10 мин добавляли еще одну порцию 0,4 М раствора 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилзотиоцианата в диоксане (0,5 мл, 0,20 ммоль) с последующим добавлением через 15 мин конечной порции (0,5 мл, 0,20 ммоль). Через 35 мин общего времени реакции добавляли EDC (334 мг, 1,74 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,486 мл, 3,49 ммоль). Смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи (примерно 14 ч). Реакцию гасили смесью 3:1 вода:насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) и реакционную смесь экстрагировали смесью хлороформ:этанол (2×40 мл) 3:1. Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагеле (колонка Gold 40 г), элюируя смесью 2-40% (10:1 MeOH:водный раствор NH_4OH) в DCM, с получением чистого вещества в виде свободного основания. Данный продукт растворяли в MeOH и обрабатывали 4 М HCl в диоксане (0,35 мл, 1,40 ммоль), затем концентрировали. Остаток растворяли в смеси MeCN-вода и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (403,6 мг, 0,421 ммоль, выход 60%) в виде не совсем белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,70 (дд, $J=2,66, 1,14$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=1,27$ Гц, 2H), 6,72 (д, $J=3,04$ Гц, 2H), 5,79-6,12 (м, 2H), 5,19 (дд, $J=11,03, 5,45$ Гц, 4H), 4,61-4,81 (м, 4H), 4,00-4,25 (м, 4H), 3,79-3,96 (м, 5H), 3,45 (д, $J=12,42$ Гц, 2H), 3,28-3,36 (м, 2H), 3,14 (тд, $J=12,23, 3,68$ Гц, 2H), 2,28 (с, 6 H), 2,07-2,25 (м, 2H), 1,46 (тд, $J=7,10, 3,80$ Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,68 мин, $[M+H]^+=850,6$. Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-1-(E)-4-((R)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-гидрохлорида

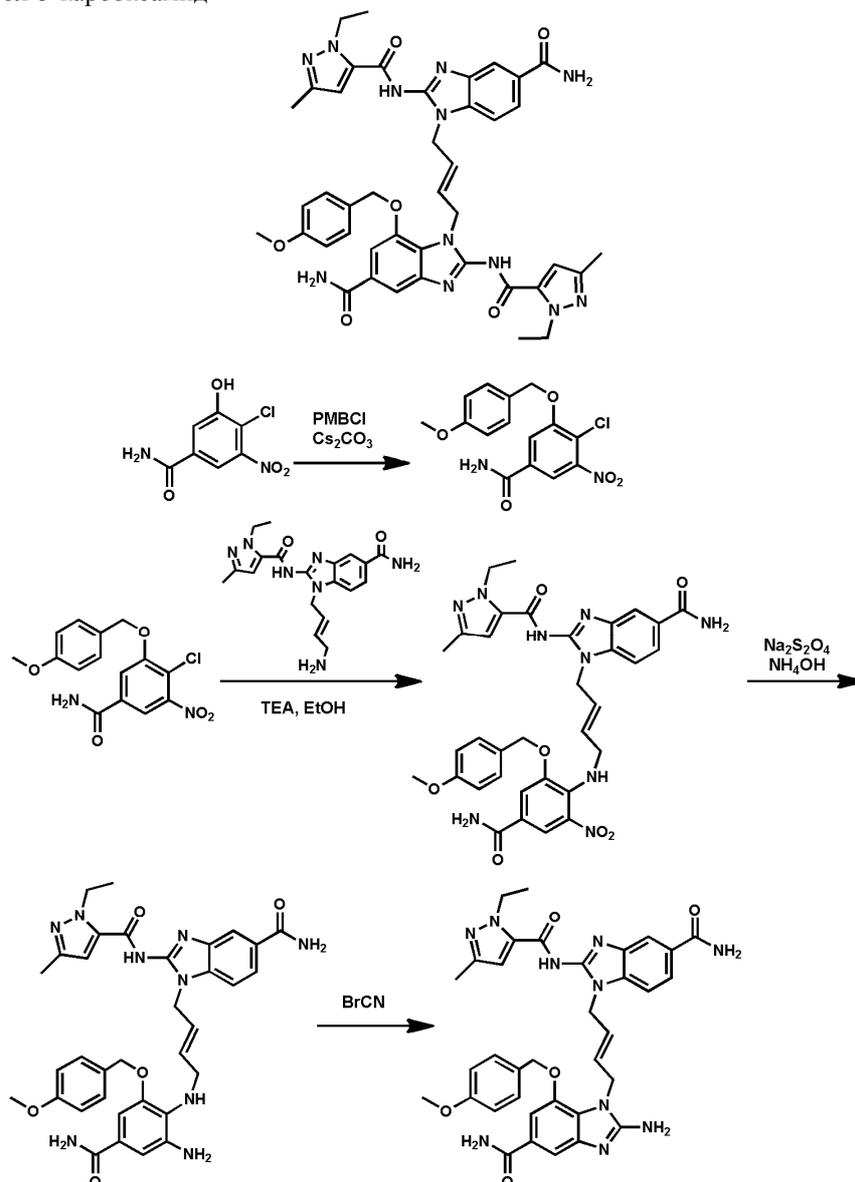


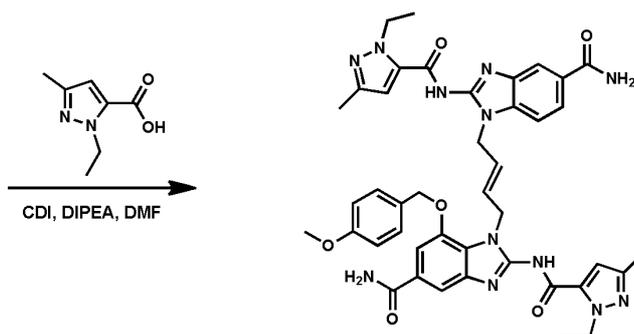
или (Z)-1-(E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-гидрохлорида



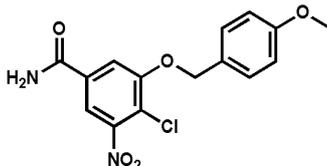
Пример 15.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-((4-метоксибензил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид





Стадия 1: 4-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)-5-нитробензамид

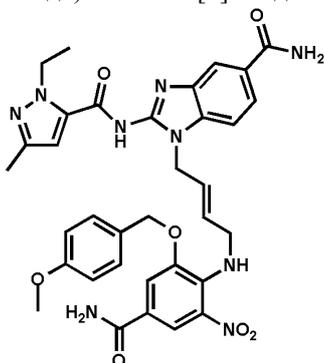


4-Хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (942 мг, 4,35 ммоль) растворяли в ДМФА (7 мл), добавляли Cs_2CO_3 (1,559 г, 4,78 ммоль) с последующим добавлением 4-метоксибензилхлорида (0,622 мл, 4,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. При энергичном перемешивании добавляли по каплям воду (15 мл) и полученное твердое вещество перемешивали в течение 5 мин, собирали фильтрованием и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г, 3,74 ммоль, выход 82%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,80 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,6$ Гц, 2H) д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,13 (шир. с, 1H), 5,82 (шир.с, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,03, $[\text{M}+\text{H}]^+=337,1$.

Стадия 2: (E)-1-(4-((4-карбамоил-2-((4-метоксибензил)окси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

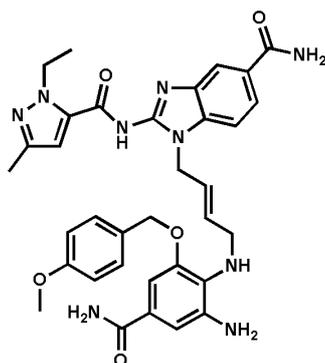


К смеси (E)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (1,543 г, 3,69 ммоль, промежуточное соединение 6) и ТЕА (1,871 мл, 13,42 ммоль), перемешиваемой в EtOH (7 мл) в течение 5 мин, добавляли 4-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)-5-нитробензамид (1,13 г, 3,36 ммоль) и смесь нагревали в герметично закрытом флаконе для микроволнового реактора при 120°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли DCM (50 мл) и водой (50 мл) и появлялся темный остаток. Слои разделяли, и остаток объединяли с органическими фазами и концентрировали. К неочищенной смеси добавляли 10% MeOH в DCM и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM. К концентрированному фильтрату снова добавляли 10% MeOH в DCM и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM. Обе партии твердого вещества объединяли с получением указанного в заголовке соединения (559 мг, 0,82 ммоль, выход 22%) в виде оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,86 (шир. с, 1H), 8,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93-8,05 (м, 3H), 7,86 (т, J (д, $J=8,4$, 1,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H) (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,75 Гц, 2H), 4,58 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,05 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,98, $[\text{M}+\text{H}]^+=682,5$.

Стадия 3: (E)-1-(4-(2-амино-4-карбамоил-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

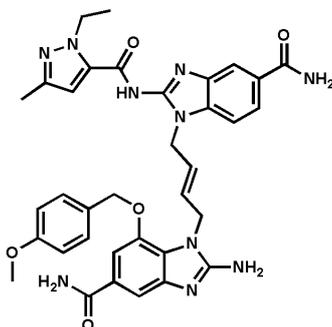


К (E)-1-(4-((4-карбамоил-2-((4-метоксибензил)окси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксамиду (557 мг, 0,817 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли гидроксид аммония (1,136 мл, 8,17 ммоль) с последующим добавлением по каплям гидросульфита натрия (837 мг, 4,09 ммоль) в воде (5 мл). Через 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный экстракт экстрагировали EtOAc, объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NH_4Cl и насыщенным раствором соли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, 0,51 ммоль, выход 57%) в виде оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,85 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,75 (дд, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (1H), 7,36 (шир.с, 2H), 7,25-7,31 (м, 4H), 7,03 (шир.с, 1H), 6,83-6,91 (м, 4H), 6,64 (с, 1H) (M, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,78 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,69 (шир.с, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,59 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,91 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,56 (шир.м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,76, $[\text{M}+\text{H}]^+=652,5$.

Стадия 4: (E)-2-амино-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[д]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-((4-метоксибензил)окси)-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид

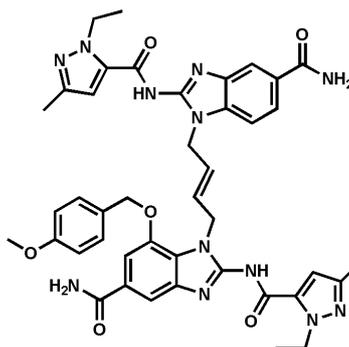


К суспензии (E)-1-(4-(2-амино-4-карбамоил-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксамид (333 мг, 0,460 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли цианогенбромид (97 мг, 0,920 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (235 мг, 0,28 ммоль, выход 58%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 13,07 (шир.с, 1H), 12,90 (с, 1H), 8,70 (шир.с, 1H), 8,09 (шир.с, 7,98-8,04 (м, 2H), 7,73 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,46 (шир.с, 1H), 7,32-7,40 (м, 2H) д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,83-5,92 (м, 1H), 5,53-5,62 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,53 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,72, $[\text{M}+\text{H}]^+=677,5$.

Стадия 5: (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[д]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-((4-метоксибензил)окси)-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксамид



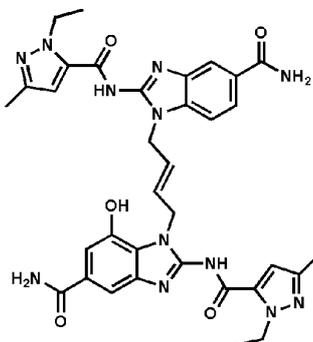
Раствор 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (51,4 мг, 0,333 ммоль) и CDI (63,1 мг, 0,389 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 10 мин, затем добавляли (Е)-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-((4-метоксибензил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (233 мг, 0,278 ммоль) и DIPEA (0,194 мл, 1,111 ммоль). После нагревания при 90°C в течение 4 ч добавляли дополнительное количество CDI (20 мг) и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (20 мг) и нагревание продолжали в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры и добавления небольших кусочков льда при перемешивании добавляли по каплям воду (5 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, 0,27 ммоль, выход 95%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,88 (шир.с, 2H), 8,00 (м, 2H), 7,64-7,72 (м, 2H), 7,46 (шир.с, 1H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,75 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,94 (м, 1H), 5,49, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,85 (шир. с, 2H), 4,78 (шир.с, 2H), 4,53 (шир.с, 4H), 3,65 (с, 3H, с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,22-1,33 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод F): время удерживания=2,27 мин, [M+H]⁺=813,9.

Пример 16.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ил-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



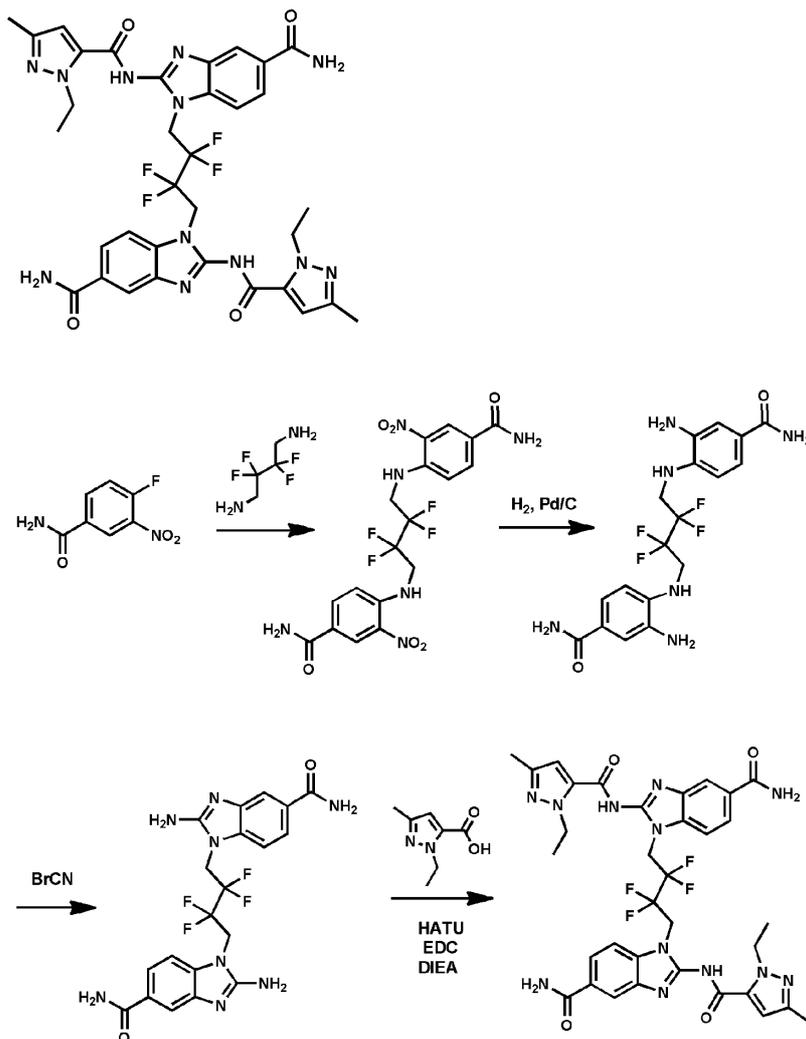
К (Е)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-((4-метоксибензил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (210 мг, 0,258 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (0,258 мл, 1,03 ммоль). Через 30 мин при комнатной температуре, реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 4 Н раствор HCl в диоксане (0,2 мл) и после нагревания еще в течение 5 ч реакционную смесь охлаждали и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM с получением указанного в заголовке соединения (168 мг, 0,229 ммоль, 81% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 7,29 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,08-6,18 (м, 1H), 5,89-5,99 (м, 1H), 5,30 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,98-5,04 (м, 2H), 4,65 (дкв, J=14,6, 7,2 Гц, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,37-1,46 (м, 6H).

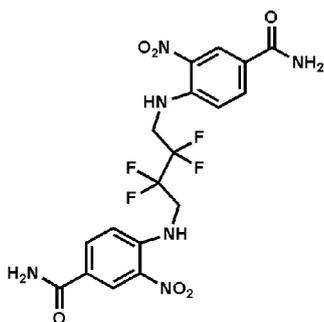
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод F): время удерживания=1,73 мин, [M+H]⁺=693,4.

Пример 17.

1,1'-(2,2,3,3-Тетрафторбутан-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)

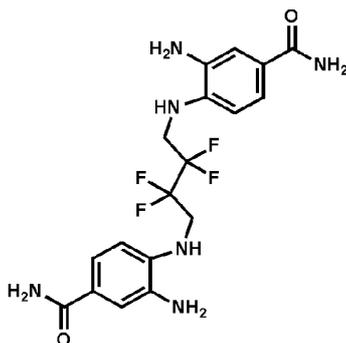


Стадия 1: 4,4'-((2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)-бис-(азандиил))-бис-(3-нитробензамид)



К 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диамину (промежуточному соединению 4) (1,25 г, 7,81 ммоль) и карбонату калия (3,24 г, 23,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) при комнатной температуре добавляли 4-фтор-3-нитробензамид (3,59 г, 19,5 ммоль) в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили водой и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и растирали с MeOH с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 1,23 ммоль, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,367 мин, $[M+H]^+$ =489,0.

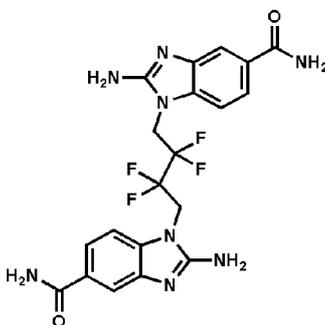
Стадия 2: 4,4'-((2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)-бис-(азандиил))-бис-(3-аминобензамид)



4,4'-((2,2,3,3-Тetraфторбутан-1,4-диил)-бис-(азандиил))-бис-(3-нитробензамид) (1,15 г, 2,36 ммоль) и Pd на угле (0,251 г, 2,36 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,584 ммоль, выход 25%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,165 мин, $[M+H]^+=429,1$.

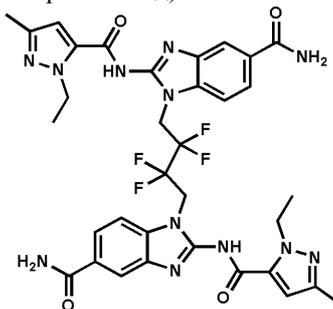
Стадия 3: 1,1'-(2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)-бис-(2-амино-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



К 4,4'-((2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)-бис-(азандиил))-бис-(3-аминобензамиду) (20 мг, 0,047 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (2 мл) добавляли цианогенбромид (29,7 мг, 0,280 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. MeOH удаляли в вакууме и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,031 ммоль, выход 67%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=0,629 мин, $[M+H]^+=479,0$.

Стадия 4: 1,1'-(2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



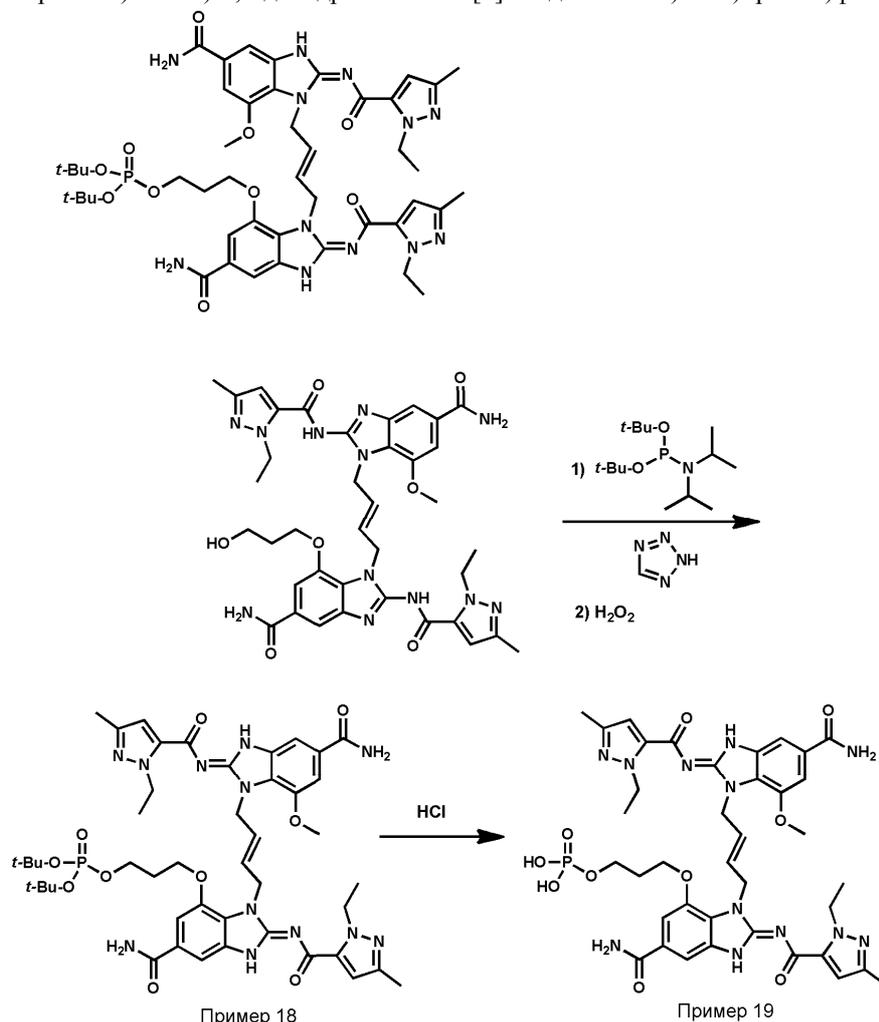
К НАТУ (763 мг, 2,01 ммоль) и 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (227 мг, 1,47 ммоль) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре добавляли EDC (385 мг, 2,01 ммоль), 1,1'-(2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)-бис-(2-амино-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (320 мг, 0,667 ммоль) и DIEA (0,467 мл, 2,68 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч, концентрировали и очищали с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,01 ммоль, выход 2%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 13,05 (с, 2H), 8,01 (д, $J=8,6$ Гц, 4H), 7,81 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,38 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,32 (т, $J=16,0$ Гц, 4H), 4,59 (дд, $J=14,0, 6,9$ Гц, 4H), 2,06 (с, 6H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 6H).

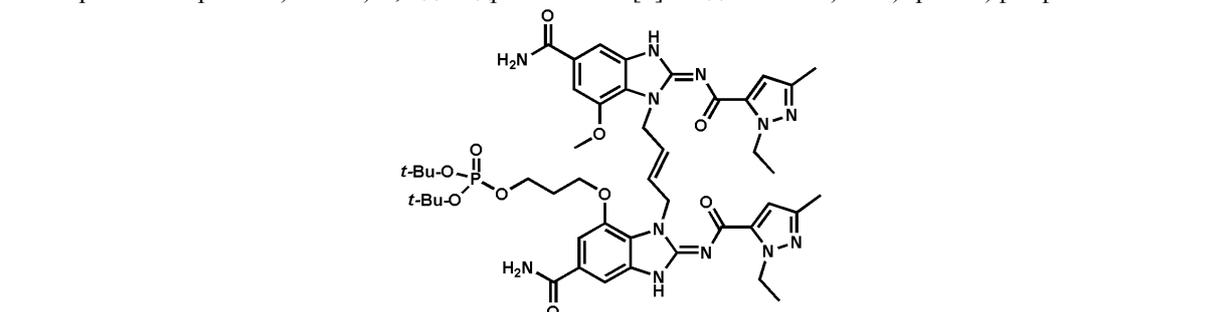
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,367 мин, $[M+H]^+=751,1$.

Пример 18.

Ди-трет-бутил(3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфат



Ди-трет-бутил(3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфат



Суспензию

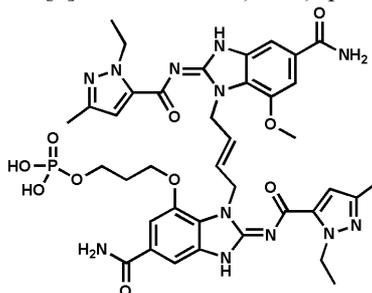
(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо (1,00 г, 1,28 ммоль) и 0,45 М раствора 2Н-тетразола в ацетонитриле (14,2 мл, 6,40 ммоль) в ДМФА (5 мл) концентрировали на роторном испарителе для удаления ацетонитрила. Полученную гетерогенную смесь в ДМФА охлаждали до 0°C, затем добавляли раствор трет-бутилдиизопропилфосфорамидита (1,617 мл, 5,12 ммоль) в 5 мл ДМФА. Вскоре после добавления раствор становился гомогенным, но снова становился гетерогенным, когда реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Температуру снижали до 0°C и добавляли H₂O₂ (30 мас.% в воде, 2,62 мл, 25,6 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин добавляли еще 10 экв. H₂O₂ и реакционную смесь перемешивали до гомогенного состояния (30 мин). К 200 мл воды добавляли порцию 2 мл водного раствора NaHCO₃ и Na₂S₂O₃ (0,4 М раствор NaHCO₃, 2М раствор

Na₂S₂O₃). Когда реакционную смесь выливали в этот раствор, то образовывался осадок. Затем осадок собирали на фильтре, растворяли в 200 мл ТГФ, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,1 г, 1,13 ммоль, выход 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,8 (с, 2H), 10,2 (с, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,65 (д, J=2,5 Гц, 2H), 7,34 (м, 4H), 6,51 (д, J=2,5 Гц, 2H), 5,83 (м, 2H), 4,91 (м, 4H), 4,52 (м, 4H), 4,09 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,90 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,4-1,3 (м, 18H), 1,27 (м, 6H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод I): время удерживания=1,09 мин, [M+H]⁺=973,3.

Пример 19.

3-(((Z)-6-Карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат

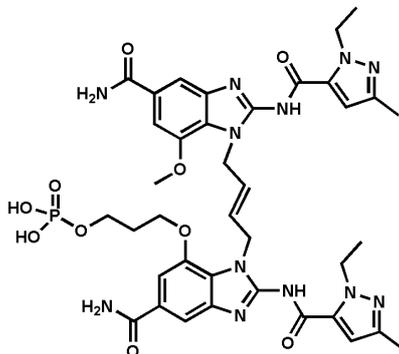


К ди-трет-бутил(3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфату (18 мг, 0,018 ммоль), суспендированному в диоксане (1 мл), при комнатной температуре добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (0,028 мл, 0,11 ммоль). Сразу же образовывалось некоторое количество осадка. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и добавляли дополнительное количество 4 Н раствора HCl в диоксане (0,028 мл, 0,11 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь помещали в морозильную камеру, и через 16 ч реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром. pH смеси доводили до 2-3 концентрированным гидроксидом аммония. Осадок собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,017 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

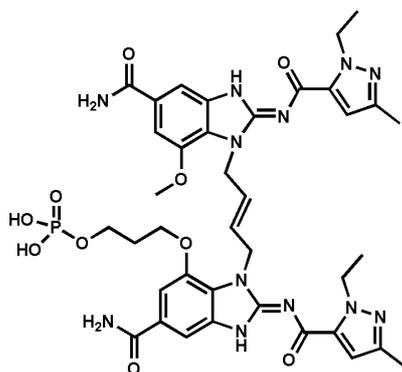
¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (шир.с, 1H), 8,02 (шир.д, J=6,6 Гц, 2H), 7,65 (д, J=5,7 Гц, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,34 (шир. д, J=10,6 Гц, 2H), 6,51 (д, J=12,8 Гц, 2H), 5,74-5,89 (м, 2H), 4,92 (шир. дд, J=12,0, 4,9 Гц, 4H), 4,50 (квинт, J=7,0 Гц, 4H), 4,10 (шир. т, J=6,1 Гц, 2H), 3,91-3,94 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,10 (д, J=3,1 Гц, 6H), 1,84-1,93 (м, 2H), 1,22-1,28 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод I): время удерживания=0,68 мин, [M+H]⁺=861,2.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропилдигидрофосфата

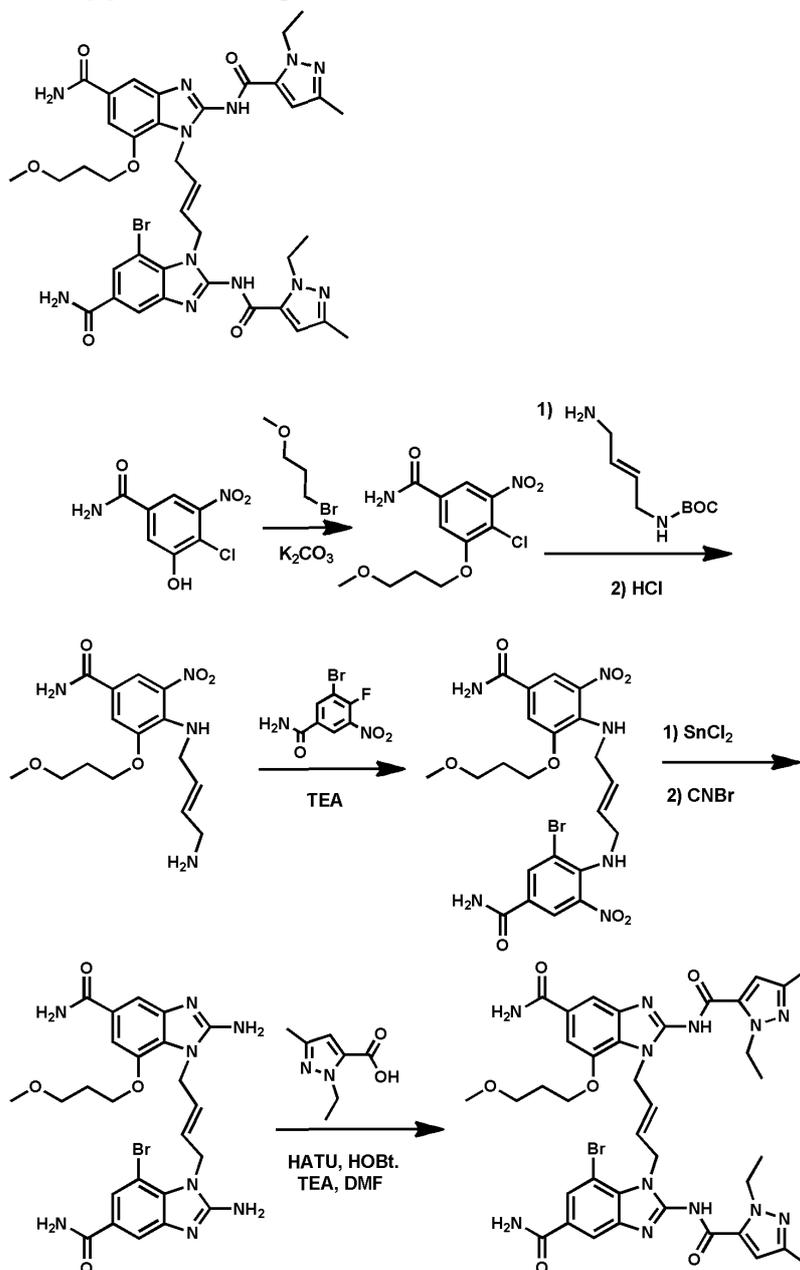


или 3-(((E)-6-карбамоил-3-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфата

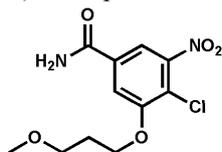


Пример 20.

Стадия 8: (E)-7-бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



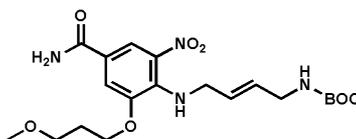
Стадия 1: 4-хлор-3-(3-метоксипропокси)-5-нитробензамид



К суспензии 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамида (1,00 г, 4,62 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 1-бром-3-метоксипропан (1,06 г, 6,93 ммоль) и K_2CO_3 (1,91 мг, 13,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в герметично закрытой пробирке. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Полученный светло-желтый осадок собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 3,8 ммоль, выход 83%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,84 мин, $[M+H]^+=289,0$.

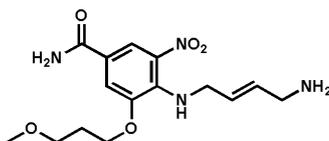
Стадия 2: (E)-трет-бутил(4-((4-карбамоил-2-(3-метоксипропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамат



К суспензии 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида (1,50 г, 6,50 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли (E)-трет-бутил(4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамат (1,45 г, 7,81 ммоль) и DIEA (3,41 мл, 19,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи и оставляли охладиться до комнатной температуры. Полученный оранжевый осадок собирали фильтрованием и промывали EtOH с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 5,5 ммоль, выход 85%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,96 мин, $[M+H]^+=439,2$.

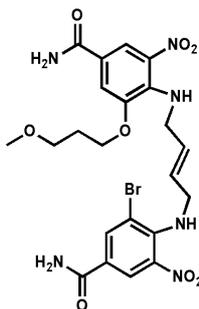
Стадия 3: (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-(3-метоксипропокси)-5-нитробензамид дигидрохлорид



К (E)-трет-бутил(4-((4-карбамоил-2-(3-метоксипропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамату (1,43 г, 3,26 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (12,2 мл, 48,9 ммоль). Через 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 3,1 ммоль, выход 96%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,52 мин, $[M+H]^+=339,2$.

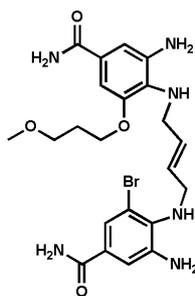
Стадия 4: (E)-3-бром-4-((4-((4-карбамоил-2-(3-метоксипропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамид



К раствору (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-(3-метоксипропокси)-5-нитробензамида дигидрохлорида (361 мг, 0,878 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 3-бром-4-фтор-5-нитробензамид (220 мг, 0,836 ммоль) и TEA (0,47 мл, 3,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли воду (20 мл) и полученное светло-коричневое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (475 мг, 0,719 ммоль, выход 86%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,91 мин, $[M+H]^+=583,2$.

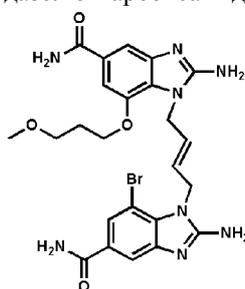
Стадия 5: (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-метоксипропокси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-бромбензамид



К раствору (Е)-3-бром-4-((4-((4-карбамоил-2-(3-метоксипропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамида (400 мг, 0,585 ммоль) в концентрированном водном 12 М растворе HCl (5 мл, 60 ммоль) добавляли хлорид олова (II) (665 мг, 3,51 ммоль). Через 5 мин при комнатной температуре добавляли 6 Н водный раствор NaOH для нейтрализации реакционной смеси и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,288 ммоль, выход 49%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,55 мин, $[M+H]^+=521,2$.

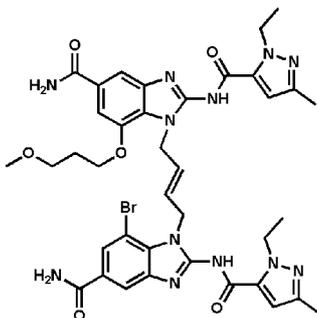
Стадия 6: (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-бром-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К раствору (Е)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-метоксипропокси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-бромбензамида (150 мг, 0,288 ммоль) в MeOH (3 мл) и ДМСО (1 мл) добавляли цианогенбромид (183 мг, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, за это время осаждалось твердое вещество. Данное твердое вещество собирали фильтрованием с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,210 ммоль, выход 73%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,47 мин, $[M+H]^+=573,2$.

Стадия 8: (Е)-7-бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

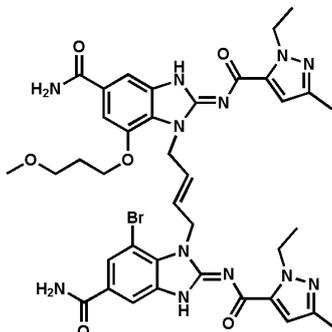


К 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (97 мг, 0,63 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (240 мг, 0,630 ммоль) и НОВт (48 мг, 0,32 ммоль). Через 15 мин при комнатной температуре добавляли ТЕА (0,18 мл, 1,3 ммоль) с последующим добавлением (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-бром-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (120 мг, 0,210 ммоль). После перемешивания в течение ночи добавляли воду (5 мл) и полученный светло-желтый осадок собирали фильтрованием. Данное сырое вещество очищали на силикагеле (колонка Isco Rf 25 г, элюируя 0-20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,050 ммоль, выход 24%).

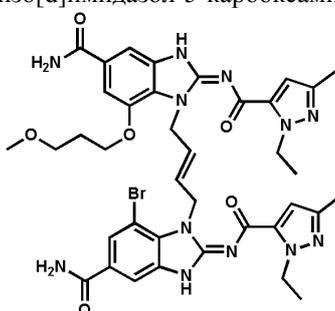
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 13,06 (шир.с, 1H), 12,83 (шир.с, 1H), 8,07 (шир.с, 1H), 8,00 (д, $J=8,62$ Гц, 2H), 7,88-7,96 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,47 (шир.с, 1H), 7,28-7,39 (м, 2H), 6,49-6,59 (м, 2H), 5,70-5,92 (м, 2H), 5,09 (шир.с, 2H), 4,93 (шир.с, 2H), 4,44-4,60 (м, 4H), 4,03 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 3,23-3,30 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,11 (д, $J=12,17$ Гц, 6H), 1,71-1,83 (м, 2H), 1,27 (кв, $J=7,10$ Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,96 мин, $[M/2+H]^+=422,1$.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-7-бром-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-метоксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

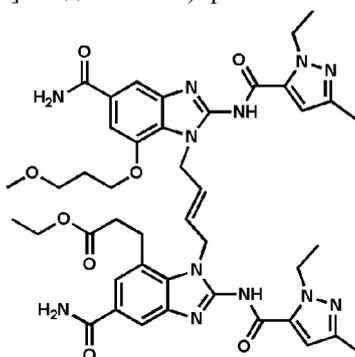


или (Z)-7-бром-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-метоксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 21.

Стадия 9: этил(E)-3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)пропаноат

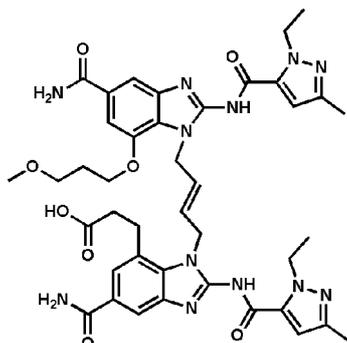


Смесь (E)-7-бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (50 мг, 0,059 ммоль), Pd(амфос)Cl₂ (20 мг, 0,028 ммоль) и бромида (3-этоксипропил)цинка(II) (1,5 мл, 0,750 ммоль) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали, концентрировали и неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson HPLC (смесь CH₃CN/H₂O 10-60%)) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,023 ммоль, выход 38,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,85 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,01 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,32 (д, J=1,01 Гц, 1H), 6,61 (д, J=7,10 Гц, 2H), 5,92 (д, J=15,72 Гц, 1H), 5,61-5,77 (м, 1H), 4,99-5,23 (м, 4H), 4,50-4,99 (м, 4H), 4,08 (т, J=6,34 Гц, 2H), 4,00 (кв, J=7,18 Гц, 2H), 3,41 (т, J=6,21 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,12 (т, J=7,86 Гц, 2H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,85 (квин, J=6,27 Гц, 2H), 1,24-1,47 (м, 9H), 1,15 (т, J=7,10 Гц, 3H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,87 мин, [M+H]⁺=865,2.

Пример 22.

Стадия 10: этил (E)-3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)пропановая кислота



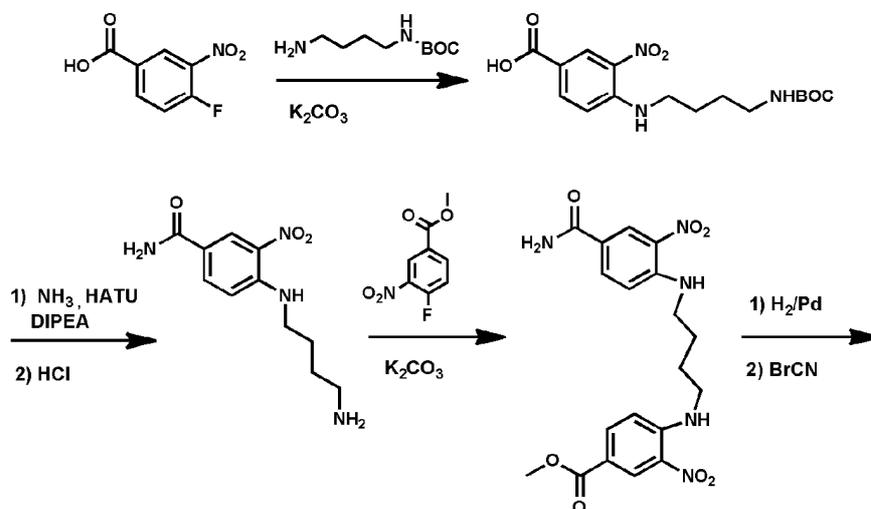
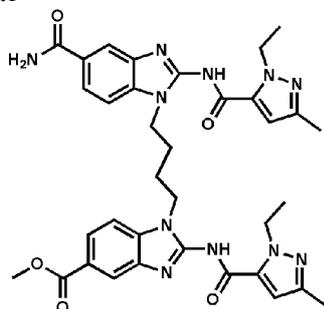
К (Е)-этил 3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[д]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[д]имидазол-7-ил)пропаноату (15 мг, 0,014 ммоль, пример 21) в ТГФ (0,3 мл) добавляли 1М экв. LiOH (0,042 мл, 0,042 ммоль) в воде (0,3 мл). Через 1 ч при комнатной температуре ТГФ удаляли в вакууме и добавляли 5 Н водный раствор HCl для нейтрализации реакционной смеси. Полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием и данное неочищенное вещество очищали ВЭЖХ (колонка Gilson, Sunfire C18 OBD 30×100 мм с градиентом 10-60% ацетонитрил (0,1% ТФК)/вода (0,1% ТФК) и скоростью потока 30 мл/мин, время градиента: 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 мг, 3 ммоль, выход 20%).

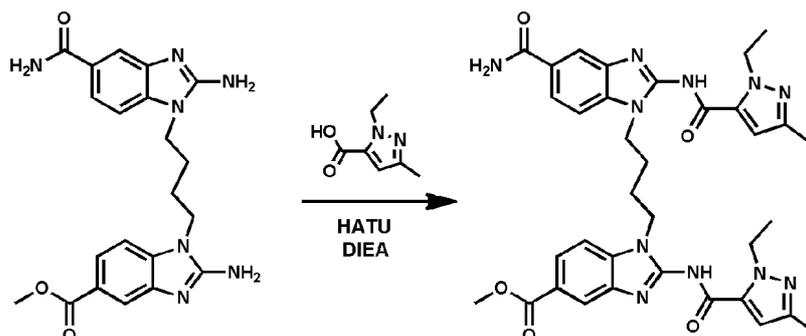
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,86 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=3,55, 1,27$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=5,83$ Гц, 2H), 5,92 (д, $J=15,46$ Гц, 1H), 5,69 (д, $J=15,46$ Гц, 1H), 5,12 (шир. H), 5,06 (д, $J=4,82$ Гц, 2H), 4,60 (дк, $J=14,61, 7,21$ Гц, 4H), 4,09 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 3,42 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,09-3,18 (м, 2H), 2,56-2,65 (м, 2H), 2,21 (д, $J=4,82$ Гц, 6H) т, $J=6,21$ Гц, 2H), 1,35 (дт, $J=12,42, 7,10$ Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,90 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=838,0$.

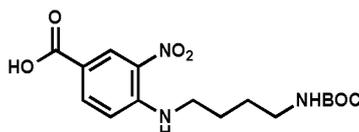
Пример 23.

Метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[д]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксилат бис-трифторацетат





Стадия 1: 4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)амино)-3-нитробензойная кислота гидрохлорид

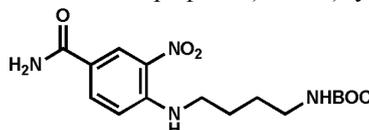


К трет-бутил (4-аминобутил)карбамату (4,00 г, 21,3 ммоль) и карбонату калия (8,81 г, 63,7 ммоль) в ДМСО (70,8 мл) при комнатной температуре добавляли 4-фтор-3-нитробензойную кислоту (3,93 г, 21,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Смесь энергично перемешивали и осторожно доводили до pH 5 с помощью HCl. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (11,86 г, 21,3 ммоль, количественный выход) в виде желтого аморфного твердого вещества, которое использовали без последующей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,89 (шир. с, 1H), 8,63 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,50-8,60 (м, 1H) J=9,09 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,35 Гц, 1H), 6,88 (шир. с, 1H), 3,44 (кв, J=6,57 Гц, 2H), 3,38 (шир. с, 1H), 2,98 (д, J=6,06 Гц, 2H), 1,61 (д, J=6,57 Гц, 2H), 1,43-1,54 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод C): время удерживания=0,91 мин, [M+H]⁺=354,1.

Стадия 2: трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)карбамат

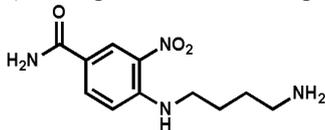


К 4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)амино)-3-нитробензойной кислоте гидрохлориду (10,7 г, 27,4 ммоль) и HATU (12,5 г, 32,9 ммоль) в DCM (91 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (10,5 мл, 60,3 ммоль), с последующим добавлением 7 М раствора аммиака в MeOH (7,83 мл, 54,8 ммоль). Через 3 ч полученное желтое твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM с получением указанного в заголовке соединения (8,52 г, 21,8 ммоль, выход 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,41 (т, J=5,68 Гц, 1H), 8,34 (дд, J=4,04, 1,26 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,34, 1,26 Гц, 1H), 7,31 (шир. с, 2H), 7,07-7,15 (м, 1H), 3,39-3,46 (м, 2H), 3,36 (шир. с, 1H), 2,97, J=6,57 Гц, 2H), 1,55-1,67 (м, 2H), 1,42-1,53 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод C): время удерживания=0,84 мин, [M+H]⁺=353,1.

Стадия 3: 4-((4-аминобутил)амино)-3-нитробензамид дигидрохлорид

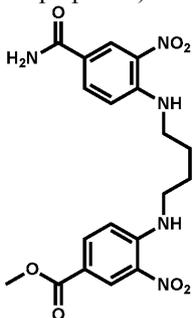


К трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)карбамату (4,42 г, 12,6 ммоль) в диоксане (126 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (62,8 мл, 251 ммоль). Через 24 ч реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,08 г, 11,9 ммоль, выход 95%) в виде желто-оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,78 (дд, J=4,42, 1,39 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,55 (дд, J=8,34, 1,52 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=9,09, 2,02 Гц, 2H), 7,90 (шир.с, 3H), 7,09-7,17 (м, 2H), 3,46 (д, J=6,06 Гц, 2H), 2,78-2,91 (м, 2H), 1,67 (шир. с, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод C): время удерживания=0,40 мин, [M+H]⁺=253,0.

Стадия 4: метил 4-((4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)амино)-3-нитробензоат

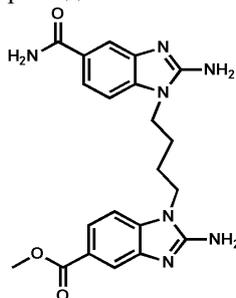


К суспензии 4-((4-аминобутил)амино)-3-нитробензамида дигидрохлорида (1,84 г, 5,66 ммоль) и K_2CO_3 (2,346 г, 16,97 ммоль) в ДМСО (11,32 мл) при 23°C добавляли метил 4-фтор-3-нитробензоат (1,13 г, 5,66 ммоль). Через 30 мин образовался яркий желтый осадок. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 5,6 ммоль, выход 99%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,64 (д, $J=2,28$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=2,28$ Гц, 2H), 8,42 (т, $J=5,70$ Гц, 1H), 7,93-8,03 (м, 3H), 7,30 (шир. с, 1H), 7,17 (д, $J=9,38$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=9,12$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,48 (д, 6,08 Гц, 4H), 1,73 (шир.с, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,97 мин, $[M+H]^+=432,2$.

Стадия 5: метил 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат дигидробромид

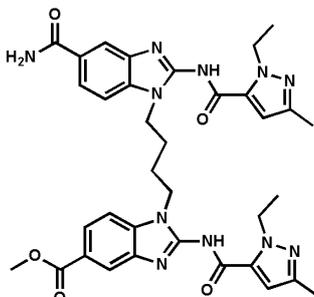


К метил 4-((4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)амино)-3-нитробензоату (3,18 г, 7,37 ммоль) и 10% Pd/C (1,2 г, 1,128 ммоль) при комнатной температуре добавляли NMP (35 мл). Из колбы откачивали воздух и заполняли азотом, затем вновь откачивали и заполняли 1 атм H_2 , подаваемым из баллона. Смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали бромистым цианом (2,95 мл, 14,7 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (120 мл) при энергичном перемешивании. Полученное серое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (4,91 г, 5,90 ммоль, выход 80%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,85 (шир.с, 2H), 8,91 (шир.с, 2H), 8,78 (с, 2H), 8,08 (шир.с, 1H), 7,82-7,99 (м, 4H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,47 (шир.с, 1H), 4,13-4,28 (м, 4H), 3,89 (с, 3H), 1,74-1,84 (м, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод C): время удерживания=0,49 мин, $[M+H]^+=422,2$.

Стадия 6: метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат бис-трифторацетат



Содержимое флакона для микроволнового реактора с 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислотой (0,502 г, 3,26 ммоль), НАТУ (1,27 г, 3,34 ммоль) и DIEA (1,497 мл, 8,57 ммоль) в NMP (5,71 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли отдельный раствор метил 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата дигидробрида (1,0 г, 1,7 ммоль), растворенного в минимальном количестве NMP, флакон

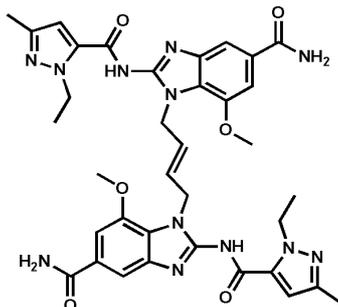
герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 140°C. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (примерно 50 мл). Полученное серое твердое вещество собирали фильтрованием, растворяли в минимальном количестве ДМСО и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Luna C18 50×30 мм, 47 мл/мин), элюируя 10-40% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,412 ммоль, выход 24%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,89 (с, 1H), 12,83 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93-8,01 (м, 2H), 7,84 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=17,68, 8,34 Гц, 2H), 7,35 (шир.с, 1H), 3,88 (м, 4H), 1,82-1,94 (м, 4H), 1,31 (т, J=6,82 Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,86 мин, [M+H]⁺=694,6.

Пример 24.

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



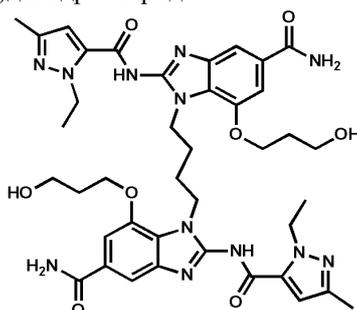
Пример 24 можно получить согласно способу 1 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: раствор 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (20 мг, 0,052 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2,1 мл) дегазировали N₂ при 90°C (нагревание необходимо для растворения) в течение 5 мин, затем добавляли катализатор Чжана 1В (CAS 918870-76-5, 5,76 мг, 7,84 мкмоль). После нагревания в течение 18 ч реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Добавляли еще 10 мг жидкого катализатора Чжана 1В и реакционную смесь повторно нагревали до 90°C. Через 1 ч смесь охлаждали и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 5 мкмоль, выход 10%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (с, 2H), 7,91-8,24 (м, 2H), 7,64 (с, 2H), 7,33 (с, 4H), 6,53 (с, 2H), 5,70-6,16 (м, 2H), 4,91 (шир.с, 4H), 4,29-4,44 (м, 4H), 3,77 (с, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,27 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод L): время удерживания=0,85 мин, [M+H]⁺=737,5.

Пример 25.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дигидрохлорид



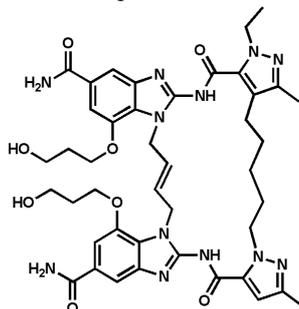
Пример 25 можно получить согласно способу 1 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1,1'-(бутан-1,4-диил)-бис-(7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду) (12 мг, 0,011 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (0,011 мл, 0,045 ммоль). Через 60 мин реакционную смесь концентрировали и растирали с EtOAc, затем твердое вещество выделяли фильтрованием и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,011 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,77 (шир. с, 2H), 8,02 (шир.с, 2H), 7,57 (с, 2H), 7,29-7,39 (м, 4H), 6,58 (с, 2H), 4,56 (д, J=7,10 Гц, 4H), 4,36 (шир.с, 4H), 4,15 (т, J=6,21 Гц, 4H), 3,48-3,54 (м, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,86 (шир. с, 4H), 1,74-1,83 (м, 4H), 1,30 (т, J=7,10 Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,78 мин, [M+H]⁺=827,4.

Пример 26.

(Е)-8-этил-1,26-бис-(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло-[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксаимид бис-гидрохлорид



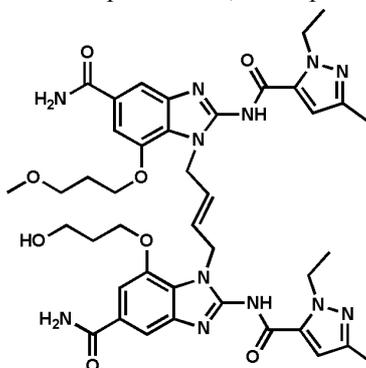
Пример 26 можно получить согласно способу 1 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (Е)-4,26-бис-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-2,24-дикарбоксаимиду (269 мг, 0,246 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли по каплям 4 Н раствор НСl в диоксане (0,31 мл, 1,23 ммоль). Через 2 ч полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием и промывали Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (226 мг, 0,241 ммоль, выход 98%).

¹Н ЯМР (600 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,71-7,74 (м, 2H), 7,38-7,41 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,07 (м, 4H), 4,77-4,83 (м, 2H), 4,67 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88-3,98 (м, 4H), 3,39-3,34 (м, 4H), 2,85-2,92 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,93-2,02 (м, 2H), 1,67 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,49 (т, J=7,2 Гц, 5H), 1,34-1,44 (м, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод L): время удерживания=0,73 мин, [M+H]⁺=865,7017.

Пример 27.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксаимидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксаимидо)-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксаимид, дигидрохлорид



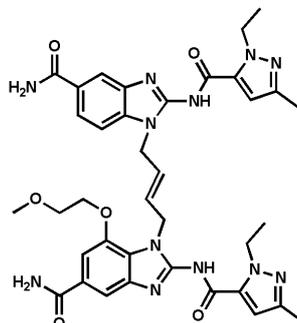
Пример 27 можно получить согласно комбинации способов 2, 3 и 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (216 мг, 1,40 ммоль) и CDI (227 мг, 1,40 ммоль) перемешивали в ДМФА (0,7 мл) при 100°C. Через 10 мин добавляли (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-1-ил)-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксаимид дигидробромид (255 мг, 0,350 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C. Через 18 ч добавляли 10 М раствор NaOH (350 мкл, 3,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 75°C для гидролиза небольшого количества побочного продукта сложного эфира (15%). Затем смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество суспендировали в горячем MeOH и фильтровали с получением белого порошка. Это твердое вещество суспендировали в диоксане (10 мл) и добавляли 4 Н раствор НСl в диоксане (74 мкл, 0,30 ммоль). Через 10 мин твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,121 ммоль, выход 35%).

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,66 (дд, J=5,32, 1,01 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=13,18, 1,27 Гц, 2H), 6,68 (д, J=17,24 Гц, 2H), 5,93 (шир. с, 2H), 5,17 (шир. с, 4H), 4,61-4,75 (м, 4H), 4,06-4,22 (м, 4H), 3,61-3,72 (м, 2H), 3,45 (т, J=6,08 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,28 (д, J=4,06 Гц, 6H), 1,88 (тд, J=6,21, 2,28 Гц, 4H), 1,35-1,50 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод L): время удерживания=0,78 мин, [M+H]⁺=839,6204.

Пример 28.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



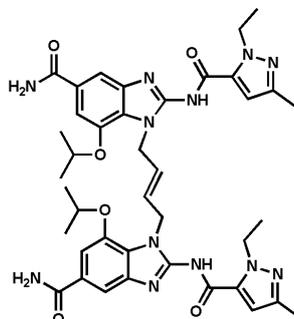
Пример 28 можно получить согласно комбинации способов 2 и 3 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь НАТУ (894 мг, 2,35 ммоль), DIEA (425 мг, 3,29 ммоль), (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)но-2-ен-1-ил)-7-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (450 мг, 0,940 ммоль) и 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (362 мг, 2,35 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при 65°C. Через 12 ч реакционную смесь охлаждали и обрабатывали водой. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 0,466 ммоль, выход 50%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (с, 2Н), 7,95-7,99 (м, 4Н), 7,65-7,67 (м, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,48 (м, 1Н), 7,28-7,35 (м, 2Н), 6,55 (д, J=4,0 Гц, 2Н), 5,99 (дд, J=13,2, 7,7 Гц, 1Н), 5,85 (дд, J=13,3, 7,5 Гц, 1Н), 4,94 (д, J=5,3 Гц, 2Н), 4,83 (д, J=4,9 Гц, 2Н), 4,58-4,49 (м, 4Н), 4,15-4,12 (м, 2Н), 3,58-3,49 (м, 2Н), 3,16 (с, 3Н), 2,12 (с, 6Н), 1,26-1,35 (м, 6Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,353 мин, [M+H]⁺=751,1.

Пример 29.

(Е)-1,1'-(Бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изопропокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



Пример 29 можно получить согласно способу 2 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (89 мг, 0,58 ммоль) и CDI (107 мг, 0,659 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (Е)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-амино-7-изопропокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дигидробромид (180 мг, 0,244 ммоль) и DIEA (0,18 мл, 1,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C. Через 3 ч добавляли лед и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, интенсивно перемешивали в течение 3 ч в EtOAc и выделяли. По данным ЖХ-МС твердое вещество содержало примерно 5% моноамида, и его обрабатывали CDI (14 мг, 0,086 ммоль), 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислотой (12 мг, 0,078 ммоль) и DIEA (0,1 мл, 0,6 ммоль) в ДМФА (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч, и добавляли еще одну порцию реагентов. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли лед и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, 0,154 ммоль, выход 58%).

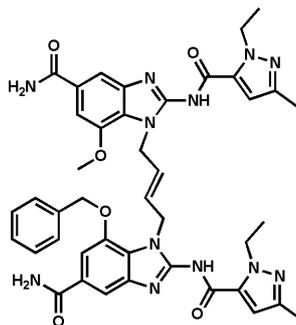
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (с, 2Н), 7,94 (шир.с, 2Н), 7,59 (с, 2Н), 7,32 (с, 2Н), 6,55 (с, 2Н), 5,85 (шир. с, 2Н), 4,94 (шир.с, 4Н), 4,74 (дт, J=12,0, 5,8 Гц, 2Н), 4,75 (д, J=7,0 Гц, 4Н), 2,14 (с, 6Н), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 6Н), 1,10 (д, J=6,1 Гц, 12Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,03 мин, [M/2+H]⁺=397,4557.

Пример 30.

(Е)-7-(Бензилокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-

бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



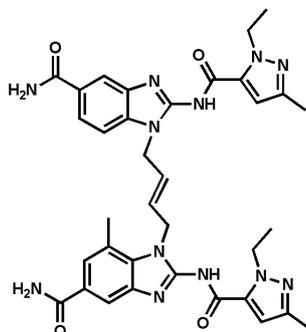
Пример 30 можно получить согласно комбинации способов 2, 3 и 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (20,2 мг, 0,131 ммоль) и CDI (23,1 мг, 0,142 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(бензилокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (40 мг, 0,057 ммоль) и DIEA (0,07 мл, 0,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C. Через 22 ч добавляли лед при интенсивном перемешивании и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и последовательно растирали с этилацетатом и с метанолом с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,012 ммоль, выход 21%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,86 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,67 (д, $J=2,3$ Гц, 2H) (с, 1H), 7,37 (шир.с, 2H), 7,19-7,30 (м, 6H), 6,53 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,74-5,84 (м, 1H), 5,53-5,62 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,86 (дд, $J=11,8, 4,9$ Гц, 4H), 4,44-4,58 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,19-1,31 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,02 мин, $[\text{M}/2+\text{H}]^+=407,4811$.

Пример 31.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



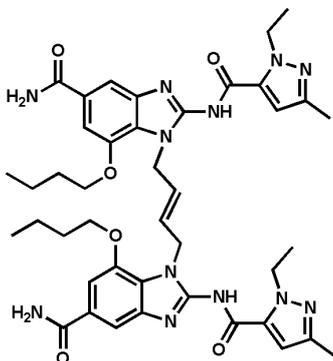
Пример 31 можно получить согласно комбинации способов 2 и 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь НАТУ (568 мг, 1,49 ммоль), DIEA (0,31 мл, 1,8 ммоль) и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (203 мг, 1,31 ммоль) в NMP (5 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (250 мг, 0,597 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм, 20-50% CH_3CN в H_2O , 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 4 мкмоль, выход 0,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 13,08-12,70 (м, 2H), 7,97 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 7,87 (д, $J=13,0$ Гц, 2H) д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=17,7$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,96 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,53 (д, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,12 (д, $J=2,8$ Гц, 6H), 1,27 (т, $J=7,1$ Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод A): время удерживания=1,321 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=691,3$.

Пример 32.

(Е)-1,1'-(Бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(7-бутокси-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



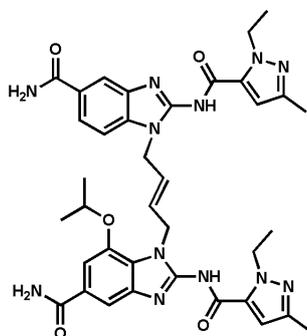
Пример 32 можно получить согласно способу 2 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (17,4 мг, 0,113 ммоль) и CDI (18,3 мг, 0,113 ммоль) в ДМФА (650 мкл) при 60°C добавляли (Е)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-амино-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (25 мг, 0,045 ммоль) и ТЕА (38 мкл, 0,27 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 18 ч добавляли дополнительное количество раствора CDI (30 мг, 0,19 ммоль) и 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,19 ммоль) (нагревали в ДМФА в течение 10 мин при 60°C). Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и растирали с горячим MeOH (1 мл) с получением указанного в заголовке соединения (6,9 мг, 8,4 мкмоль, выход 13%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,87 (с, 2Н), 7,96 (шир.с, 2Н), 7,65 (с, 2Н), 7,35 (шир.с, 7,26 (с, 2Н), 6,56 (с, 2Н), 5,81 (шир.с, 2Н), 4,91 (шир.с, 4Н), 4,49-4,42 (м, 4Н), 3,84 (т, J=6,46 Гц, 4Н), 2,14 (с, 6Н), 1,37-1,48 (м, 5Н), 1,30 (т, J=6,97 Гц, 6Н), 1,20 (дд, J=14,95, 7,60 Гц, 4Н), 0,74 (т, J=7,48 Гц, 6Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод L): время удерживания=1,06 мин, [M+H]⁺=821,7039.

Пример 33.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изопропокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 33 можно получить согласно комбинации способов 2 и 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь НАТУ (190 мг, 0,500 ммоль), DIEA (0,16 мл, 0,93 ммоль) и 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (70 мг, 0,45 ммоль) в NMP (3 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-изопропокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (86 мг, 0,19 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и затем очищали ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм, 30-50% CH₃CN в H₂O, 0,1% ТФК, 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,031 ммоль, выход 17%) в виде не совсем белого твердого вещества.

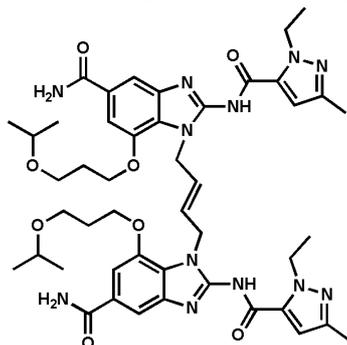
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (с, 2Н), 7,96 (д, J=14,3 Гц, 3Н), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=11,6 Гц, 3Н), 6,55 (с, 2Н), 5,96 (дд, J=13,5, 7,7 Гц, 1Н), 5,80 (д, J=15,7 Гц, 1Н), 4,94 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 4,84 (д, J=4,9 Гц, 2Н), 4,73-4,79 (м, 1Н), 4,54 (тд, J=14,3, 7,1 Гц, 4Н), 2,13 (д, J=5,8 Гц, 6Н), 1,28 (дт, J=12,1, 7,1 Гц, 6Н), 1,14 (д, J=6,0 Гц, 6Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,413 мин, [M+H]⁺=735,2.

Пример 34.

(Е)-1,1'-(Бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-

изопропоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)дигидрохлорид



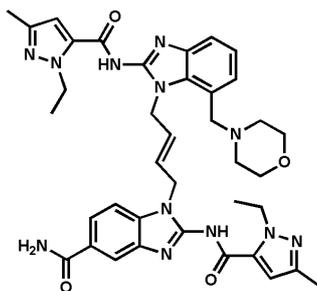
Пример 34 можно получить согласно способу 2 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к раствору 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (110 мг, 0,711 ммоль), НАТУ (271 мг, 0,711 ммоль) и НОВт (54,5 мг, 0,356 ммоль) в ДМФА (0,9 мл) добавляли суспензию (Е)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)-бис-(2-амино-7-(3-изопропоксипропокси)-1Н-бензо[d]-имидазол-5-карбоксамид) (151 мг, 0,377 ммоль) и ТЕА (0,20 мл, 1,4 ммоль) в ДМФА (3,8 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2×), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором соли и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагеле (колонка Isco Rf 40 г), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM с получением свободного основания указанного в заголовке соединения (105 мг, 0,116 ммоль, выход 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Порцию данного вещества (80 мг, 0,088 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и DCM (2 мл) и обрабатывали 4 Н раствором HCl в диоксане (0,044 мл, 0,18 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь добавляли к MeCN (выпадало очень небольшое количество твердого вещества) и смесь концентрировали. Полученный остаток растирали с EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 0,069 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,00 (шир.с, 2H), 7,65 (д, J=1,01 Гц, 2H), 7,35 (шир.с, 2H), 7,30 (д, J=1,01 Гц, 2H), 6,55 (с, 2H), 5,83 (шир.с, 2H), 4,94 (шир.с, 4H), 4,54 (кв, J=7,10 Гц, 4H), 4,00 (т, J=6,21 Гц, 4H), 3,32-3,41 (м, 2H), 3,21-3,31 (м, 4H), 2,13 (с, 6H), 1,69 (т, J=6,21 Гц, 4H), 1,29 (т, J=7,10 Гц, 6H), 0,98 (д, J=6,08 Гц, 12H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,10 мин, $[\text{M}/2+\text{H}]^+=455,5857$.

Пример 35.

(Е)-2-(1-Этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(морфолинометил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат



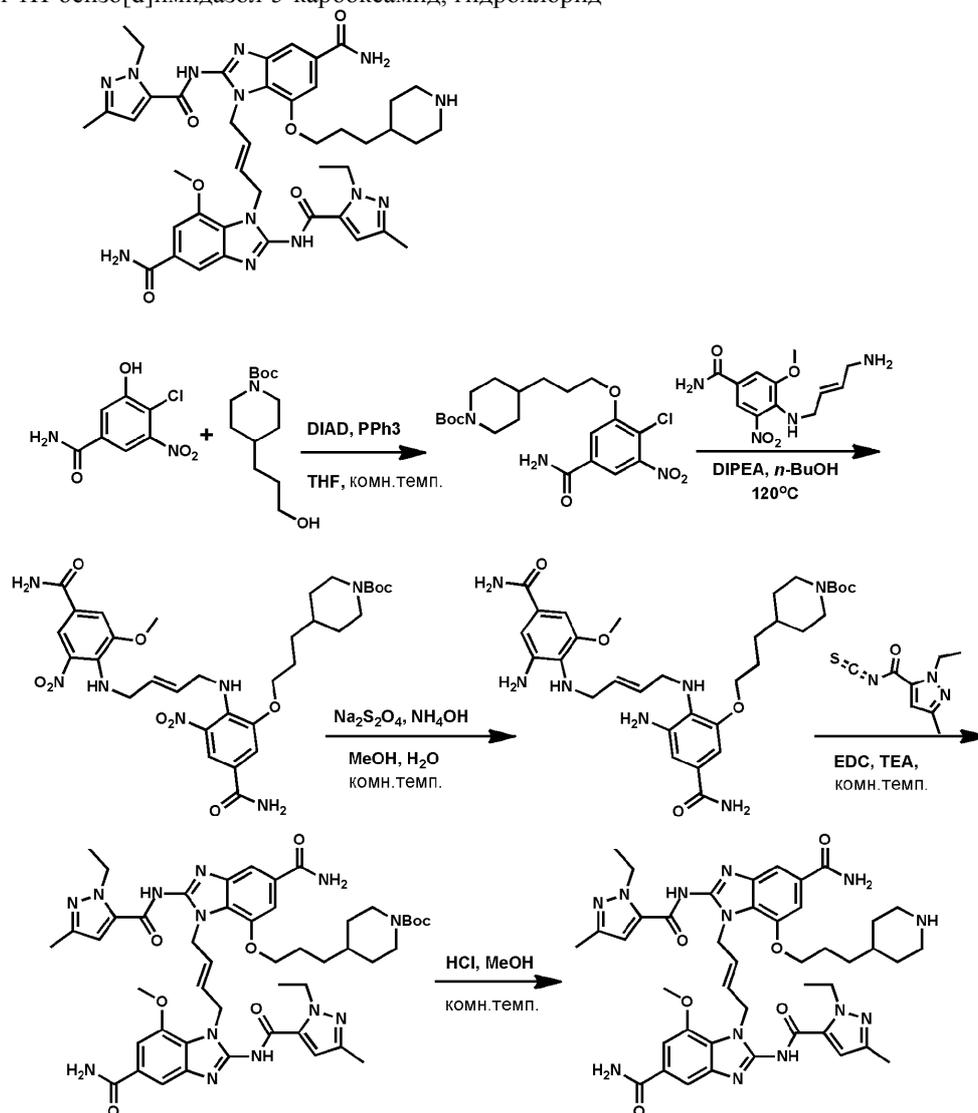
Пример 35 можно получить согласно комбинации способов 2 и 3 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (117 мг, 0,760 ммоль), НАТУ (347 мг, 0,912 ммоль) и DIEA (0,319 мл, 1,824 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-7-(морфолинометил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (140 мг, 0,304 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Добавляли воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 12 мкмоль, выход 3,9%) в виде серого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,98 (шир.с, 2H), 10,59 (шир.с, 1H), 7,91-8,01 (м, 2H), 7,74 (д, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,39 (м, 3H), 6,56 (д, J=5,6 Гц, 2H), 5,93 (д, J=16 Гц, 2H), 5,38-5,50 (м, 2H), 5,10 (шир.с, 2H), 4,79 (шир.с, 2H), 4,48-4,55 (м, 4H), 3,69-3,85 (м, 4H), 3,03-3,32 (м, 4H), 2,13 (с, 6H), 1,21-1,40 (м, 6H).

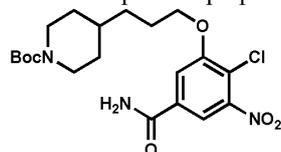
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод A): время удерживания=1,328 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=733,2$.

Пример 36.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(пиперидин-4-ил)пропокси)-1Н-бензо[*d*]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид, гидрохлорид



Стадия 1: трет-бутил 4-(3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат



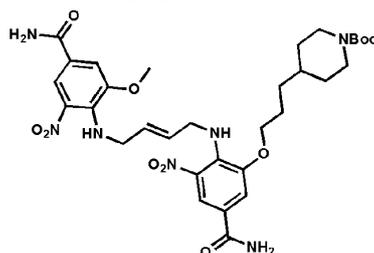
4-Хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (1 г, 4,62 ммоль), трет-бутил 4-(3-гидроксипропил)-пиперидин-1-карбоксилат (1,348 г, 5,54 ммоль) и трифенилфосфин (2,059 г, 7,85 ммоль) смешивали в ТГФ (20 мл) при 0°C, и затем добавляли диизопропил (Е)-дiazол-1,2-дикарбоксилат (1,545 мл, 7,85 ммоль). Реакцию поддерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем желтый раствор концентрировали и остаток распределяли между водным раствором NaHCO_3 и EtOAc . Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над MgSO_4 и концентрировали до желтого остатка. Данный остаток очищали Isco Combiflash (10-50% (смесь 3:1 EtOAc/EtOH)/гексан, с 2% NH_4OH , колонка RediSep 40 г). Собранные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,83 г, чистота 61%, 3,91 ммоль, выход 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,29 (с, 1H), 8,04 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,22 (т, $J=6,34$ Гц, 2H), 3,93 (д, $J=10,90$ Гц, 2H), 2,68 (шир.с, 2H), 1,77-1,88 (м, 2H), 1,67 (д, $J=11,41$ Гц, 2H), 1,47 (шир. с, 1H), 1,34-1,42 (м, 11H), 0,89-1,05 (м, 2H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=1,25 мин, $[\text{M}-100]^+=342,0$.

Стадия 2: трет-бутил (Е)-4-(3-(5-карбамоил-2-((4-(4-карбамоил-2-метокси-6-

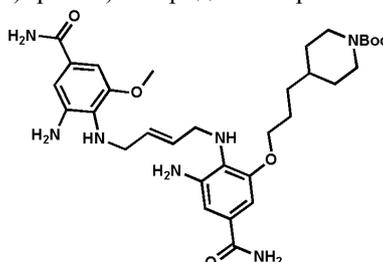
нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитрофенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат



(E)-4-((4-Аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид трифторацетат (1 г, 2,54 ммоль) суспендировали в н-бутаноле (10 мл) при комнатной температуре, затем добавляли DIPEA (2,66 мл, 15,22 ммоль) и трет-бутил 4-(3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (2,021 г, 2,79 ммоль). Затем реакционную смесь выдерживали при 120°C в течение 48 ч, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Коричневое твердое вещество собирали фильтрованием и очищали Isco Combiflash (20-80% (смесь 3:1 EtOAc/EtOH)/гексан с 2% NH₄OH, колонка RediSep 40 г). Собранные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества (204 мг, выход 12%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=1,25 мин, [M-100]⁺=586,2.

Стадия 3: трет-бутил (E)-4-(3-(3-амино-2-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-карбамоилфенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат



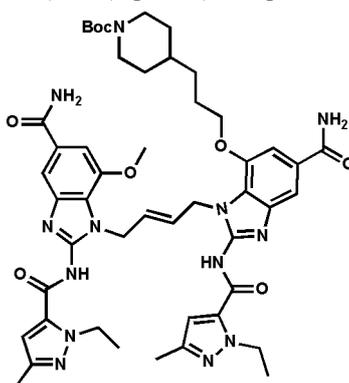
Натриевую соль гидросернистой кислоты (609 мг, 2,97 ммоль) растворяли в H₂O (5 мл) при комнатной температуре, и затем данный раствор добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (E)-4-(3-(5-карбамоил-2-((4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитрофенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (204 мг, 0,297 ммоль) и гидроксида аммония (0,799 мл, 5,95 ммоль) в 20 мл MeOH. Затем реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем смесь фильтровали и фильтрат частично концентрировали для удаления MeOH. Полученную желтую водную смесь распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ (водным) и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали Isco Combiflash (смесь 2-20% MeOH/CH₂Cl₂, 10% TEA в MeOH, колонка RediSep 40 г).

Собранные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (77 мг, выход 42%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 6,94 (т, J=2,15 Гц, 2H), 6,89 (дд, J=4,56, 1,77 Гц, 2H), 5,74 (д, J=4,56 Гц, 2H), 4,05 (д, J=13,43 Гц, 2H), 3,96 (т, J=6,34 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,52-3,62 (м, 4H), 2,62-2,83 (м, 2H), 1,77-1,88 (м, 2H), 1,71 (д, J=11,91 Гц, 2H), 1,35-1,52 (м, 12H), 0,99-1,16 (м, 2H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,64 мин, [M+H]⁺=626,3.

Стадия 4: трет-бутил (E)-4-(3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат



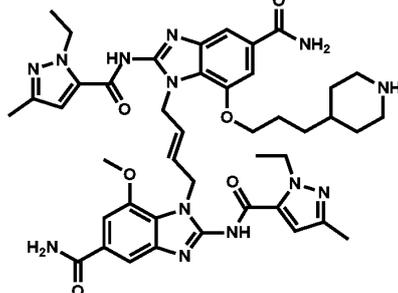
трет-Бутил

E-4-(3-(3-амино-2-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-

ил)амино)-5-карбамоилфенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (77 мг, 0,123 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) при 0°C, и затем добавляли 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонилизотиоцианат (0,308 мл, 0,123 ммоль). Затем реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 15 мин, затем к реакционной смеси добавляли EDC (28,3 мг, 0,148 ммоль) и TEA (0,043 мл, 0,308 ммоль). Затем реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и желтый остаток очищали на силикагеле (смесь 20-50% MeOH/CH₂Cl₂, 10% TEA в MeOH, колонка RediSep 40 г). Собранные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (87 мг, выход 52%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=1,11 мин, [M+H]⁺=948,3.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(пиперидин-4-ил)пропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид



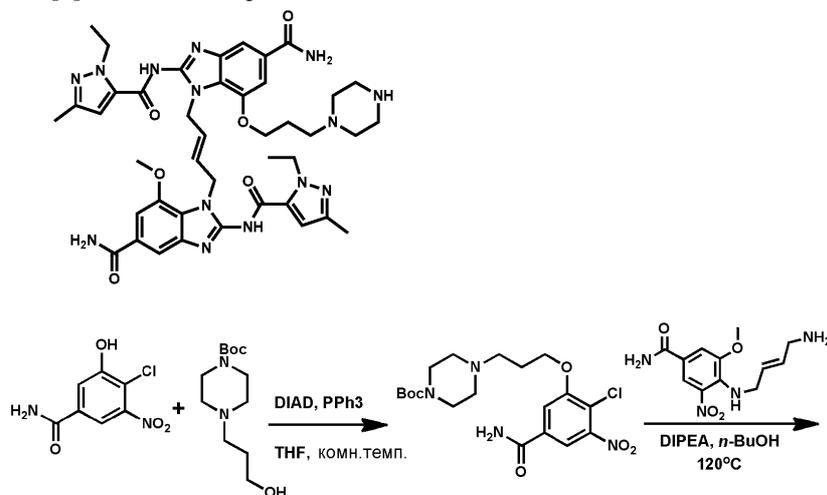
Стадия 5: трет-бутил (Е)-4-(3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (87 мг, 0,092 ммоль) суспендировали в MeOH (40 мл) и добавляли HCl (4 Н раствор в 1,4-диоксане) (0,575 мл, 2,30 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (колонка XSELECT CSH C18, 150 мм×30 мм, внутренний диаметр 5 мм, смесь 15-85% 10 mM раствор бикарбонат аммония в воде с ацетонитрилом). Целевые фракции объединяли и частично концентрировали в вакууме и собирали белый осадок с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 37%).

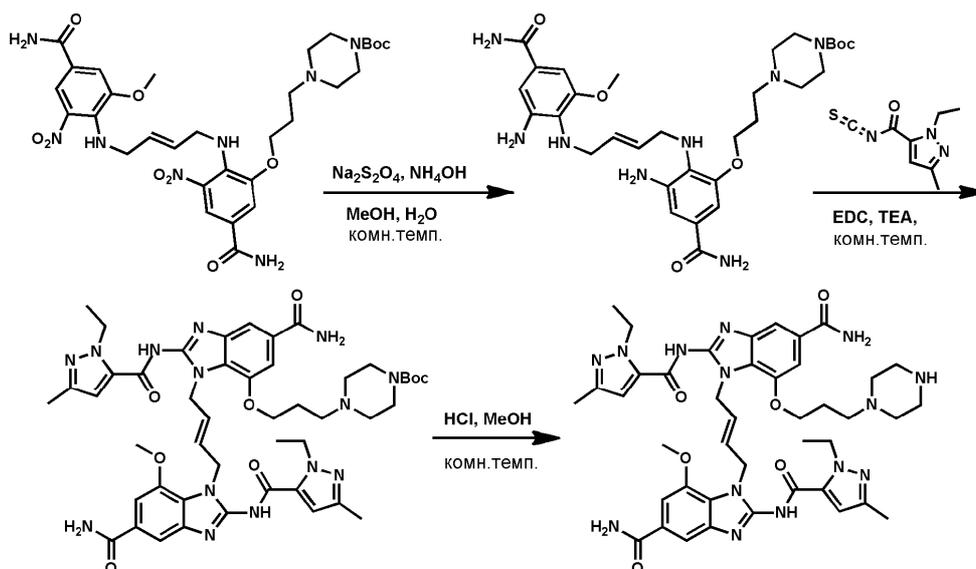
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 8,57 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,01 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,29 (с, 1H) (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,85 (шир.с, 2H), 5,03 (шир.с, 4H), 4,54-4,73 (м, 4H), 3,81 (т, J=6,46 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,23 (д, J=12,93 Гц, 2H), 2,72-2,85 (м, 2H), 2,24 (д, J=12,17 Гц, 6H), 1,74 (д, J=13,69 Гц, 2H), 1,12-1,54 (м, 13H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,72 мин, [M+H]⁺=848,6.

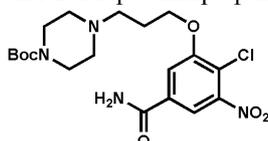
Пример 37.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(пиперазин-1-ил)пропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид





Стадия 1: трет-бутил 4-(3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат

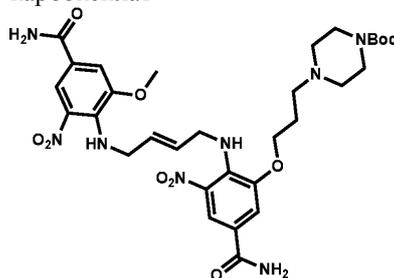


Трифенилфосфин (2,059 г, 7,85 ммоль), трет-бутил 4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-карбоксилат (1,692 г, 6,93 ммоль) и диизопропил (E)-дiazен-1,2-дикарбоксилат (1,587 г, 7,85 ммоль) смешивали в ТГФ (20 мл) при 0°C, и затем добавляли 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (1 г, 4,62 ммоль). Реакционный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем коричневый реакционный раствор распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ (водным) и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали на силикагеле (20-80% (смесь 3:1 EtOAc/EtOH)/гексан, с 2% NH₄OH, колонка RediSep 330 г). Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (970 мг, выход 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,28 (т, J=6,21 Гц, 2H), 3,31 (шир.с, 4H), 2,48 (т, J=7,10 Гц, 2H), 2,33 (т, J=4,94 Гц, 4H), 1,96 (т, J=6,59 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,69 мин, [M+H]⁺=443,4.

Стадия 2: трет-бутил (E)-4-(3-(5-карбамоил-2-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитрофенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат

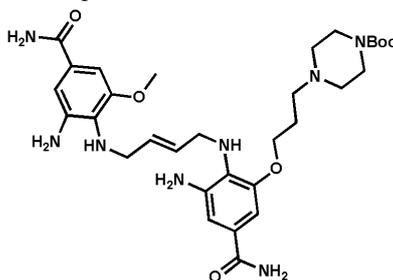


(E)-1-(4-Аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорид (242 мг, 0,499 ммоль) растворяли в н-бутаноле (10 мл) при комнатной температуре, и затем добавляли DIPEA (0,476 мл, 2,72 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил 4-(3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (201 мг, 0,454 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и красное твердое вещество собирали фильтрованием (296 мг, выход 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,14 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,00 (шир.с, 2H), 7,84 (т, J=6,46 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,30-7,41 (м, 3H), 6,59 (с, 1H), 5,61-5,87 (м, 2H), 4,89 (д, J=5,58 Гц, 2H), 4,58 (кв, J=7,35 Гц, 2H), 4,14 (шир.с, 2H), 3,89 (т, J=6,34 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,25 (шир.с, 4H), 2,27 (т, J=6,72 Гц, 2H), 2,21 (шир.с, 4H), 2,16 (с, 3H), 1,75 (д, 6,08 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,23-1,35 (м, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,78 мин, $[M+H]^+=818,4$.

Стадия 3: трет-бутил (Е)-4-(3-(3-амино-5-карбамоил-2-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат

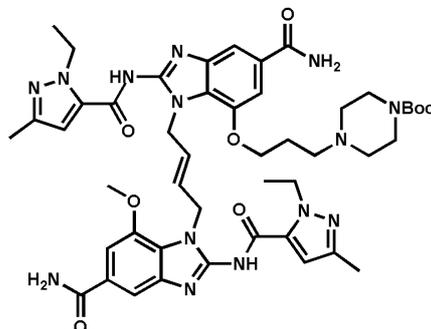


Натриевую соль гидросернистой кислоты (371 мг, 1,81 ммоль) растворяли в H_2O (2 мл) при комнатной температуре, и затем добавляли раствор трет-бутил (Е)-4-(3-(5-карбамоил-2-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитрофенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (296 мг, 0,362 ммоль) и гидроксид аммония (0,486 мл, 3,62 ммоль) в 5 мл MeOH. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат частично концентрировали для удаления MeOH. Полученную желтую водную смесь затем экстрагировали EtOAc 3 раза, органические экстракты объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (114 мг, выход 40%).

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,60 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,59 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 5,74-5,84 (м, 1H), 5,53-5,65 (м, 1H), 4,12 (кв, $J=7,18$ Гц, 2H), 3,84-3,91 (м, 3H), 3,61-3,71 (м, 4H), 3,38 (шир.с, 4H), 2,31-2,36 (м, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,03 (с, 2H), 1,68-1,78 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,42 (т, $J=7,10$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,65 мин, $[M+H]^+=788,5$.

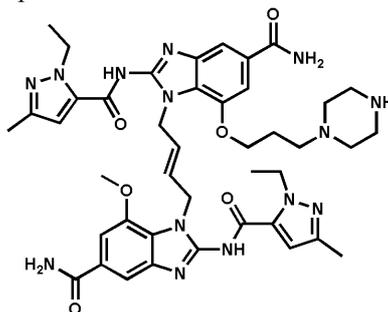
Стадия 4: трет-бутил (Е)-4-(3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат



Трет-бутил (Е)-4-(3-(3-амино-5-карбамоил-2-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)фенокси)пропил) пиперазин-1-карбоксилат (114 мг, 0,145 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мкл) при 0°C, и затем добавляли 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонилзотиоцианат (0,362 мл, 0,145 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 15 мин, затем к реакционной смеси добавляли TEA (0,050 мл, 0,362 ммоль) и EDC (33,3 мг, 0,174 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь добавляли в перемешиваемый насыщенный раствор $NaHCO_3$ (водный). Полученный белый осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (103 мг, выход 75%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,82 мин, $[M+H]^+=950,5$.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(пиперазин-1-ил)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

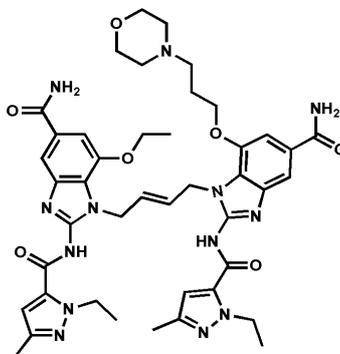


Стадия 5: трет-бутил (E)-4-(3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (103 мг, 0,109 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и DCM (2 мл), затем добавляли HCl (4N раствор в 1,4-диоксане) (0,271 мл, 1,085 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем к реакционной смеси добавляли ДМСО (2 мл) и эту смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали ВЭЖХ (колонка XSELECT CSH C18, 150 мм×30 мм, внутренний диаметр упаковки 5 мкм, 30-85% 10 mM бикарбоната аммония в воде с ацетонитрилом). Чистые фракции после ВЭЖХ объединяли и частично концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого осадка (25 мг, выход 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,57 (д, J=16,48 Гц, 2H), 7,14-7,30 (м, 2H), 6,50-6,70 (м, 2H), 5,81 (д, J=3,04 Гц, 2H), 4,99 (шир. с, 4H), 4,50-4,69 (м, 4H), 3,86 (т, J=5,70 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,81 (т, J=4,69 Гц, 4H), 2,32-2,36 (м, 6H), 2,20 (д, J=12,93 Гц, 6H), 1,70 (шир.с, 2H), 1,25-1,45 (м, 6H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,67 мин, [M+H]⁺=849,8.

Пример 38.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-7-этокси-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



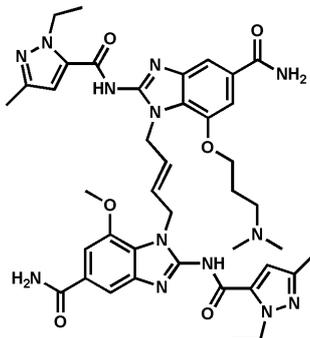
Пример 38 можно получить согласно способу 20 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: (E)-1-(4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-морфолинопропокси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-7-этокси-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (46 мг, 0,065 ммоль) растворяли в ДМФА (655 мкл) при 0°C, и затем добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилизотиоцианат (196 мкл, 0,079 ммоль). Реакционный раствор выдерживали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли EDC (15,06 мг, 0,079 ммоль) и TEA (22,81 мкл, 0,164 ммоль) и реакционный раствор выдерживали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали и желтый остаток очищали ВЭЖХ (колонка XSELECT CSH C18, 150 мм×30 мм, внутренний диаметр упаковки 5 мкм, 15-55% 10 mM бикарбоната аммония в воде с ацетонитрилом). Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,2 мг, выход 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,62 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,24 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,27 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,78 (д, J=3,30 Гц, 2H), 5,01 (д, J=2,79 Гц, 4H), 4,63 (кв, J=7,10 Гц, 4H), 3,86-4,08 (м, 6H), 3,69-3,81 (м, 2H), 3,37 (шир.с, 2H), 3,16-3,23 (м, 2H), 2,97, 3,13 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,96-2,04 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,10 Гц, 6H), 1,15 (т, J=6,97 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,76 мин, [M+H]⁺=864,5.

Пример 39.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-(диметиламино)пропокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорид



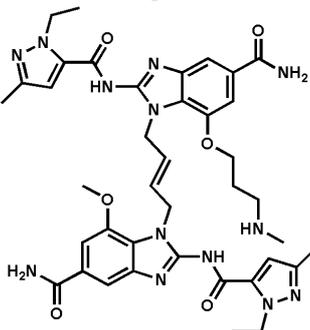
К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (150 мг, 0,184 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЕА (0,20 мл, 1,435 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. При этой температуре добавляли метансульфонилхлорид (42,0 мг, 0,367 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем добавляли еще 1 экв. метансульфонилхлорида (21,0 мг, 0,183 ммоль), и реакцию продолжали при 0°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (127 мг, 0,918 ммоль) с последующим добавлением 1 мл диметиламина (2 М раствор в ТГФ, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры и неочищенное вещество очищали ВЭЖХ с разделением по массе. Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 мМ бикарбонат аммония в H₂O, доведенный аммиаком до pH 10, В=MeCN В%:15-55. Собирали желаемые пики MW. Растворитель удаляли, и остаток растворяли в 1 мл MeOH. Добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Удаляли растворитель и твердое вещество промывали этиловым эфиром (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 0,082 ммоль, выход 44,7%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 600 МГц): δ ppm 12,89 (шир.с, 2H), 10,18-10,41 (м, 1H), 7,96-8,04 (м, 2H), 7,66 (д, J=10,0 Гц, 2H), 7,35-7,41 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 6,53 (д, J=2,8 Гц, 2H), 5,82 (дт, J=15,5, 5,3 Гц, 1H), 5,71 (дт, J=15,4, 5,6 Гц, 1H), 4,85-4,98 (м, 4H), 4,52 (квинт, J=6,5 Гц, 4H), 3,96-4,04 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,00-3,09 (м, 2H), 2,66 (д, J=4,8 Гц, 6H), 2,11 (д, J=4,4 Гц, 6H), 1,85-2,03 (м, 2H), 1,20-1,32 (м, 6H).

ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,67 мин, [M+H]⁺=808,5.

Пример 40.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(метиламино)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорид



К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,122 ммоль) добавляли ТЕА (0,102 мл, 0,734 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли метансульфонилхлорид (28,0 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли еще 1 экв. MsCl, и реакцию продолжали при 0°C в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (85 мг, 0,612 ммоль), с последующим добавлением 1 мл метанамина (2 М раствор в ТГФ, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат очищали ВЭЖХ с разделением по массе. Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты:

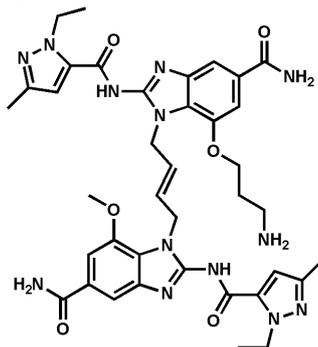
A=10 mM бикарбонат аммония в H₂O, доведенный аммиаком до pH 10, B=MeCN B%: 15-55. Собирали желаемые пики MW и удаляли растворитель. Вещество растворяли в 2 мл MeOH и добавляли 1 мл 4 N раствора HCl в диоксане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 0,037 ммоль, выход 30,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (шир.с, 1H), 8,79 (шир.с, 2H), 8,03 (шир.с, 2H), 7,66 (д, J=7,10 Гц, 2H), 7,26-7,48 (м, 4H), 6,52 (с, 2H), 5,68-5,90 (м, 2H), 4,92 (дд, J=17,24, 4,06 Гц, 4H), 4,52 (кв, J=6,76 Гц, 4H), 4,09 (т, J=5,58 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,90 (д, J=5,58 Гц, 2H), 2,46 (т, J=5,32 Гц, 3H) с, 6H), 1,88-2,01 (м, 2H), 1,27 (т, J=6,97 Гц, 6H).

ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,66 мин, [M+H]⁺=794,4.

Пример 41.

(E)-7-(3-Аминопропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат



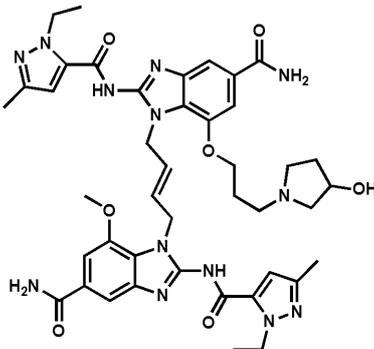
К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорида (100 мг, 0,117 ммоль) добавляли ТЕА (0,049 мл, 0,351 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли метансульфонилхлорид (0,014 мл, 0,176 ммоль) и реакционную смесь оставляли подогреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли еще 0,5 экв. MsCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли еще 0,5 экв. MsCl и реакционную смесь перемешивали еще 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (81 мг, 0,586 ммоль) с последующим добавлением 7 M раствора аммиака в MeOH (0,177 мл, 1,171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и сырой фильтрат очищали ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения (15,6 мг, 13,2%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: A=H₂O (0,1% ТФК), B=MeCN (0,1% ТФК) B%: 15-55.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (шир.с, 1H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,76 (шир.с, 2H), 7,65 (дд, J=6,21, 0,89 Гц, 2H), 7,40 (шир.с, 2H), 7,28-7,36 (м, 2H), 6,51 (д, J=8,87 Гц, 2H), 5,77-5,88 (м, 4H), 4,91 (дд, J=9,50, 4,44 Гц, 4H), 4,43-4,59 (м, 4H), 4,10 (т, J=5,96 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,83-2,97 (м, 2H), 2,11 (д, J=5,07 Гц, 6H), 1,90 (квинт, J=6,40 Гц, 2H), 1,26 (тд, J=7,10, 4,82 Гц, 6H).

ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,65 мин, [M+H]⁺=780,5.

Пример 42.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорида (100 мг, 0,117 ммоль) в

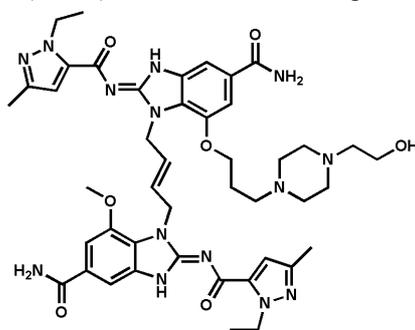
ДМФА (2 мл) добавляли ТЕА (71,1 мг, 0,703 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. При этой температуре добавляли метансульфонилхлорид (26,8 мг, 0,234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. Затем добавляли еще 1 экв. MsCl (13,5 мг), продолжали перемешивать при 0°C в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (97 мг, 0,703 ммоль) с последующим добавлением пирролидин-3-ола (102 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч, затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и реакционную смесь фильтровали. Сырой фильтрат очищали ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения (56,6 мг, 0,063 ммоль, выход 54,0%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 mM бикарбонат аммония в H₂O, доведенный аммиаком до pH 10, В=MeCN V%: 15-55.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (шир. с, 2H), 7,92-8,06 (м, 2H), 7,61-7,69 (м, 2H), 7,23-7,44 (м, 4H), 6,46-6,61 (м, 2H), 5,72-5,96 (м, 2H), 4,91 (дд, J=13,05, 4,18 Гц, 4H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,52 (кв, J=7,18 Гц, 4H), 4,12 (шир. с, 1H), 3,97 (т, J=5,96 Гц, 2H), 3,35 (шир.с, 2H), 2,54-2,65 (м, 1H), 2,33-2,47 (м, 4H), 2,26 (шир.с, 2H), 2,12 (д, J=8,36 Гц, 6H), 1,81-1,96 (м, 1H), 1,60-1,76 (м, 2H), 1,46 (дд, J=8,24, 4,69 Гц, 1H), 1,19-1,37 (м, 6H).

ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,72 мин, [M+H]⁺=850,9.

Пример 43.

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



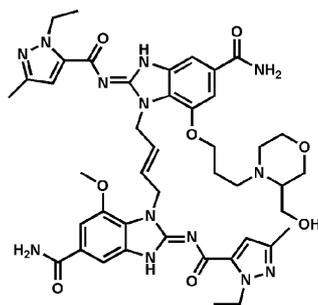
К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (80 мг, 0,098 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЕА (0,136 мл, 0,979 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем при этой температуре добавляли метансульфоновый ангидрид (51,1 мг, 0,294 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (200 мг, 1,447 ммоль) с последующим добавлением 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (127 мг, 0,979 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч и при 50°C в течение ночи, затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат ВЭЖХ с разделением по массе. Собирали желаемые пики MW. Удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (45,1 мг, 0,051 ммоль, выход 51,6%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 mM бикарбонат аммония в H₂O, доведенный аммиаком до pH 10, В=MeCN V%: 15-55.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (шир.с, 2H), 7,98 (шир.с, 2H), 7,61-7,71 (м, 2H), 7,21-7,45 (м, 4H), 6,47-6,65 (м, 4H), 4,34 (шир. с, 1H), 3,91 (т, J=5,96 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,44 (кв, J=6,08 Гц, 2H), 2,18-2,93 (м, 10H), 2,14 (с, 3H), 1,57-1,70 (м, 2H), 1,29 (кв, J=7,10 Гц, 6H).

ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,66 мин, [M+H]⁺=893,4.

Пример 44.

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-(3-(гидроксиметил)морфолино)пропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат

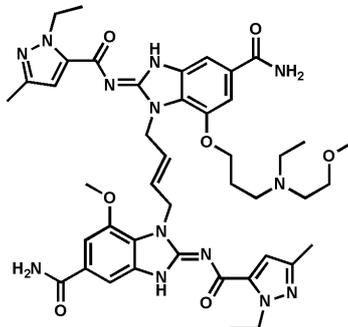


К раствору (Е)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,122 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЕА (0,20 мл, 1,435 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (28,0 мг, 0,245 ммоль) при этой температуре. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляли еще 1 экв. MsCl , продолжали перемешивать при 0°C еще 3 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (85 мг, 0,612 ммоль) с последующим добавлением морфолин-3-илметанола (86 мг, 0,734 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи, затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения (13,1 мг, 9,66%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А= H_2O (0,1% ТФК), В= MeCN (0,1% ТФК) В%: 15-55.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,49-13,47 (м, 1H), 9,64 (шир.с, 1H), 7,99 (д, $J=9,89$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=7,60$ Гц, 2H), 7,40 (шир. с, 2H), 7,31 (д, $J=8,11$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J=1,77$ Гц, 2H), 5,70-5,85 (м, 2H), 5,01 (м, 6H), 4,54 (дд, $J=6,72, 3,68$ Гц, 4H), 3,84-4,13 (м, 5H), 3,73-3,81 (м, 1H), 3,54-3,66 (м, 2H), 3,43 (м, 5H), 2,12; ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,72 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=880,5$.

Пример 45.

(Е)-1-((Е)-4-((Е)-5-Карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-(этил(2-метоксиэтил)амино)пропокси)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



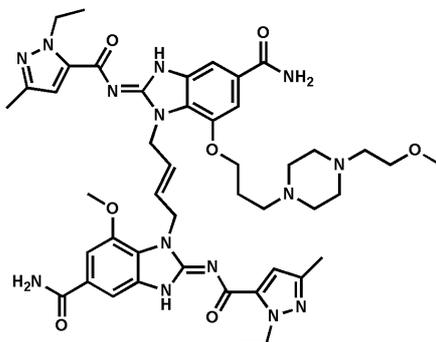
К раствору (Е)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,122 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЕА (0,171 мл, 1,224 ммоль) при комнатной температуре. При этой температуре добавляли метансульфоновый ангидрид (42,6 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляли еще 1 экв. метансульфонового ангидрида, продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (169 мг, 1,224 ммоль), с последующим добавлением N-этил-2-метоксиэтан-1-амина (126 мг, 1,224 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат очищали ВЭЖХ с разделением по массе (2 инъектирования). Собирали желаемые пики MW и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (21,1 мг, 0,024 ммоль, выход 19,52%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 мМ бикарбонат аммония в H_2O , доведенный аммиаком до pH 10, В= MeCN В%: 15-55.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (шир.с, 2H), 7,98 (шир.с, 2H), 7,59-7,71 (м, 2H), 7,24-7,42 (м, 4H), 6,46 (м, 2H), 5,75-5,94 (м, 2H), 4,92 (дд, $J=16,73, 4,06$ Гц, 4H), 4,47-4,42 (м, 4H), 3,96 (т, $J=5,83$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,24 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,41 (т, $J=5,96$ Гц, 4H), 2,34 (кв, $J=7,10$ Гц, 2H), 2,12 (д, $J=10,39$ Гц, 6H), 1,55-1,66 (м, 2H), 1,29 (кв, $J=7,10$ Гц, 6H) 0,82 (т, $J=6,97$ Гц, 3H).

ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,69 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=866,4$.

Пример 46.

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид тритрифторацетат



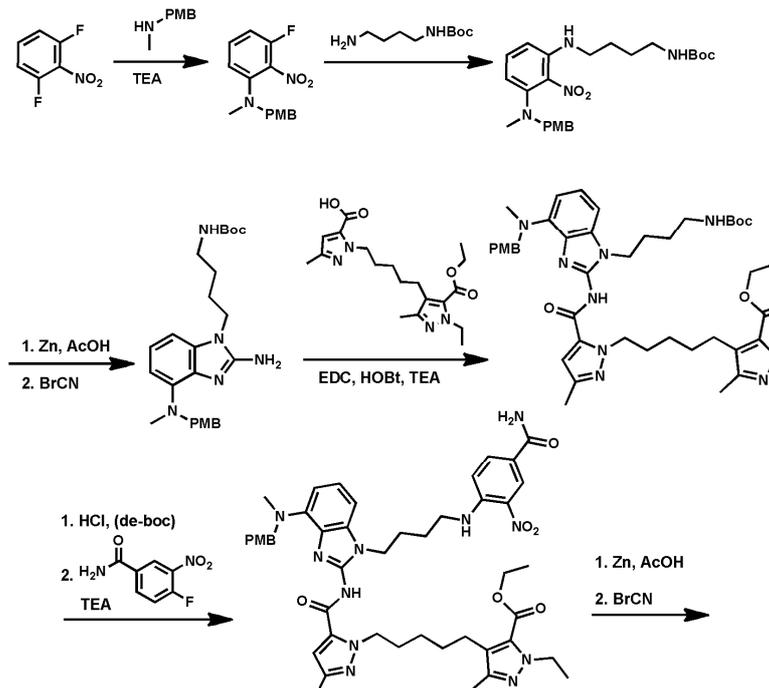
К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,122 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли TEA (0,171 мл, 1,224 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. При этой температуре добавляли метансульфоновый ангидрид (42,6 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Добавляли еще один экв. MsCl, продолжали перемешивать при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли K₂CO₃ (85 мг, 0,612 ммоль) с последующим добавлением 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (176 мг, 1,224 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат ВЭЖХ с разделением по массе. Собирали желаемые пики MW и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (39,6 мг, 0,032 ммоль, выход 25,9%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=H₂O (0,1% ТФК), В=MeCN (0,1% ТФК) V%: 15-55.

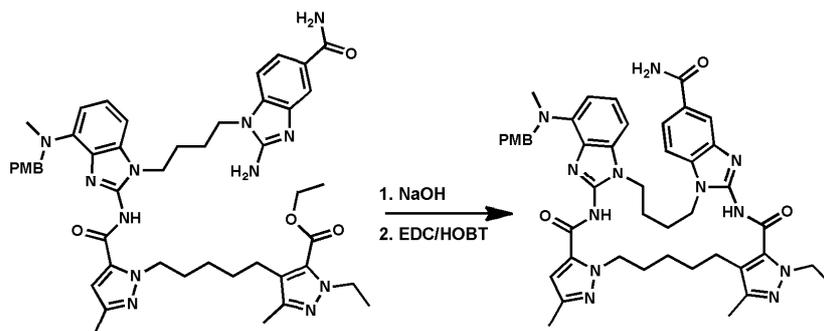
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (шир.с, 2H), 8,00 (д, J=9,89 Гц, 2H), 7,66 (с, 2H), 7,40 (д, J=4,06 Гц, 2H), 7,22-7,35 (м, 2H), 6,53 (д, J=4,06 Гц, 2H), 5,70-5,89 (м, 2H), 4,91 (дд, J=9,63, 4,56 Гц, 4H), 4,53 (дд, J=7,10, 3,55 Гц, 6H), 3,94-4,04 (м, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,60 (д, J=4,06 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,09-3,25, 5H), 2,86 (шир.с, 4H), 2,12 (д, J=5,07 Гц, 6H), 1,74-1,88 (м, 2H), 1,28 (тд, J=7,10, 3,30 Гц, 6H).

ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,66 мин, [M+H]⁺=907,4.

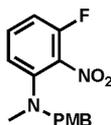
Пример 47.

8-Этил-23-((4-метоксибензил)(метил)амино)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид





Стадия 1: 3-фтор-N-(4-метоксибензил)-N-метил-2-нитроанилин

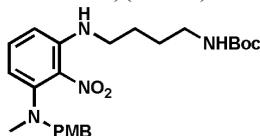


Раствор 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамина (5,23 г, 34,6 ммоль) в CHCl_3 (20 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1,3-дифтор-2-нитробензола (5,5 г, 34,6 ммоль) и ТЕА (5,78 мл, 41,5 ммоль) в CHCl_3 (250 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до 50°C в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 , отделяли органический слой, водный слой экстрагировали DCM , и объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-12% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г, 29,3 ммоль, выход 85%) в виде оранжевого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,29-7,34 (м, 1H), 7,20 (д, $J=8,28$ Гц, 2H), 6,86-6,93 (м, 3H), 6,78 (т, $J=8,78$ Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,80 (с, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,28, $[\text{M}+\text{H}]^+=120,5$.

Стадия 2: трет-бутил (4-((3-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-нитрофенил)амино)бутил)карбамат

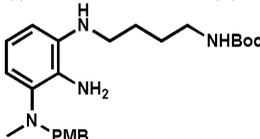


К раствору 3-фтор-N-(4-метоксибензил)-N-метил-2-нитроанилина (8,5 г, 29,3 ммоль) в N,N -диметилформамиде (ДМФА) (60 мл) добавляли трет-бутил(4-аминобутил)карбамат (8,27 г, 43,9 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 10 мин; Затем добавляли K_2CO_3 (8,09 г, 58,6 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (200 мл) и последовательно промывали водой (300 мл), 5% раствором LiCl и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (10,68 г, 23,29 ммоль, выход 80%) в виде красного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,09-7,28 (м, 3H), 6,87 (д, $J=7,53$ Гц, 2H), 6,40 (шир.с, 1H), 6,29 (д, 7,03 Гц, 1H), 4,57 (шир. с, 1H), 4,32 (шир.с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,11-3,30 (м, 4H), 2,77 (шир.с, H), 1,67-1,79 (м, 2H), 1,55-1,67 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,37, $[\text{M}+\text{H}]^+=459,2$.

Стадия 3: трет-бутил (4-((2-амино-3-((4-метоксибензил)(метил)амино)фенил)амино)бутил)карбамат



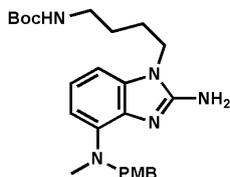
Цинк (4,66 г, 71,3 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору трет-бутил (4-((3-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-нитрофенил)амино)бутил)карбамата (10,9 г, 23,77 ммоль) в уксусной кислоте (200 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч и добавляли еще одну порцию цинка (4,66 г, 71,3 ммоль). Смесь перемешивали еще 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (200 мл), промывали 15% раствором K_2CO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9,95 г, 23,22 ммоль, выход 98%) в виде коричневой пены, которую использовали на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,24 (д, $J=8,53$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=8,28$ Гц, 2H), 6,66-6,73 (м, 1H), 6,57-6,63, 1H), 6,47 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,13 (дт, $J=13,30$, 6,65 Гц, 4H), 2,53 (с,

3H), 1,58-1,76 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

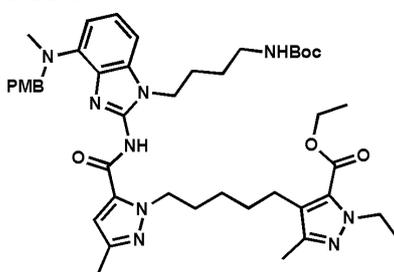
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,00, $[M+H]^+$ = 429,2.

Стадия 4: трет-бутил (4-(2-амино-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамат гидробромид



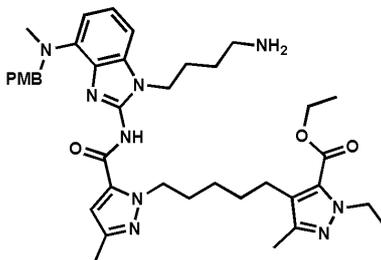
трет-Бутил (4-амино-3-((4-метоксибензил)(метил)амино)фенил)аминобутил)карбамат (9,95 г, 23,22 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл), добавляли цианогенбромид (4,64 мл, 23,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, концентрировали в вакууме до примерно 1/4 исходного объема и добавляли MeCN (50 мл) и толуол (50 мл). Смесь концентрировали досуха и высушивали в вакууме в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения (12,54 г, количественный выход) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,04, $[M+H]^+$ =454,2.

Стадия 5: этил 4-(5-(5-((1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



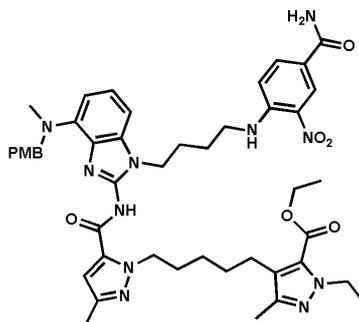
Смесь 1-(5-(5-(этоксикарбонил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (1 г, 2,66 ммоль), трет-бутил (4-(2-амино-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамата гидробромид (1,704 г, 3,19 ммоль), TEA (1,111 мл, 7,97 ммоль), EDC (0,622 г, 3,45 ммоль) и HOBT (0,610 г, 3,98 ммоль) в NMP (25 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃, 5% раствором LiCl и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-45% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 1,601 ммоль, выход 60,3%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,56, $[M+H]^+$ =812,6.

Стадия 6: этил 4-(5-(5-((1-(4-аминобутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат дигидрохлорид



4 Н раствор HCl (2,232 мл, 8,93 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 4-(5-(5-((1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,45 г, 1,786 ммоль) в метаноле (15 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме примерно до 1/5 исходного объема и добавляли MeCN (10 мл) и толуол (10 мл). Смесь концентрировали досуха и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, 1,792 ммоль, выход 100%) в виде оранжево-красного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. Предположительно количественный выход. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,19, $[M+H]^+$ =712,6.

Стадия 7: этил 4-(5-(5-((1-(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат

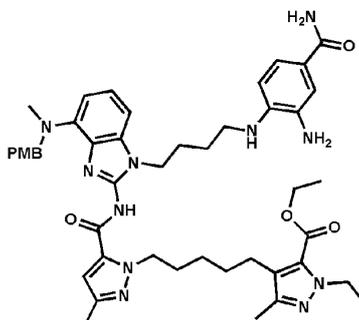


К раствору этил 4-(5-(5-((1-(4-аминобутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата дигидрохлорида (100 мг, 0,124 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли ТЕА (0,086 мл, 0,618 ммоль) с последующим добавлением 4-фенил-3-нитробензамида (22,76 мг, 0,132 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, трижды экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (смесь EtOH/EtOAc 0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 0,084 ммоль, выход 68,3%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 8,69 (с, 1H), 7,91 (д, J=9,03 Гц, 1H), 7,18-7,31 (м, 3H), 7,09 (д, J=8,03 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,04 Гц, 1H), 6,82-6,92 (м, 3H), 6,66 (с, 1H), 4,65 (т, J=6,53 Гц, 2H), 4,20-4,43 (м, 8H), 3,76 (с, 3H), 3,48 (т, J=6,27 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,59 (т, J=7,40 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,11 (с, м, 2H), 1,22-1,55 (м, 2H), 1,22-1,35 (м, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,41, [M+H]⁺=877,5.

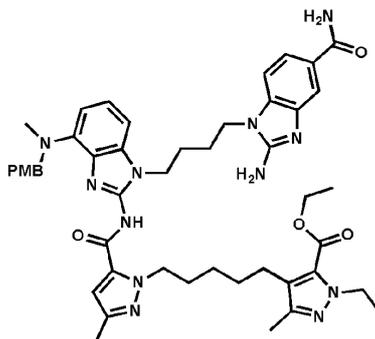
Стадия 8: этил 4-(5-(5-((1-(4-карбамоилфенил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат



Цинк (0,240 г, 3,66 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору этил 4-(5-(5-((1-(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (1,07 г, 1,221 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли еще одну порцию цинка (0,240 г, 3,66 ммоль). Смесь перемешивали еще 30 мин, твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (50 мл) и промывали 15% раствором K₂CO₃ и затем насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, 1,244 ммоль) в виде коричневой пены, которую использовали на следующей стадии без очистки. Предположительно количественный выход. ЖХ-МС

(ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,29, [M+H]⁺=847,6.

Стадия 9: этил 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат

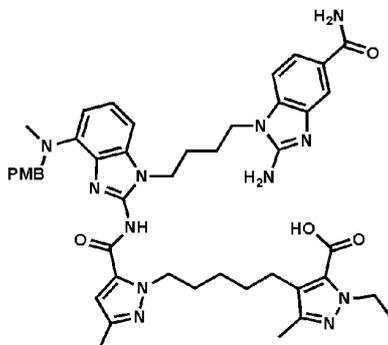


Этил 4-(5-(5-((1-(4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (1,03 г, 1,277 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли цианогенбромид (0,243 мл, 1,217 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в 10% растворе MeOH в DCM (100 мл) и промывали 10% раствором K_2CO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (2M раствор NH_3 в смеси MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (870 мг, 0,999 ммоль, выход 82%) в виде светло-фиолетовой пены.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,75 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,28$ Гц, 1H), 7,18-7,99 (м, 3H), 7,15 (д, $J=8,28$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,28$ Гц, 1H), 6,81-6,93 (м, 3H), 6,65 (с, 1H), 4,62 (т, $J=6,65$ Гц, 2H), 4,19-4,41 (м, 8H), 4,03-4,13 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,37 (с, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,58 (т, $J=7,40$ Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,77-2,00 (м, 6H), 1,42-1,54 (м, 2H), 1,27 (т, $J=7,03$ Гц, 9H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,20, $[M+H]^+=872,5$.

Стадия 10: 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

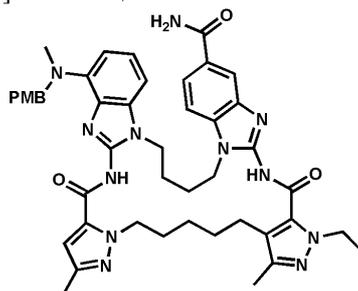


К суспензии этил 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (870 мг, 0,999 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли NaOH (4,99 мл, 4,99 ммоль) и полученный прозрачный гомогенный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли метанол (8 мл) с последующим добавлением по каплям 1 M раствора HCl (5 мл). Смесь концентрировали для удаления большей части метанола и добавляли воду. Частицы отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и затем высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (782 мг, 0,928 ммоль, выход 93%) в виде светло-розового твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 7,83 (шир.с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,01-7,22 (м, 7H), 6,84 (д, $J=8,31$ Гц, 2H), 6,67 (шир. с, 1H), 4,42 (шир. с, 2H), 4,34 (кв, $J=7,09$ Гц, 2H), 4,12 (шир.с, 2H), 3,97-4,06 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,52-2,56 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,81 (шир.с, 2H), 1,70 (д, $J=6,36$ Гц, 4H), 1,34-1,46 (м, 2H), 1,14-1,27 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,02, $[M+H]^+=843,5$.

8-Этил-23-((4-метоксибензил)(метил)амино)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид

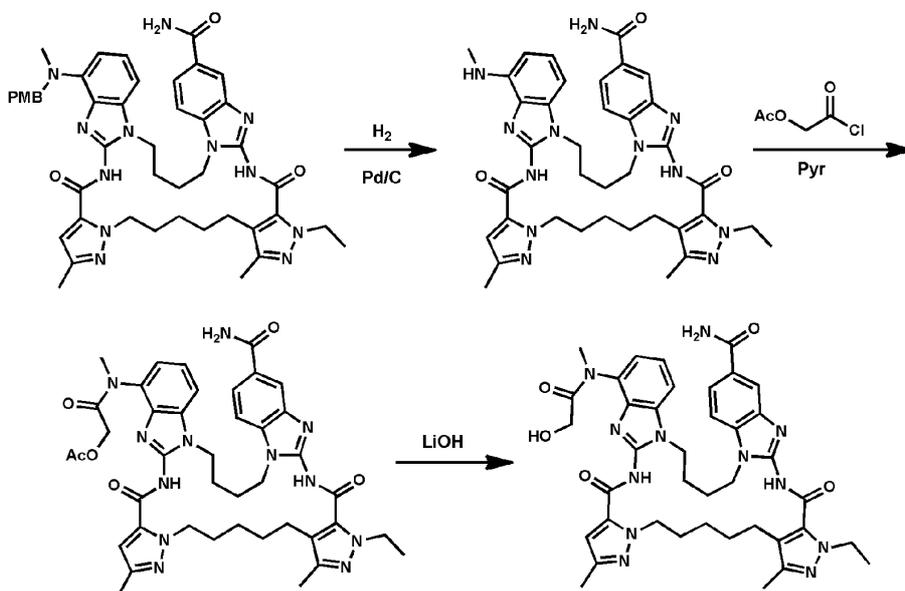


Раствор 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,377 ммоль) в ДМФА (5 мл) медленно добавляли (8 ч) шприцевым насосом к смеси 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (64,1 мг, 0,475 ммоль), DMAP (2,90 мг, 0,024 ммоль) и EDC (68,2 мг, 0,356 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 60°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали еще 24 ч, концентрировали в вакууме и остаток растворяли в 10% растворе MeOH в DCM. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали 10% раствором MeOH в DCM. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (2M раствор NH₃ в смеси MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,048 ммоль, выход 20,44%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,88 (с, 2H), 8,02 (д, J=1,47 Гц, 2H), 7,82 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,49-7,65 (м, 1H), 7,38 (шир. с, 1H), 7,20 (шир.с, 3H), 6,85 (шир.с, 3H), 6,50-6,64 (м, 1H), 4,54-5,18 (м, 3H), 4,48 (д, J=7,09 Гц, 2H), 4,20 (шир.с, 5H), 3,71 (с, 3H), 2,72-2,91 (м, 5H), 2,18 (шир. с, 3H), 1,77-1,97 (м, 6H), 1,49 (шир. с, 2H), 1,30 (т, J=7,09 Гц, 5H).

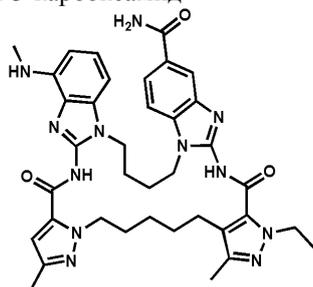
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,18, [M+H]⁺=825,8.

Примеры 48-50.



Пример 48.

8-Этил-10,18-диметил-23-(метиламино)-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3-карбоксамид



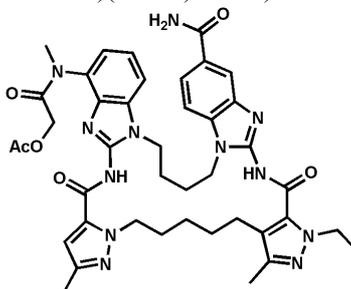
Pd-C (0,258 г, 0,242 ммоль) добавляли к раствору 8-этил-23-((4-метоксибензил)(метил)амино)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3-карбоксамид (2,0 г, 2,424 ммоль) в MeOH (20 мл) и DCM (20 мл). Колбу продували азотом, затем водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода. Через 8 ч Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, которое промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 1,773 ммоль, выход 73,2%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,86 (шир. с, 1H), 12,53 (шир.с, 1H), 8,02 (шир.с, 1H), 7,99 (шир.с, 1H), 7,81 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,34 (шир.с, 1H), 7,13 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 6,83 д, $J=7,82$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=4,16$ Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,41 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 4,75 (шир.с, 2H), 4,48 (д, $J=6,85$ Гц, 2H), 4,22 (шир.с, 4H), 2,82 (д, $J=3,91$ Гц, 5H), 2,16 (шир.с, 3H), 2,09 (шир.с, 3H), 1,90 (шир.с, 4H), 1,81 (шир. с, 2H), 1,49 (шир.с, 2H), 1,38 (шир. с, 2H), 1,30 (т, $J=6,85$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,01, $[\text{M}+\text{H}]^+=705,5$.

Пример 49.

2-((3-Карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-23-ил)(метил)амино)-2-оксоэтилацетат



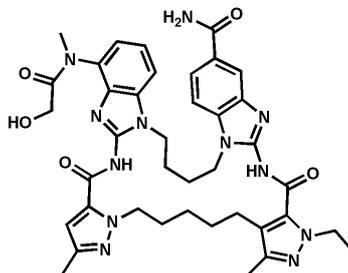
2-Хлор-2-оксоэтилацетат (0,069 мл, 0,638 ммоль) добавляли к суспензии 8-этил-10,18-диметил-23-(метиламино)-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3-карбоксамид (300 мг, 0,426 ммоль) в пиридине (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали и остаток растворяли в 10% растворе MeOH в DCM (100 мл) и промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (2M раствор NH_3 в смеси MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (198 мг, 0,246 ммоль, выход 57,8%) в виде светло-розового твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,97 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,28$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=6,78$ Гц, 1H), 7,38-7,53 (м, 2H), 7,34 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,60-6,75 (м, 1H), 4,76 (шир. с, 2H), 4,48-4,60 (м, 3H), 4,31 (шир.с, 5H), 3,54 (шир.с, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,89 (шир.с, 2H), 2,26 (шир.с, 3 H), 2,18 (с, 3H), 2,04 (шир.с, 6H), 1,96 (с, 1H), 1,88 (д, $J=6,53$ Гц, 2H), 1,60 (шир.с, 2H), 1,33-1,49 (м, 5H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,94, $[\text{M}+\text{H}]^+=805,6$.

Пример 50.

8-Этил-23-(2-гидрокси-N-метилацетиламино)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид



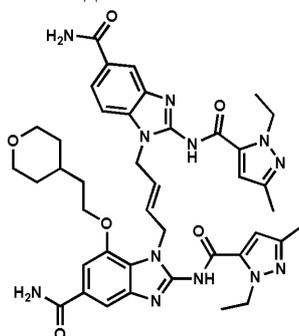
К раствору 2-((3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-23-ил)(метил)амино)-2-оксоэтилацетата (132 мг, 0,164 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли гидроксид лития (1,640 мл, 1,640 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч к суспензии добавляли 1,64 мл 1 М раствора HCl с получением прозрачного раствора. Большую часть MeOH удаляли в вакууме, добавляли воду и твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой, высушивали на воздухе и затем высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (119 мг, 0,156 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (с, 2H), 7,93-8,06 (м, 2H), 7,83 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,50-7,71 (м, 2H), 7,35 (шир. с, 2H), 7,25 (д, J=7,09 Гц, 1H), 6,56 (шир. с, 1H), 4,54-4,88 (м, 3H), 4,49 (кв, J=7,01 Гц, 2H), 4,24 (шир.с, 5H), 3,49-3,88 (м, 2H), 3,22 (шир.с, 2H), 2,82 (шир., 2H), 2,16 (шир.), 2,10 (с, 3H), 1,69-2,02 (м, 6H), 1,50 (шир. с, 2H), 1,31 (т, J=7,09 Гц, 5H).

ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,88 мин, [M+H]⁺=763,6.

Пример 51.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



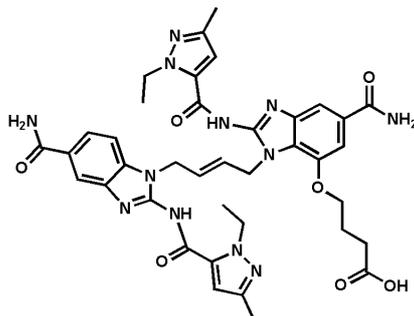
Пример 51 можно получить согласно способу 14 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пирана (12,54 мг, 0,065 ммоль), (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (45 мг, 0,065 ммоль) и карбоната калия (22,44 мг, 0,162 ммоль) нагревали в течение 3 ч при 85°C в DMSO (650 мкл) и NMP (650 мкл), затем охлаждали. Остаток очищали кислотной обращенно-фазовой хроматографией (5-50% в 0,1% ТФК в MeCN до 0,1% ТФК в воде, колонка Phenomenex Eclipse C18, 50 мм×30 мм, 20-мин градиент). Чистые фракции распределяли между EtOAc и водным насыщенным бикарбонатом натрия, отделяли органический слой, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, выход 15,3%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 600 МГц): δ ppm 12,83 (шир.с, 2H), 7,97-8,00 (м, 1H), 7,93 (шир.с, 2H), 7,69 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (шир.д, J=11,4 Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,96-6,02 (м, 1H), 5,70-5,79 (м, 1H), 4,93 (шир.д, J=5,0 Гц, 2H), 4,82 (шир.д, J=5,3 Гц, 2H), 4,49-4,58 (м, 4H), 3,96 (шир.т, J=6,7 Гц, 2H), 3,75 (шир.д, J=11,2, 2,9 Гц, 2H), 3,16-3,23 (м, 2H), 2,12 (д, J=12,7 Гц, 6H), 1,50-1,53 (м, 1H), 1,45-1,49 (м, 2H), 1,43 (шир.д, J=11,9 Гц, 2H), 1,28 (м, 6H), 1,08 (шир.дд, J=12,0, 3,6 Гц, 2H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод K): время удерживания=0,90 мин, [M+H]⁺=805,5.

Пример 52.

(E)-4-((5-Карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановая кислота



Пример 52 можно получить согласно комбинации способа 14 и 16 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: метил

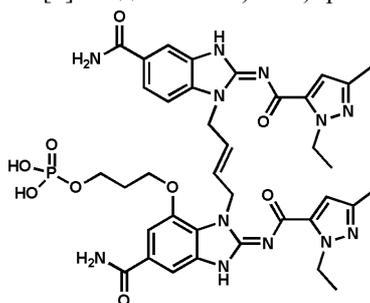
(E)-4-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутаноат (40 мг, 0,050 ммоль) растворяли в MeOH и ТГФ (по 1 мл каждого) и добавляли гидроксид натрия (101 мкл, 0,505 ммоль, 5 Н раствор), и смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и 10% водным раствором гидросульфата калия. Полученную липкую гелевую смесь выпаривали почти досуха, растворяли в 2 мл MeOH с водным раствором гидроксида натрия (5 Н раствор) для растворения. Остаток очищали основной обращенно-фазовой хроматографией (10-55% в 0,1% NH₄OH в воде до MeCN, колонка Phenomenex Gemini C18 110A, 50 мм×30 мм, 10-мин градиент). Чистые фракции собирали и продукт выделяли концентрированием в вакууме, затем высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 8,45-8,76 (м, 1H), 7,85-8,12 (м, 1H), 7,49-7,78 (м, 2H), 6,92-7,30 (м, 2 (M, 1H), 4,45-4,66 (м, 5H), 3,91-4,166 (м, 4H) H), 3,6 (кв, J=6,3 Гц, 4H), 2,31 (м, 2H), 2,18 (с, 6H), 1,29 (кв, J=6,1 Гц, 4H), 1,13 (т, J=6,1 Гц, 6H).

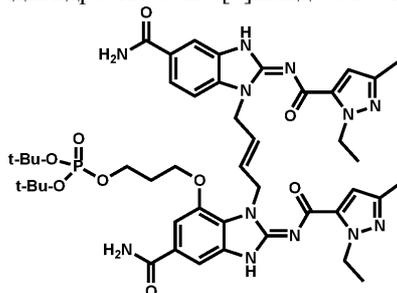
ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,75 мин, [M+H]⁺=779,4.

Пример 53.

3-(((Z)-6-Карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат дигидрохлорид



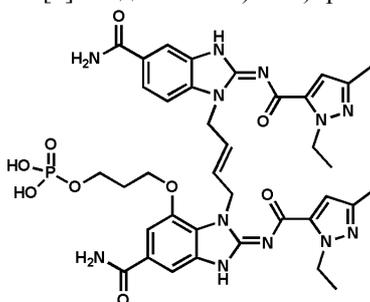
Стадия 1: ди-трет-бутил(3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфат



(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,133 ммоль) суспендировали в ДМФА (1 мл), добавляли 2H-

тетразол в MeCN (1,480 мл, 0,666 ммоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе для удаления MeCN. Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой, затем добавляли раствор ди-трет-бутилдиизопропилфосфорамидита (148 мг, 0,533 ммоль) в ДМФА (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, медленно подогрели до комнатной температуры и оставляли на ночь на 16 ч, затем охлаждали на бане с ледяной водой и добавляли дополнительное количество 2 экв. 2Н-тетразола в MeCN и 2 экв. ди-трет-бутилдиизопропилфосфорамидитата и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли дополнительно 2 экв. 2Н-тетразола в MeCN и 2 экв. ди-трет-бутилдиизопропилфосфорамидитата и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой, добавляли H₂O₂ (0,272 мл, 2,66 ммоль, 30%) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), содержащую смесь NaHCO₃ и Na₂S₂O₃ (1:1, 2М, 1 мл). Липкую пасту отфильтровывали, промывали водой и высушивали на фильтре в течение 2 суток. Остаток растворяли в ТГФ, объединяли с экстрактами из фильтрата с использованием смеси 3:1 CHCl₃:EtOH, органические слои высушивали над MgSO₄, концентрировали, высушивали на силикагеле (колонка 12 г) и очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси 1-10% MeOH в DCM (+ 1% NH₄OH) в течение 5 мин, затем 10% в течение 15 мин с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,024 ммоль, выход 18,31%) в виде белого твердого вещества. Соединение использовали на последующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод I): время удерживания=1,03 мин, [M+H]⁺=943,3.

3-(((Z)-6-Карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат дигидрохлорид



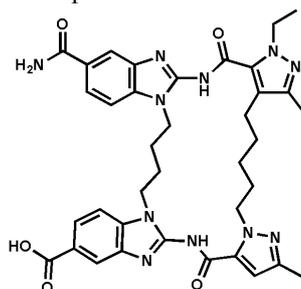
Ди-трет-бутил (3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфат (22 мг, 0,023 ммоль) суспендировали в диоксане (1 мл), добавляли 3М раствор HCl в CPME (0,156 мл, 0,467 ммоль при комнатной температуре). Через 2 ч добавляли диэтиловый эфир (50 мл), осадок отфильтровывали в атмосфере азота, промывали диэтиловым эфиром, высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,020 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,83 (шир.с, 2H), 7,92-8,05 (м, 4H), 7,73 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,64-7,67 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,30-7,39 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,02 (дт, J=15,4, 5,5 Гц, 1H), 5,62-5,77 (м, 1H), 4,95 (шир.д, J=4,8 Гц, 3H), 4,83 (шир.д, J=5,4 Гц, 3H), 4,44-4,59 (м, 9H), 4,15 (шир.т, J=6,1 Гц, 5H), 3,94-3,99 (м, 4H), 2,11 (с, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,96 (квин, J=6,0 Гц, 3H), 1,25 (квинт, J=7,3 Гц, 8H).

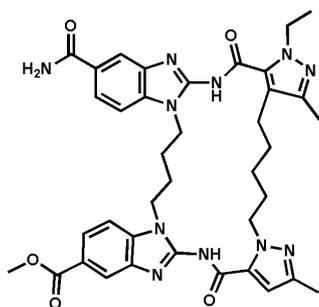
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод I): время удерживания=0,64 мин, [M+H]⁺=831,2.

Пример 54.

3-Карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоновая кислота

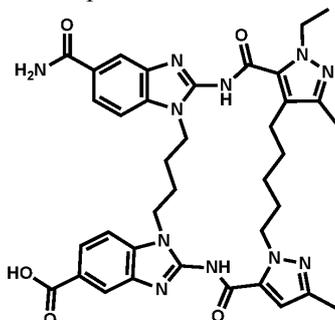


Стадия 1: метил 3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксилат



Пример 54 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к суспензии 24-циано-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]-имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид (900 мг, 1,284 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли эфират трифторида бора (0,814 мл, 6,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч, затем концентрировали в вакууме и выливали в ледяную воду. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 0,818 ммоль, выход 63,7%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,406 мин, $[M+H]^+ = 733,7$.

3-Карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоновая кислота



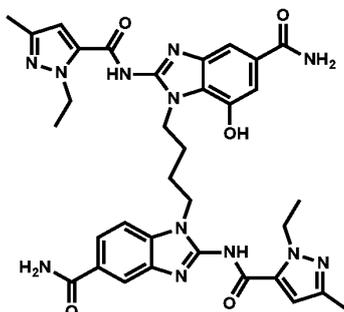
К суспензии метил 3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксилата (420 мг, 0,572 ммоль) в MeOH (15 мл) и воде (15 мл) добавляли NaOH (229 мг, 5,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли 2 Н раствором HCl до pH=3 и осадок собирали фильтрованием с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (коллонка OBD Gemini Prep C18, 5 мкм силикагель, диаметр 21,2 мм, длина 150 мм), используя в качестве элюентов смеси воды со снижающейся полярностью (содержащие 0,1% ТФУ) и MeCN. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,244 ммоль, выход 46,1%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,89 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,52, 3H), 7,45 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,51 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 4,36 (т, J=7,0 Гц, 2H), 4,17, 2H), 4,10 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,65 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,10 (т, J=9,2 Гц, 6H), 1,87-1,61 (м, 6H), 1,46 (с, 2H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (с, 2H).

ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,295 мин, $[M+H]^+ = 720,2$.

Пример 57.

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат



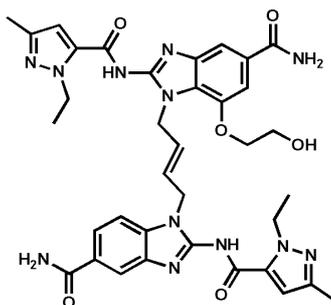
Пример 57 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду трифторацетату (17 мг, 0,018 ммоль) в DCM (2 мл) при -78°C добавляли 1 М раствор VBr_3 в DCM (50 мкл, 0,050 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь подогрели до комнатной температуры, и анализ ЖХ-МС показал окончание реакции. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли еще 100 мкл 1 М раствора VBr_3 в DCM. Реакционной смеси давали медленно подогреться до комнатной температуры в течение 72 ч, возвращали к температуре 0°C , затем добавляли еще 100 мкл 1 М раствора VBr_3 в DCM. Еще через 24 ч добавляли MeOH (2 мл) и реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 20-45% MeCN в H_2O (0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,01 ммоль, выход 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (шир. с, 1Н), 10,48 (с, 1Н), 7,98 (д, $J=1,27$ Гц, 2Н), 7,83 (шир.с, 1Н), 7,75 (дд, $J=8,36, 1,52$ Гц, 1Н), 7,83 (шир.с, 1Н), 7,75 (дд, $J=8,36, 1,52$ Гц, 1Н), 7,53 (д, $J=8,36$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=1,27$ Гц, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 7,34 (шир.с, 1Н), 7,14 (д, $J=1,52$ Гц, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 6,97 (с, 1Н), 6,58 (д, $J=9,63$ Гц, 2Н), 4,49-4,65 (м, 4Н), 4,43 (т, $J=6,40$ Гц, 2Н), 4,27 (т, $J=7,00$ Гц, 2Н), 2,10 (д, $J=6,34$ Гц, 6Н), 1,82-1,95 (м, 4Н), 1,30 (тд, $J=7,03, 3,68$ Гц, 6Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,78 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=695,4$.

Пример 58.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 58 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (Е)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду (300 мг, 0,400 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли VBr_3 (501 мг, 2,00 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили водой (5 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Данное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 0,029 ммоль, выход 7%) в виде серого твердого вещества.

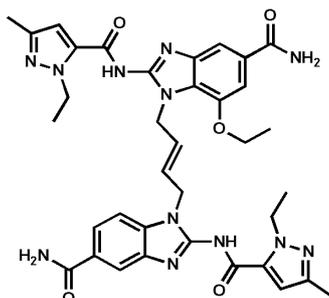
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (с, 2Н), 7,97 (д, $J=12,2$ Гц, 3Н), 7,62-7,78 (м, 2Н), 7,29-7,50 (м, 4Н), 6,54 (д, $J=14,1$ Гц, 2Н), 5,99 (с, 1Н), 5,86 (с, 1Н), 4,99 (с, 3Н) с, 2Н), 4,53 (д, $J=6,8$ Гц, 4Н), 4,07 (с, 2Н), 3,63 (с, 2Н), 2,11 (с, 6Н), 1,27 (с, 6Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,333 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=737,1$.

Пример 59.

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-этокси-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-

карбоксамид



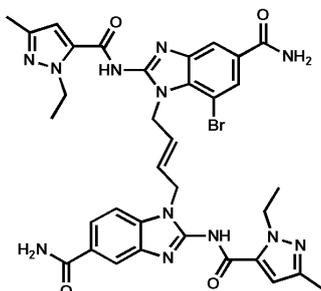
Пример 59 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (58 мг, 0,38 ммоль) в NMP (3 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (171 мг, 0,450 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,77 ммоль). Через 15 мин добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-этокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (65 мг, 0,15 ммоль) и смесь нагревали до 60°C. Через 16 ч добавляли воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Данное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,047 ммоль, выход 33%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (с, 2H), 7,97 (д, J=11,7 Гц, 3H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=12,3, 3H), 6,55 (с, 2H), 5,91-6,02 (м, 1H), 5,78 (вв, J=13,3, 7,7 Гц, 1H), 4,94 (д, J=4,7 Гц, 2 Гц) H), 4,83 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,50-4,57 (м, 4H), 3,99-4,06 (с, 2H), 2,12 (д, J=3,8 Гц, 6H), 1,28 (дд, J=12,7, 6,9 Гц, 6H), 1,18 (т, J=6,9 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,382 мин, [M+H]⁺=721,2.

Пример 60.

(E)-7-Бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



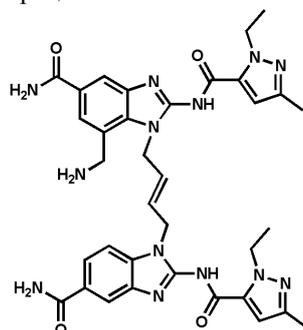
Пример 60 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (1,12 г, 7,28 ммоль), (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (1,6 г, 3,3 ммоль), НАТУ (3,14 г, 8,28 ммоль) и триэтиламин (1,01 г, 9,93 ммоль) нагревали до 60°C в ДМФА (30 мл). Через 12 ч добавляли воду (5 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Данное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 0,926 ммоль, выход 28%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,05 (шир.с, 1H), 12,80 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91-8,00 (м, 4H), 7,72 (д, J=8 Гц, 1H), 7,43-7,47 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,54 (д, J=4 Гц, 2H), 5,95-6,05 (м, 1H), 5,60-5,70 (м, 1H), 5,06-5,13 (м, 2H), 4,75-4,81 (м, 2H), 4,45-4,61 (м, 4H), 2,12 (д, J=4 Гц, 6H), 1,18-1,35 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,367 мин, [M+H]⁺=755,1.

Пример 61.

(Е)-7-(Аминотетил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат



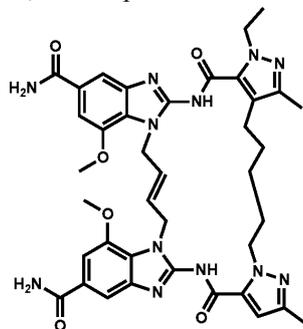
Пример 61 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (Е)-трет-бутил ((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)метилкарбамату (410 мг, 0,509 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли 36,5% HCl (0,5 мл, 0,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и концентрировали через 3 ч. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 11 мкмоль, выход 2%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,07-12,88 (м, 1H), 8,34 (с, 3H), 8,00 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,56 (д, J=15,5 Гц, 2H), 5,92 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,58 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,23-5,29 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,53 (дд, J=13,6, 6,6 Гц, 4H), 4,15 (д, 4,6 Гц, 2H), 2,12 (д, J=3,9 Гц, 6H), 1,28 (д, J=4,2 Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,183 мин, [M+H]⁺=706,3.

Пример 62.

(Е)-8-Этил-1,26-диметокси-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазазикалогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид бис-трифторацетат



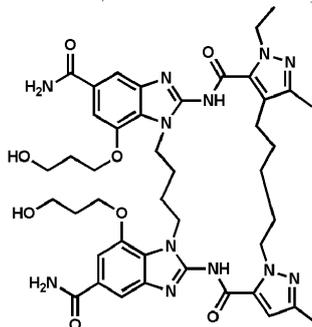
Пример 62 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к раствору 4-(5-(5-карбоксо-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (37,5 мг, 0,108 ммоль), НАТУ (101 мг, 0,267 ммоль) и ТЕА (86 мкл, 0,62 ммоль) в ДМФА (4,1 мл) добавляли (Е)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диил-бис-(азандиил)-бис-(3-амино-5-метоксибензамид)дигидрохлорид (50 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и через 3 ч добавляли воду. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 1 мкмоль, выход 1%, низкий выход частично за счет нарушения функционирования порта инъектирования во время очистки ВЭЖХ).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,68 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,37 (д, J=4,56 Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,76 (д, J=12,67 Гц, 2H), 5,05 (д, J=12,93 Гц, 4H), 4,70 (шир.с, 2H), 4,46-4,57 (м, 2H), 3,72 (д, J=8,36 Гц, 6H), 2,81 (д, J=6,59 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,86 (шир. с, 2H), 1,58 (шир. с, 2H), 0,89-0,96 (м, 5H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,91 мин, [M/2+H]⁺=389,5.

Пример 63.

8-Этил-1,26-бис-(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксаимид дигидрохлорид



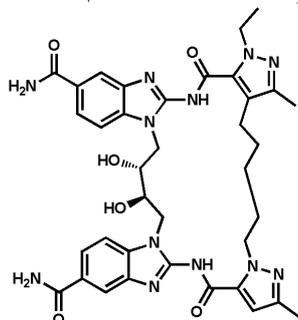
Пример 63 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1,26-бис-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо [2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксаимиду (18 мг, 0,016 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при 0°C добавляли 4 Н раствор HCl (0,025 мл, 0,099 ммоль). Через 60 мин полученный осадок собирали фильтрованием и промывали EtOAc получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,016 ммоль, выход 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,95-8,08 (м, 2H), 7,64-7,70 (м, 2H), 7,29-7,42 (м, 4H), 6,51-6,58 (м, 1H), 4,63-4,72 (м, 2H), 4,31-4,50 (м, 6H), 4,11-4,20 (м, 4H), 3,42-3,48 (м, 4H), 2,74-2,85 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,78-1,91 (м, 6H), 1,64-1,74 (м, 4H), 1,48-1,58 (м, 2H), 1,37-1,47 (м, 2H), 1,26-1,32 (м, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,82 мин, [M+H]⁺=867,5.

Пример 64.

(29R,30R)-8-Этил-29,30-дигидрокси-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксаимид



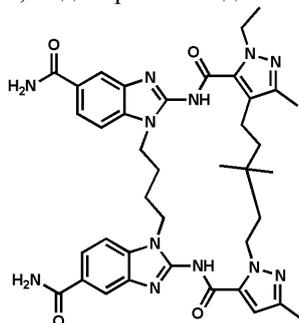
Пример 64 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: (28aR,31aR)-8-этил-10,18,30,30-тетраметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,28a,31a,32-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксаимид (500 мг, 0,632 ммоль), муравьиную кислоту (15 мл, 391 ммоль) и воду (1,5 мл) перемешивали при 25°C. Через 48 ч смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, силикагель 5 мкм, диаметр 21 мм, длина 150 мм), элюируя смесью 10-30% воды в MeCN (0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг, 9,5 мкмоль, выход 1,5%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (д, J=13,1 Гц, 2H), 7,81-7,93 (м, 2H), 7,63-7,76 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,62-4,74 (м, 1H), 4,44-4,63 (м, 6H), 4,12-4,33 (м, 2H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,71-2,82 (м, 1H), 2,23 (д, J=18,2 Гц, 6H), 1,84-2,00 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 2H), 1,37-1,47 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод A): время удерживания=1,295 мин, [M+H]⁺=751,2.

Пример 65.

8-Этил-10,13,13,18-тетраметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



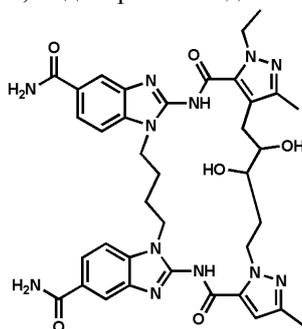
Пример 65 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-3,3-диметилпентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (192 мг, 0,510 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли HATU (194 мг, 0,510 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C, и добавляли 1,1'-(пропан-1,3-диил)-бис-(2-амино-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксамид) (200 мг, 0,510 ммоль). После нагревания в течение ночи реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,017 ммоль, выход 3,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,85 (д, J=8,4 Гц), 7,51 (т, J=8,4 Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,73-4,77 (м, 2H), 4,45-4,53 (м, 2H), 4,28-4,33 (м, 4H), 2,78-2,87 (м, 2H), 2,29 (д, J=11,6 Гц, 6H), 1,98 (шир.с, 4H), 1,88 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,45-1,54 (м, 2H), 1,27-1,39 (м, 5H), 1,07 (с, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,397 мин, [M+H]⁺=747,3.

Пример 66.

8-Этил-12,13-дигидрокси-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



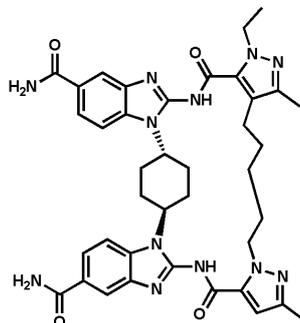
Пример 66 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамиду (350 мг, 0,488 ммоль) и NMO (114 мг, 0,977 ммоль) в трет-БуОН (9 мл) и воде (3 мл) добавляли тетраоксид осмия (7,7 мкл, 0,024 ммоль). Через 4 ч при 25°C реакцию гасили Na₂SO₃ и реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл). Смесь промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором соли (30 мл), и органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, силикагель 5 мкм, диаметр 21 мм, 150 мм), элюируя смесью 20-40% MeCN в воде (0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,015 ммоль, выход 3,0%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,14 (с, 1H), 7,94 (дд, J=27,0, 8,4 Гц, 2H), 7,68 (дд, J=37,9, 8,5 Гц, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,29-5,41 (м, 1H), 4,38-4,91 (м, 6H), 4,20-4,29 (м, 1H), 3,74 (т, J=12,4 Гц, 2H) дд, J=14,1, 10,2 Гц, 1H), 2,95 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,38-2,49 (м, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,04-2,15 (м, 3H), 1,92-1,99 (м, 1H), 1,45 (т, J=8 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,270 мин, [M+H]⁺=750,9.

Пример 67.

(1R,39R)-14-Этил-16,25-диметил-12,28-диоксо-2,9,11,14,15,23,24,29,31,38-декаазаоктацикло[37.2.2.0^{2,10},0^{3,8},0^{13,17},0^{23,27},0^{30,38},0^{32,37}]тритетраконта-3,5,7,9,13(17),15,24,26,30,32,34,36-додекаен-6,34-дикарбоксамид



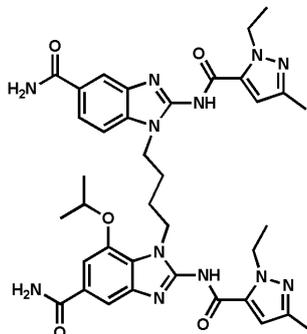
Пример 67 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (483 мг, 1,39 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 25°C добавляли НАТУ (1,10 г, 2,89 ммоль) и DIEA (1,01 мл, 5,78 ммоль). Через 4 ч добавляли 1,1'-((1R,4R)циклогексан-1,4-диил)-бис-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (500 мг, 1,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли воду, появлялось коричневое твердое вещество и его собирали. Твердый продукт дважды подвергали очистке с получением продукта (3 мг, 4 мкмоль, выход 0,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,04 (с, 2H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 6H), 7,88 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,39 (с, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,95 (шир.с, 2H), 4,69 (шир. с, 2H), 4,48 (шир. с, 2H), 2,60-2,85 (м, 6H), 1,99-2,24 (м, 10H), 1,80-2,01 (м, 3H), 1,49-1,65 (м, 4H), 1,34 (шир. с, 4H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,413 мин, [M+H]⁺=745,3.

Пример 68.

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



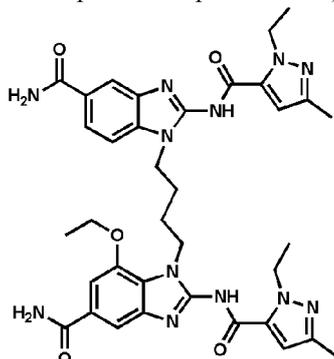
Пример 68 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (215 мг, 1,40 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 25°C добавляли DIEA (0,489 мл, 2,80 ммоль) и НАТУ (638 мг, 1,68 ммоль). Через 30 мин добавляли 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (260 мг, 0,560 ммоль). Через 16 ч добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 0,075 ммоль, выход 13%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (д, J=12,5 Гц, 2H), 7,88-8,01 (м, 3H), 7,75 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55-7,60 (м, 2H), 7,30 (шир.с, 3H), 6,59 (с, 2H), 4,74-4,84 (м, 1H), 4,52-4,63 (м, 4H), 4,29-4,36 (м, 4H), 2,11 (д, J=6,5 Гц, 6H), 1,77-1,94 (м, 4H), 0,98-1,44 (м, 12H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,428 мин, [M+H]⁺=737,2.

Пример 69.

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-этокси-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



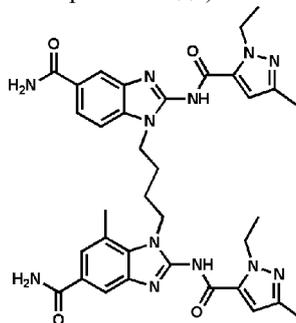
Пример 69 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (191 мг, 1,24 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 25°C добавляли DIEA (0,550 мл, 3,15 ммоль) и НАТУ (600 мг, 1,58 ммоль). Через 30 мин добавляли 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-этокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (270 мг, 0,599 ммоль). Через 16 ч добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 0,039 ммоль, выход 6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,00 (с, 2 Н), 7,94 (с, 1Н), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,35 (с, 2 Н), 7,30 (с, 1Н), 6,59 (с, 2Н), 4,50-4,64 (м, 4Н), 4,31 (д, $J=36,9$ Гц, 4Н), 4,12 (д, $J=7,0$ Гц, 2Н), 2,10 (д, $J=1,7$ Гц, 6Н), 1,86 (с, 4Н), 1,29 (дд, $J=7,7, 6,6$ Гц, 6 Н), 1,24 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,426 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=723,2$.

Пример 70.

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



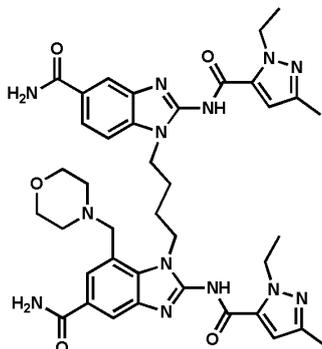
Пример 70 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (331 мг, 2,15 ммоль) в NMP (10 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (0,900 мл, 5,15 ммоль) и НАТУ (979 мг, 2,58 ммоль). Через 30 мин добавляли 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (500 мг, 0,859 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,065 ммоль, выход 7,6%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,85 (с, 2Н), 7,98 (с, 2Н), 7,91 (с, 1Н) с), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,54-7,64 (м, 2Н), 7,32 (д, $J=9,9$ Гц, 2Н), 6,60 (д, $J=15,5$ Гц, 2Н), 4,56 (дд, $J=10,8, 7,1$ Гц, 4Н), 4,39 (с, 2Н), 4,29 (с, 2Н), 2,62 (с, 3Н), 2,09 (д, 13,4 Гц, 6Н), 1,89 (д, $J=22,1$ Гц, 4Н), 1,30 (кв, $J=7,3$ Гц, 6Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,341 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=693,3$.

Пример 71.

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(морфолинометил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



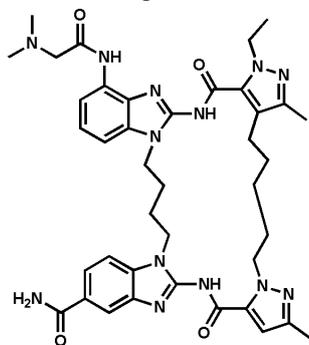
Пример 71 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (302 мг, 1,96 ммоль) в NMP (3 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (0,777 мл, 4,45 ммоль) и HATU (846 мг, 2,23 ммоль). Через 1 ч добавляли 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-(морфолинометил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (450 мг, 0,890 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,090 ммоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,99 (шир.с, 2H), 9,89 (шир. С, 2H), 7,99-8,11 (м, 5H), 7,87 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,53-4,61 (м, 5H), 4,47 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,92 (шир.с, 2H), 3,60 (шир. с, 2H), 3,36 (шир.с, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,83 (д, $J=22,7$ Гц, 4H), 1,23-1,45 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,255 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=778,3$.

Пример 72.

4-(2-(Диметиламино)ацетиламино)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид



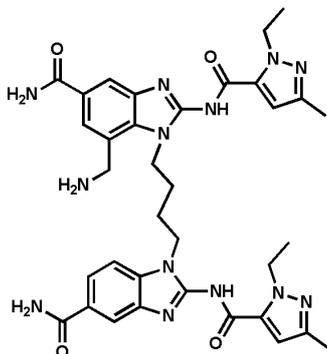
Пример 72 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-амино-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамиду (200 мг, 0,290 ммоль), 2-(диметиламино)уксусной кислоте (119 мг, 1,188 ммоль), НОВт (44,3 мг, 0,290 ммоль), DIEA (0,405 мл, 2,32 ммоль) и DMAP (17,7 мг, 0,145 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 60°C добавляли 10 порциями HATU (661 мг, 1,74 ммоль) с интервалами 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали на воздухе. Затем твердое вещество очищали на силикагеле (колонка Combiflash Rf 120 г, 85 мл/мин), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, 0,251 ммоль, выход 87%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,90 (шир.с, 1H), 12,55 (шир. с, 1H), 10,37 (шир. с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,83 (дд, $J=8,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=7,8$ Гц, 1H) д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,22-7,29 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,69-4,80 (м, 2H), 4,47 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,14-4,34 (м, 4H), 3,25 (с, 2H), 2,81 (шир.с, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,91 (шир.с, 4H), 1,76-1,86 (м, 2H), 1,48 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,38 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,82 мин, $[M+H]^+=776,7$.

Пример 73.

7-(Аминометил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



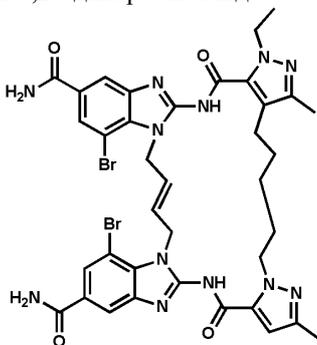
Пример 73 можно получить в соответствии со способом 9 с модификациями, известными специалисту в данной области. Приводится последняя стадия получения: к трет-бутил ((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)метил карбамату (200 мг, 0,248 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли 12 М раствор HCl (0,5 мл, 16,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,071 ммоль, выход 29%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,21 (с, 1H), 7,89-8,01 (м, 5H), 7,76 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 6,59 (д, $J=12,7$ Гц, 2H), 4,47-4,42 (м, 6H), 4,28 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 2,08 (д, $J=10,8$ Гц, 6H), 1,89 (д, $J=17,6$ Гц, 4H), 1,29 (кв, $J=6,9$ Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод A): время удерживания=1,176 мин, $[M+H]^+=708,3$.

Пример 74.

(E)-1,26-Дибром-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



Пример 74 можно получить согласно способу 6 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-дил)-бис-(2-амино-7-бром-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду) (500 мг, 0,889 ммоль), 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1Н-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (310 мг, 0,889 ммоль) и NUTU (1,01 г, 2,67 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли DIEA (0,466 мл, 2,67 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 1,5 ч смесь выливали в воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH 5:1 с 0,1% водного раствора NH_3 , с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,245 ммоль, выход 24%) в виде коричневого твердого вещества.

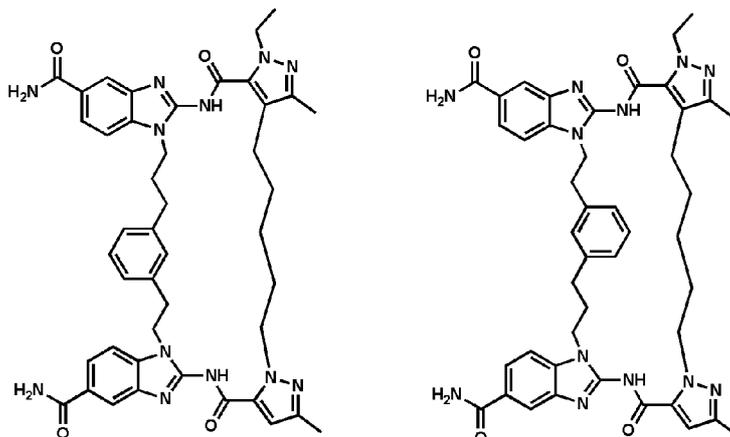
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 13,04 (шир.с, 2H), 8,02-8,10 (м, 4H), 7,92 (с, 2H), 7,47 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,72-5,78 (м, 2H), 5,01-5,25 (м, 4H), 4,52-4,66 (м, 2H), 4,39-4,50 (м, 2H), 2,71-2,77 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,62-1,76 (м, 2H), 1,45-1,54 (с, м, 2H), 1,24-1,40 (м, 5H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод A): время удерживания=1,448 мин, $[M+H]^+=873,2$.

Пример 75.

Пример 75 представляет собой смесь двух изомеров 28-Этил-17,26-диметил-14,30-диоксо-4,11,13,18,19,27,28,31,33,40-декаазаоктацикло[42,3,1,0^{4,12},0^{5,10},0^{15,19},0^{25,29},0^{32,40},0^{34,39}]октатетраконта-1(48),5,7,9,11,15,17,25(29),26,32,34,36,38,44,46-пентадекаен-8,36-дикарбоксамид и 16-этил-18,27-

диметил-14,30-диоксо-4,11,13,16,17,25,26,31,33,40-декаазаоктацикло[42,3,1,0^{4,12},0^{5,10},0^{15,19},0^{25,29},0^{32,40},0^{34,39}]октатетраконта-1(48),5,7,9,11,15(19),17,26,28,32,34,36,38,44,46-пентадекаен-8,36-дикарбоксамид



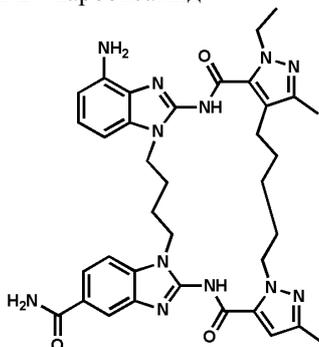
Пример 75 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-карбоксо-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (140 мг, 0,403 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли при 40°C НАТУ (153 мг, 0,403 ммоль) и 2-амино-1-(3-(3-(2-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)фенил)пропил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (200 мг, 0,403 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединений в виде смеси (2 мг, 2 мкмоль, выход 0,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,97 (с, 1H), 7,84-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,93-6,98 (м, 2H), 6,81-6,89 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 4,66-4,72 (м, 2H), 4,49-4,57 (м, 2H), 4,40-4,47 (м, 2H), 4,25-4,31 (м, 2H), 2,96-3,02 (м, 2H), 2,78-2,84 (м, 2H), 2,60-2,66 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,18, 3H), 1,83-1,92 (м, 2H), 1,56-1,64 (м, 2H), 1,29-1,39 (м, 7H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,428 мин, [M+H]⁺=809,3.

Пример 76.

4-Амино-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-24-карбоксамид



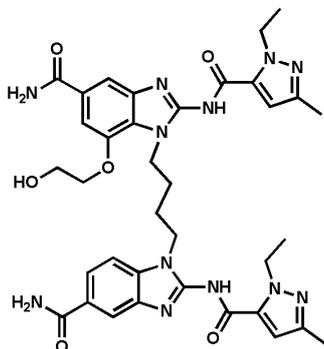
Пример 76 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к чистому трет-бутил (24-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-4-ил)карбамату (2,85 г, 3,60 ммоль) медленно добавляли ТФК (10 мл, 130 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в воде, обрабатывали NaHCO₃ до основного значения pH, фильтровали и промывали водой. Данное вещество очищали на силикагеле (колонка 120 г), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM (2,35 г, 3,23 ммоль, выход 90%), в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (с, 1H), 12,36 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,34 (шир.с, 1H), 6,91-7,03 (м, 1H), 6,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,48 (д, 7,8 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,74 (т, J=7,1 Гц, 2H), 4,48 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,26 (шир.с, 2H), 4,14 (шир.с, 2H), 2,74-2,88 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,72-1,96 (м, 6H), 1,48 (д, J=5,4 Гц, 2H), 1,38 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,91 мин, [M+H]⁺=691,5.

Пример 77.

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



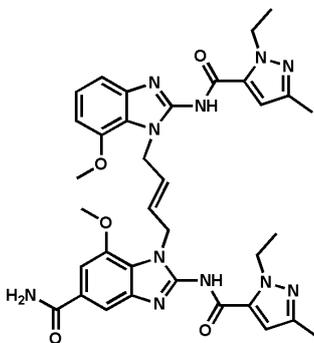
Пример 77 можно получить согласно способу 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к суспензии 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,133 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре, добавляли по каплям VBr_3 (0,126 мл, 1,33 ммоль). Через 2 ч реакцию гасили MeOH, реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,020 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (шир.с, 2H), 7,93-8,01 (м, 3H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31-7,38 (м, 3H), 6,59 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 4,94 (шир.с, 1H), 4,54-4,61 (м, 4H), 4,40-4,49 (м, 2H), 4,21-4,32 (м, 2H), 4,12-4,20 (м, 2H), 3,70-3,76 (м, 2H), 2,08 (д, $J=5,6$ Гц, 6H), 1,77-1,91 (м, 4H), 1,22-1,35 (м, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,290 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=739,2$.

Пример 78.

(Е)-2-(1-Этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид бис-трифторацетат



Пример 78 можно получить согласно способу 11 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду (250 мг, 0,178 ммоль), НАТУ (203 мг, 0,534 ммоль), НОВт (40,9 мг, 0,267 ммоль) и 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (82 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли ТЕА (0,149 мл, 1,07 ммоль). После перемешивания в течение выходных реакцию смесь пропускали через шприцевой фильтр и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Gilson, Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 30 мм×100 мм), элюируя 20-90% MeCN в воде (0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,020 ммоль, выход 11%).

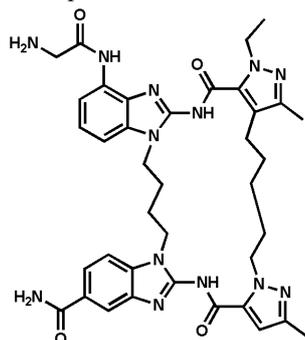
^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ ppm 7,60 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H) $J=8,11$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,11$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,54-6,57 (м, 1H), 5,85-5,93 (м, 2H), 5,14 (шир. с, 2H), 5,06 (д, $J=3,80$ Гц, 2H), 4,59 (дд, $J=13,81$, 6,97 Гц, 4H), 3,79 (с, 6H), 2,20 (д, $J=1,77$ Гц, 6H), 1,36 (тд, $J=7,16$, 2,91 Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,02 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=694,5$.

Пример 79.

8-4-(2-Аминоацетамидо)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-

1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид



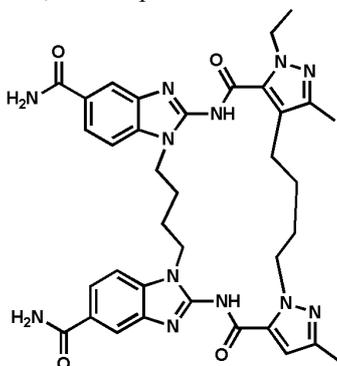
Пример 79 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к трет-бутил (2-((24-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамату (350 мг, 0,413 ммоль) медленно добавляли ТФК (3,00 мл, 38,9 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток суспендировали в воде и обрабатывали NaHCO_3 до основного значения pH. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Данное вещество очищали на силикагеле (колонка 80 г), элюируя смесью 0-20% (2Н раствор NH_3 в MeOH) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 0,333 ммоль, выход 83%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,03 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,99 (шир.с, 1H), 7,83 (дд, $J=8,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,58-7,69 (м, 2H), 7,34 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,20-7,31 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,74 (т, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,47 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,14-4,34 (м, 4H), 3,54 (с, 2H), 2,76-2,85 (м, 2H), 2,16, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,91 (шир. с, 4H), 1,82 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,48 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,38 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,78 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=748,6$.

Пример 80.

8-Этил-10,17-диметил-7,19-диоксо-7,8,11,12,13,14,19,20,27,28,29,30-додекагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-о]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,14,16]пентаазациклогенэйкозин-3,23-дикарбоксамид



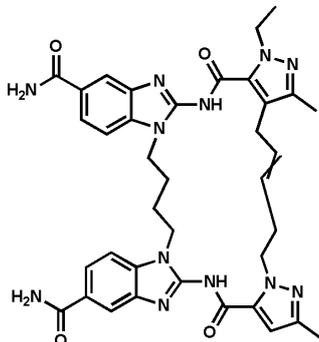
Пример 80 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь 4-(4-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)бутил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (165 мг, 0,492 ммоль), 1,1'-(бутан-1,4-диил)-бис-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (200 мг, 0,492 ммоль), HATU (561 мг, 1,48 ммоль) и DIEA (382 мг, 2,95 ммоль) в NMP (8 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH: NH_4OH (водный раствор) 80:20:1. Неполностью чистый продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 10 мкмоль, выход 2%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (шир.с, 2H), 7,90-8,01 (м, 4H), 7,79 (т, $J=6$ Гц, 2H), 7,52 (м, 2H), 4,25 (шир. с, 4H), 2,90-3,01 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,78-1,89 (шир.м, 6H), 1,53-1,57 (м, 2H), 1,30 (т, $J=6$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод A): время удерживания=1,316 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=704,7$.

Пример 81.

8-Этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидробензо[4,5]-имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



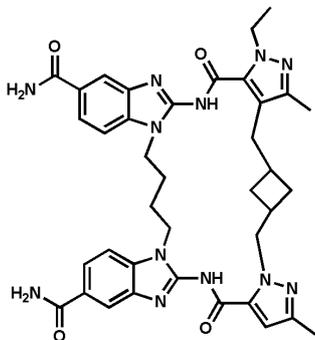
Пример 81 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пент-2-ен-1-ил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (320 мг, 0,924 ммоль), 1,1'-(бутан-1,4-диил)-бис-(2-амино-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксамиду) (488 мг, 1,20 ммоль) и DIEA (0,484 мл, 2,77 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли HATU (878 мг, 2,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем выливали в Et₂O (50 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали Et₂O и водой. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, силикагель 5 мкм, диаметр 21 мм, длина 150 мм), элюируя смесью 20-40% MeCN в воде (содержащей 0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 15 мкмоль, выход 1,7%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,00 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,81 (т, J=9,7 Гц, 2H), 7,56-7,40 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,77 (д, J=15,2 Гц, 1H) д, J=15,5 Гц, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,68-4,52 (м, 2H), 4,37-4,22 (м, 4H), 3,62 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,82-2,49 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,09-1,93 (м, 5H), 1,41 (т, J=8,0 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,376 мин, [M+H]⁺=716,9.

Пример 82.

35-Этил-5,37-диметил-8,33-диоксо-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-декаазаоктаацкло[38,1,1,0^{3,7},0^{10,18},0^{12,17},0^{23,31},0^{24,29},0^{34,38}]дотетраокта-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-додекаен-14,27-дикарбоксамид



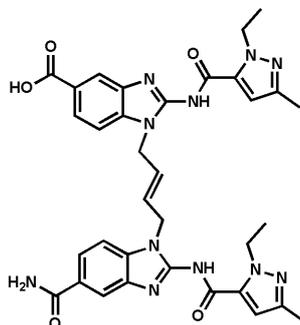
Пример 82 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-((3-((5-карбокси-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)метил)циклобутил)метил)-1-этил-3-метил-1Н пиразол-5-карбоновой кислоте (175 мг, 0,486 ммоль), 1,1'-(бутан-1,4-диил)-бис-(2-амино-1Н-бензо[д]имидазол-5-карбоксамиду) (220 мг, 0,541 ммоль) и HATU (559 мг, 1,47 ммоль) в NMP (2 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIEA (0,514 мл, 2,94 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 4 ч и выливали в воду. Неочищенный продукт собирали фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением второй партии неочищенного продукта, которую промывали водой. Объединенный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, 5 мкм силикагель, 21 мм диаметр, длина 150 мм), элюируя смесью 30-60% MeCN в воде (содержащей 0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 12,87 (с, 2H), 8,02 (т, J=9,0 Гц, 4H), 7,83 (дд, J=19,9, 8,4 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=23,0, 8,2 Гц, 2H), 7,37 (д, J=2,1 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 4,64 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,44 (м, 2H), 4,28 (с, 4H), 2,91 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,47 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 3H), 1,96 (с, 6H), 1,53 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,351 мин, [M+H]⁺=731,3.

Пример 83.

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



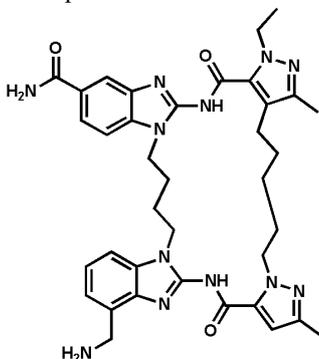
Пример 83 можно получить согласно способу 11 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (E)-метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилату (1,26 ммоль) в MeOH (10 мл), ДМФА (10 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре добавляли NaOH (0,729 г, 18,2 ммоль). Через 3 ч добавляли еще одну порцию NaOH (0,729 г, 18,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (100 мл) и подкисляли 3 Н раствором HCl до pH=3. Полученный осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г, 1,56 ммоль, выход 86%) в виде желто-белого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,80-12,87 (м, 2H), 7,93-7,98 (м, 3H), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,54 (д, J=6,6 Гц, 2H), 5,90-5,98 (м, 2H), 4,86 (д, J=20,0 Гц, 4H), 4,52 (д, J=6,7 Гц, 4H), 2,12 (с, 6H), 1,27 (м, J=6,8, 4,6 Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,376 мин, [M+H]⁺=677,9.

Пример 84.

23-(Аминометил)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоновая кислота



Пример 84 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к трет-бутил ((3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-23-ил)метил)карбамату (410 мг, 0,509 ммоль) медленно добавляли ТФК (3 мл, 38,9 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток суспендировали в воде и обрабатывали NaHCO₃ до основного значения pH. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Данное вещество очищали на силикагеле (колонка 80 г), элюируя смесью 0-20% (2Н раствор NH₃ в MeOH) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 0,458 ммоль, выход 90%) в виде не совсем белого твердого вещества.

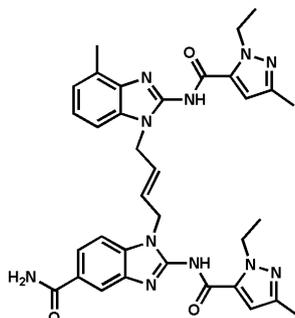
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 1H), 7,82 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (шир.с, 1H), 7,24 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,74 (т, J=7,1 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,18-4,32 (м, 4H), 4,12 (с, 2H), 2,77-2,88 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,05-2,11 (м, 3H), 1,91 (шир.с, 4H), 1,77-1,86 (м, 2H), 1,43-1,56 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,77 мин, [M+H]⁺=705,6.

Пример 85.

(E)-2-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-

карбоксамидо)-4-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



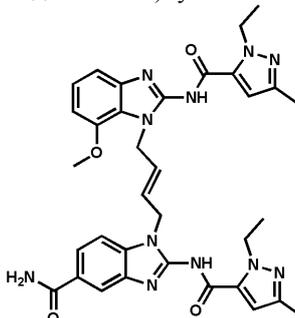
Пример 85 можно получить согласно способу 11 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (208 мг, 1,35 ммоль) в NMP (8 мл) добавляли НАТУ (616 мг, 1,62 ммоль) и DIEA (0,57 мл, 3,2 ммоль). Через 30 мин добавляли (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-4-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (290 мг, 0,540 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C. После перемешивания в течение ночи добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,069 ммоль, выход 13%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,79 (шир. с, 1Н), 12,19 (шир. с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,72-7,75 (м, 1Н), 7,44-7,47 (м, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,24-7,27 (м, 1Н), 7,00-7,12 (м, 2Н), 6,56 (с, 2Н), 5,78-5,89 (м, 2Н), 4,75-4,85 (м, 4Н), 4,49-4,56 (м, 4Н), 2,48-2,52 (м, 3Н), 2,13 (с, 6Н), 1,21-1,29 (м, 6Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,507 мин, [M+H]⁺=648,2.

Пример 86.

(Е)-2-(1-Этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



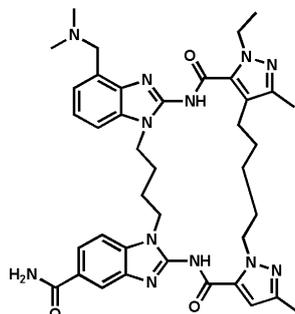
Пример 86 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (295 мг, 1,92 ммоль) в NMP (8 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (874 мг, 2,30 ммоль) и DIEA (0,803 мл, 4,60 ммоль). Через 30 мин добавляли (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (300 мг, 0,766 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Добавляли воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 0,12 ммоль, выход 15%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,75 (с, 2Н), 7,95 (д, J=12,1 Гц, 2Н), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 7,17-7,09 (м, 2Н), 6,80 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1Н), 6,53 (д, J=17,1 Гц, 2Н), 5,92-5,96 (м, 1Н), 5,71 (м, 1Н), 4,91 (д, J=4,9 Гц, 2Н), 4,81 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 4,52 (кв, J=7,1 Гц, 4Н), 3,69 (с, 3Н), 2,11 (д, J=4,0 Гц, 6Н), 1,26 (тд, J=7,1, 2,0 Гц, 6Н).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,494 мин, [M+H]⁺=664,2.

Пример 87.

4-((Диметиламино)метил)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид



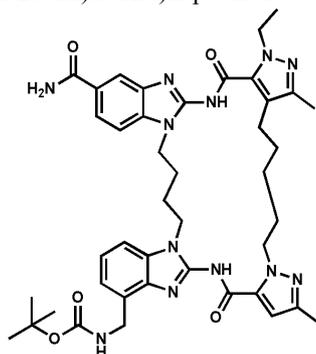
Пример 87 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь 4-(аминометил)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид (100 мг, 0,142 ммоль) и формальдегида (37% в воде) (0,106 мл, 1,42 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (301 мг, 1,42 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток суспендировали в воде и обрабатывали NaHCO₃ до получения основного значения pH. Смесь экстрагировали EtOAc (3×), и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (2×), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (колонка 40 г), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,039 ммоль, выход 27%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (шир.с, 1H), 12,24 (1H), 7,96 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,44, 1,59 Гц, 1H, J=7,82 Гц, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,26 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,58 Гц, 1H), 1 H), 4,74 (т, J=7,09 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,01 Гц, 2H), 4,13-4,34 (м, 4H), 3,73 (с, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,92 (шир.с, 4H), 1,81 (м, 2H), 1,49 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,09 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,80 мин, [M+H]⁺=733,6.

Пример 88.

трет-Бутил ((3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-23-ил)метил)карбамат



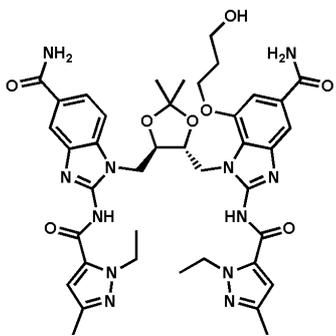
Пример 88 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (1,50 г, 1,82 ммоль), HOBt (0,335 г, 2,19 ммоль) и EDC (0,524 г, 2,73 ммоль) в DMFA (100 мл) добавляли DIEA (1,27 мл, 7,29 ммоль) и DMAP (22 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 6 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NH₄Cl (2×) и насыщенным раствором соли (2×), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Этот остаток очищали на силикагеле (колонка 120 г), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (860 мг, 1,0 ммоль, выход 56%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (с, 1H), 12,41 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 1H), 7,82 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (шир.с, 1H), 7,54 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (шир.

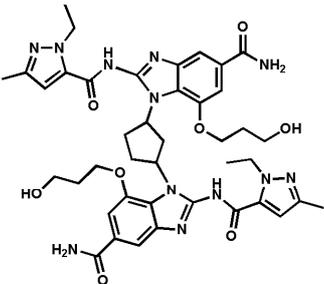
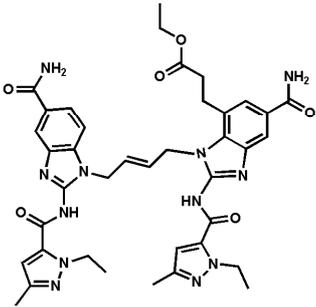
с, 1H), 7,27 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,74 (т, 7,1 Гц, 2H), 4,48 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,37 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,25 (м, 4H), 2,75-2,87 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,19 (м, 11H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H).

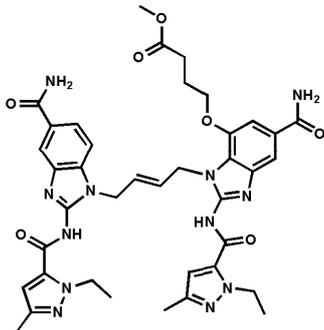
ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,11 мин, $[M+H]^+=805,7$.

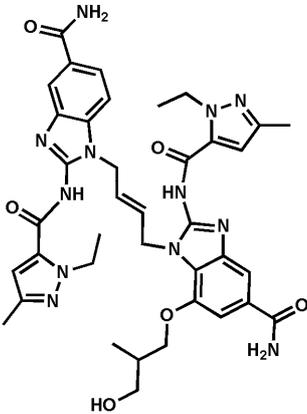
В табл. 1 приводятся примеры 89-197. Соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, описанных выше.

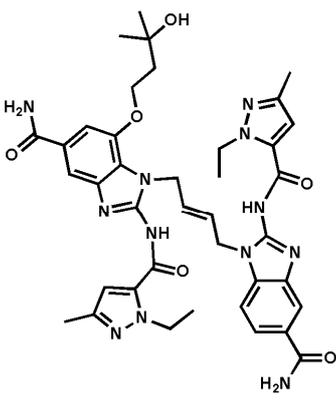
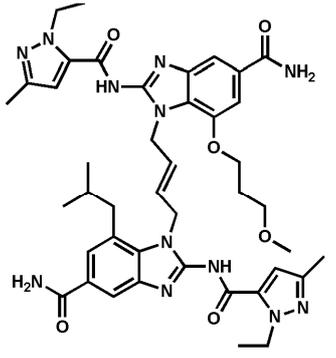
Пример	Структура/Название	Способ синтеза	ЯМР	ЖХ-МС
Пример 89	<p>1-(((4R, 5R)-5-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	способ 9	^1H ЯМР (400 МГц, (метанол- d_4 δ 7,58 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,58 (с, 2H), 5,11-4,99 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,61 (м, 5H), 4,46-4,36 (м, 1H), 4,31 (дд, J=13,4, 3,2 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=14,0, 3,4 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=15,1, 6,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05 (дд, J=11,5, 5,9 Гц, 2H), 1,64 (д, J=10,3 Гц,	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,338 мин, $[M+H]^+=824,8$</p>

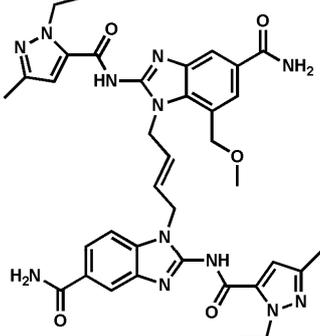
			6H), 1,50-1,28 (м, 6H)	
Пример 90	1-(4-(4-(диметиламино)метил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,86 (с, 2H), 9,55 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (дд, J=6,7, 2,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 3H), 6,61 (д, J=9,9 Гц, 2H), 4,68 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,56 (дд, J=13,9, 6,8 Гц, 4H), 4,28 (с, 4H), 2,77 (д, J=4,5 Гц, 6H), 2,11 (с, 6H), 1,87 (с, 4H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 6H)	ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,27 5 мин, [M+H] ⁺ =693,3
Пример 91	(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)	Способ 2	¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ 7,52-7,65 (м, 2H), 7,23-7,37 (м, 2H), 6,55-6,69 (м, 2H), 5,78-5,93 (м, 2H), 5,03-5,10 (м, 4H), 4,49-4,70 (м, 4H), 3,98-4,10 (м, 4H), 3,36-3,46 (м, 6H), 2,24 (с, 6H), 1,71-1,90 (м, 4H),	ЖХ-МС метод F: время удерживания=0,87 мин, [M+H] ⁺ =853,7

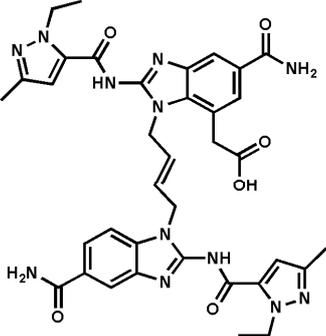
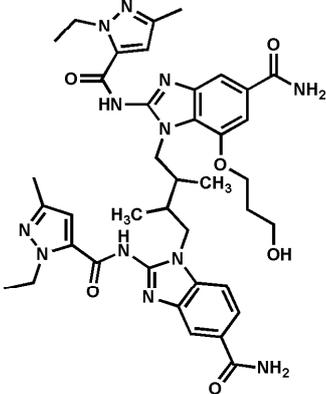
			1,35-1,47 (м, 6 Н)	
Пример 92	<p>1,1'- (циклопентан-1,3-диил) бис (2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-гидроксипропокси) -1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p> 	Способ 15	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_6) δ ppm 7,59-7,78 (м, 2Н), 7,46-7,55 (м, 2Н), 6,57-6,72 (м, 2Н), 5,78-6,04 (м, 2Н), 4,48-4,71 (м, 4Н), 4,32-4,45 (м, 4Н), 3,74-3,89 (м, 4Н), 2,92-3,02 (м, 2Н), 2,29-2,44 (м, 2Н), 2,15-2,26 (м, 4Н), 2,09 (с, 6Н), 1,32 (м, 6Н), 0,84-0,99 (м, 2Н)	ЖХ-МС метод F: время удерживания=0,80 мин, [M+H] ⁺ =839,7
Пример 93	<p>этил (E)-3- (5-карбамоил-1- (4- (5-карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо[d]имидазол-7-ил) пропаноат</p> 	Способ 10	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,66-13,00 (м, 2Н), 7,89-8,05 (м, 2Н), 7,88 (с, 1Н), 7,71 (д, $J=8,11$ Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,42 (д, $J=8,36$ Гц, 1Н), 7,34 (д, $J=9,38$ Гц, 2Н), 6,53 (д, $J=3,55$ Гц, 2Н), 5,95-6,07 (м, 1Н), 5,49-5,65 (м, 1Н), 4,96-5,08 (м, 2Н), 4,79-4,88	ЖХ-МС метод F: время удерживания=0,86 мин, [M+H] ⁺ =777,5

			(м, 2H), 4,37-4,63 (м, 4H), 3,97 (кв, J=7,10 Гц, 2H), 3,03-3,15 (м, 2H), 2,63 (т, J=7,73 Гц, 3H), 2,12 (д, J=6,08 Гц, 6H), 1,28 (д, J=3,80 Гц, 6H), 1,09 (т, J=7,10 Гц, 3H)	
Пример 94	метил (E)-4-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутаноат	Способ 10	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,71-12,97 (м, 2H), 7,98 (д, J=1,27 Гц, 2H), 7,91-7,96 (м, 1H), 7,67-7,76 (м, 1H), 7,59-7,66 (м, 1H), 7,42 (д, J=7,60 Гц, 1H), 7,33-7,39 (м, 2H), 7,28-7,32 (м, 1H), 6,47-6,58 (м, 2H), 5,92-6,05 (м, 1H), 5,67-5,80 (м, 1H), 4,91-4,99 (м, 2H), 4,78-4,87 (м, 2H), 4,46-4,58 (м, 4H), 4,03 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,29-2,39 (м, 2H), 2,12 (д, J=3,80 Гц,	ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,85 мин, [M+H] ⁺ =793,5
				

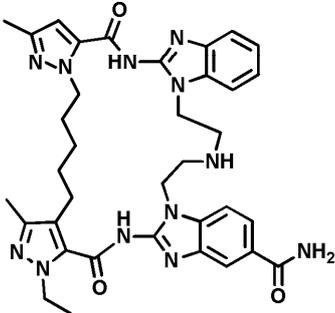
			6H), 1,71-1,93 (м, 2H), 1,22-1,32 (м, 6H)	
Пример 95	(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидрокси-2-метилпропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид 	Способ 14	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,62-12,93 (м, 1H), 7,91-8,05 (м, 3H), 7,71 (д, J=8,11 Гц, 1H), 7,58-7,68 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,86 Гц, 1H), 7,28-7,37 (м, 3H), 6,47-6,55 (м, 2H), 5,93-6,08 (м, 1H), 5,70-5,84 (м, 1H), 4,90-5,00 (м, 2H), 4,77-4,87 (м, 2H), 4,62 (т, J=5,80 Гц, 1H), 4,45-4,58 (м, 4 H), 3,99-4,08 (м, 2H), 3,84-3,93 (м, 1H), 2,11 (с, 6H), 1,87 (м, 1H), 1,27 (д, J=6,84 Гц, 6H), 0,80-0,89 (м, 3H)	ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,81 мин, [M+H] ⁺ =765,5
Пример 96	(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидрокси-3-метилбутокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-	Способ 14	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,64-13,10 (м, 2H), 7,97-8,13 (м, 1H), 7,86-7,97 (м, 1H), 7,66-7,76 (м, 1H), 7,58-7,66 (м,	ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,85 мин, [M+H] ⁺ =779,5

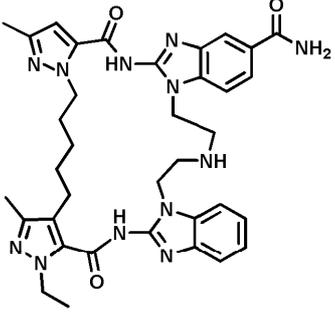
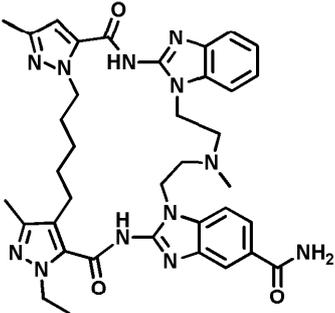
	<p>карбоксамид</p> 		<p>1H), 7,37-7,47 (м, 1H), 7,21-7,37 (м, 3H), 6,53 (с, 2 H), 5,87-6,09 (м, 1H), 5,60-5,87 (м, 1H), 4,98 (д, J=4,82 Гц, 2H), 4,81 (д, J=4,80 Гц, 2H), 4,44-4,67 (м, 5H), 4,40 (с, 1H), 3,98-4,19 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,70 (т, J=7,10 Гц, 2H), 1,28 (м, 6H), 1,07 (с, 6 H)</p>	
<p>Пример 97</p>	<p>(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат</p> 	<p>Способ 9</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (шир. с, 1H), 7,89-8,16 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 7,47 (шир. с, 1 H) 7,25-7,40 (м, 2H) 6,47-6,60 (м, 2H) 5,82 (д, J=15,72 Гц, 1H) 5,54 (д, J=15,72 Гц, 1 H), 4,91 (шир. с, 4H) 4,41-4,65 (м, 4H), 4,03 (т, J=6,46 Гц, 2 H) 3,29 (т, J=6,08 Гц, 2H), 3,14 (с,</p>	<p>ЖХ-МС метод F: время удерживания=2,33 мин, [M+H]⁺=822,1</p>

			3H), 2,55 (шир.с, 2H), 2,11 (д, J=12,17 Гц, 6H) 1,69-1,84 (м, 2H), 1,36 (м, 1H), 1,27 (q, J=7,10 Гц, 6H), 0,69 (с, J=6,3 Гц, 6H)	
Пример 98	(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(метоксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид 	Способ 9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,98 (с, 1H), 7,98 (м, 4H), 7,77-7,65 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (с, 2H), 6,53 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,95 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,52 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,52 (д, J=7,0 Гц, 6H), 3,15 (с, 3H), 2,11 (с, 6H), 1,26 (тд, J=7,1, 3,7 Гц, 6H)	ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,30 мин, [M+H] ⁺ =721,4
Пример 99	(E)-2-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-	Способ 9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,87 (с, 3H), 8,02-7,87 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,41	ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,30 мин, [M+H] ⁺ =735,4

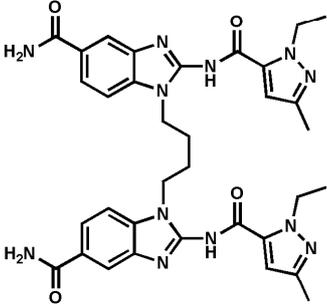
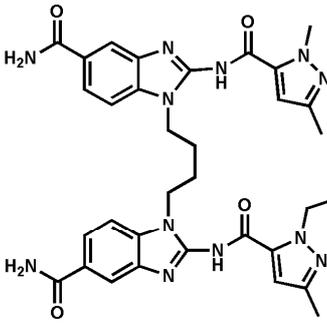
	<p>бензо[d]имидазол-7-ил)уксусная кислота</p> 		<p>(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 6,52 (д, $J=14,4$ Гц, 2H), 5,95 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 5,48 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,59-4,46 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 2,08 (т, $J=12,1$ Гц, 6H), 1,25 (тд, $J=7,1, 2,6$ Гц, 6H)</p>	
Пример 100	<p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2,3-диметилбутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	Способ 16	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 7,76 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,03 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,62-4,50 (м, 4H), 4,35-4,17 (м, 3H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 2,68 (с, 1H), 2,34 (с, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,66-1,48 (м, 2H), 1,38-1,28 (м, 4H), 1,22</p>	<p>Время удерживания А: время удерживания=1,335 & 1,362 мин, $[M]^+=780,7$</p>

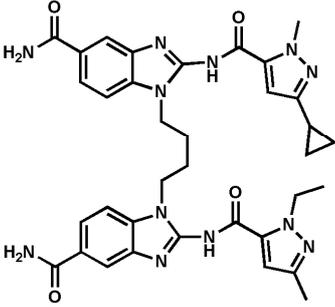
			(с, 2H), 1,04 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,97 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,91 -0,80 (м, 2H) (анализ ЯМР основан на на главных пиках основного диастереомера)	
Пример 101	(E)-7-(2-аминоэтил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид формиат	Аналогично способу 15	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,41 (шир. с, 3H), 8,00 (шир. д, $J=14,1$ Гц, 3H), 7,90 (с, 1H), 7,73 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,41-7,34 (м, 3H), 6,53 (шир. с, 2H), 5,98 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,99 (шир. с, 2H), 4,81 (шир. с, 2H), 4,51 (д, $J=5,7$ Гц, 4H), 3,03 (шир. с, 4H), 2,11 (с, 6H), 2,05 (шир. т, 2H), 1,32-1,13 (м, 6H)	ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,16 8 мин, $[\text{M}]^+=719,9$
Пример 102	8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрагидро-6H-	Способ 13	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_6) δ ppm 8,02 (д, $J=1,2$ Гц,	ЖХ-МС метод А: время удерживания

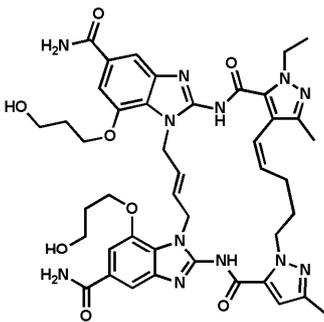
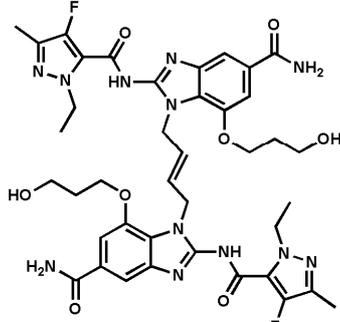
	<p>бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразол[5,1-м:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-3-карбоксамид</p> 		<p>1H), 7,97-7,93 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (тд, J=6,6, 3,4 Гц, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,73 (т, J=5,8 Гц, 4H), 4,52 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,34 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,76 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,68-3,63 (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,89-1,82 (м, 2H), 1,42 (дд, J=13,9, 6,4 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,27-1,19 (м, 2H)</p>	<p>ния=1,27 4 мин, [M+H]⁺=6 91,3</p>
<p>Пример 103</p>	<p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразол[5,1-м:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-24-карбоксамид</p>	<p>Способ 13</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, (метанол-d₄) δ 8,08-8,06 (м, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,63 - 7,59 (м, 2H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 6,85-6,82 (м, 1H), 4,75-4,69 (м, 4H), 4,53-4,46 (м, 3H), 4,36-4,30 (м, 2H), 3,82-3,77 (м,</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,29 7 мин, [M+H]⁺=6 91,3</p>

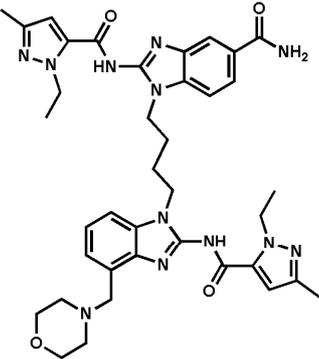
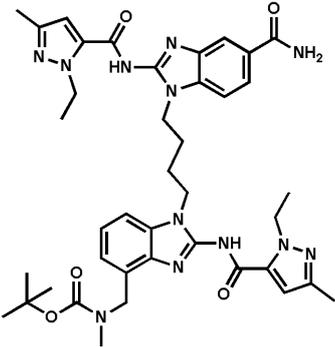
			<p>2H), 3,69-3,65 (м, 2H), 2,83-2,76 (м, 2H), 2,25-2,21 (м, 3H), 2,19-2,17 (м, 3H), 1,87 (с, 2H), 1,46-1,41 (м, 2H), 1,33-1,32 (м, 3H), 1,25-1,19 (м, 2H)</p>	
Пример 104	<p>8-этил-10,18,30-триметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразоло[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодоковин-3-карбоксамид</p> 	Способ 19	<p>¹H ЯМР (400 МГц, (метанол-d₄) δ 8,00 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=15,9, 7,1 Гц, 3H), 7,39-7,35 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,53 (дд, J=14,3, 7,2 Гц, 4H), 4,00 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,35 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,17 (с, 6H), 1,77 (с, 2H), 1,36 (дд, J=15,7, 8,6 Гц, 6H), 1,14 (с, 2H)</p>	<p>ЖХ-МС метод: время удерживания=1,32 мин, [M+H]⁺=705,3</p>
Пример 105	<p>35-этил-5,37-диметил-8,33-диоксо-3,4,9,11,18,23,-30,32,35,36-декаазаоктацикло[38,3,1,0³,7,0¹⁰,18,0¹²,17,0²³,31,0²⁴,</p>	Способ 19	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,86 (шир. с, 2H) 8,00-8,01 (м,</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,38</p>

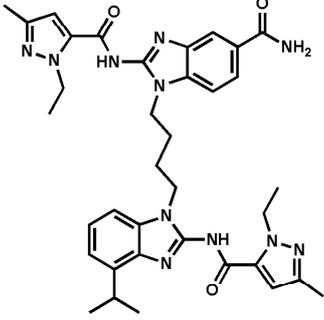
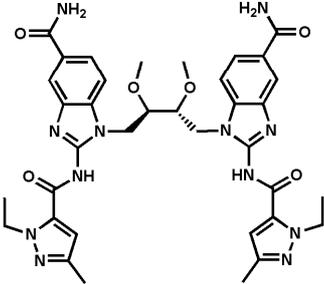
	^{29, 0^{34, 38}} тетратетраконта- 1 (44), 4, 6, 10, - 12 (17), 13, 15, 24 (29), 25, 27, 30, 34 (38), 36, 40, 42- пентадекаен-14, 27- дикарбоксамид		4H) 7,77-7,81 (м, 2H) 7,52- 7,58 (м, 2H) 7,36 (с, 2H) 7,14 (т, J= 8,0 Гц, 2H) 6,98-7,00 (м, 1H) 6,61-6,65 (м, 2H) 5,99 (с, 2H) 4,56 (кв, J= 6,7 Гц, 2H) 4,28 (с, 2H) 3,85- 3,96 (м, 4H) 2,15 (с, 3H) 1,93 (м, 3H) 1,40-1,56 (м, 4H) 1,35 (т, J= 6,0 Гц, 3H)	6 мин, [M+H] ⁺ =7 53,2
Пример 106	1, 1' - ((2R, 3R) - 2, 3- диэтоксипутан-1, 4- диил) бис (2- (1-этил-3- метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо) -1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид)	Способ 15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,93 (шир. с, 2H) 8,02 (с, 4H) 7,81 (дд, J= 8,0, 1,2 Гц, 2H) 7,56 (д, J= 8,4 Гц, 2H) 7,35 (с, 2H) 6,68 (с, 2H) 4,55-4,69 (м, 6H) 4,43-4,48 (м, 2H) 4,05- 4,07 (м, 2H) 3,49-3,57 (м, 2H) 3,13-3,20 (м, 2H) 2,11 (с, 6H) 1,36 (т, J=7,2 Гц, 6H) 0,77 (т, J=7,0 Гц, 6H)	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,37 2 мин, [M+H] ⁺ =7 66,8
Пример	1, 1' - (бутан-1, 4-	Способ 2	¹ H ЯМР (400	ЖХ-МС

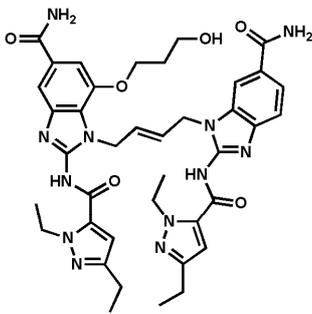
107	<p>диил бис (2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетат</p> 		<p>МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (шир. с, 2H) 7,99 (с, 4H) 7,77 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,36 (шир. с, 2H), 6,61 (с, 2H), 4,51-4,69 (м, 4H) 4,28 (шир.с, 4H), 2,04-2,21 (м, 6H), 1,88 (шир. с, 4H), 1,31 (т, $J=7,07$ Гц, 6H)</p>	<p>метод С: время удержива ния=0,76 мин, [M+H]⁺=6 79,6</p>
Пример 108	<p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат</p> 	Способ 20	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 2H), 7,98 (с, 4H), 7,76 (дд, $J=8,31, 1,47$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,31$ Гц, 2H), 7,35 (шир. с, 2H), 6,60 (с, 2H), 4,57 (кв, $J=7,01$ Гц, 2H) 4,28 (д, $J=5,87$ Гц, 4H), 4,09 (с, 3H), 2,10 (д, $J=4,65$ Гц, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,30 (т, $J=7,09$ Гц, 3H)</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,77 мин, [M+H]⁺=6 65,6</p>

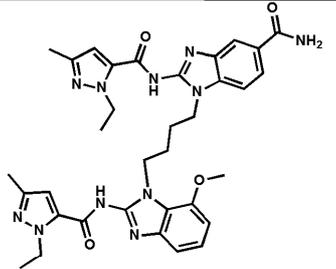
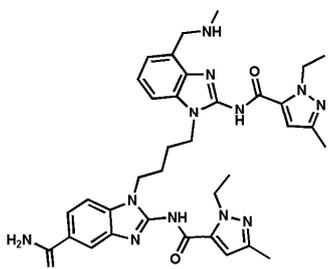
<p>Пример 109</p> <p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат</p> 	<p>Способ 20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (шир. с, 2H), 7,99 (с, 4H), 7,76 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,31 Гц, 2H) 7,35 (шир. с, 2H) 6,66 (с, 1H) 6,60 (с, 1H) 4,57 (кв, J=7,01 Гц, 2H) 4,26-4,39 (м, 4H) 4,09 (с, 3H) 2,09 (с, 3H) 1,70-1,90 (м, 5H) 1,31 (т, J=7,09 Гц, 3H) 0,72-0,83 (м, 2H) 0,46-0,57 (м, 2H)</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,84 мин, [M+H]⁺=691,6</p>
<p>Пример 110</p> <p>(11Z,29E)-8-этил-1,26-бис(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,13,14,15,20,21,28,31-декагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразола[5,1-e:4',3'1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид дигидрохлорид</p>	<p>Способ 19</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,71 (дд, J=5,32, 1,01 Гц, 2H), 7,44 (дд, J=8,74, 1,14 Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,46 (д, J=11,15 Гц, 1H), 5,84-5,96 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,09 (шир. с, 4H), 4,62-4,75 (м, 2H), 4,07-4,23 (м, 4H),</p>	<p>ЖХ-МС метод L: время удерживания=0,75 мин, [M+H]⁺=863,7</p>

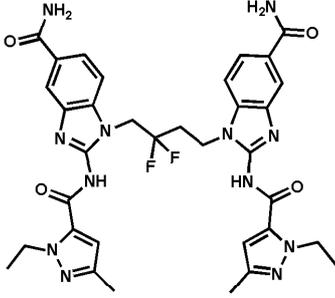
			<p>3,72-3,79 (м, 4Н), 3,53-3,58 (м, 2Н), 2,33 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 1,93-2,11 (м, 4Н), 1,54-1,71 (м, 4Н), 1,49 (т, J=7,10 Гц, 3Н);</p>	
Пример 111	<p>(Е)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p> 	Способ 2	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,90 (с, 2Н), 7,99 (шир. с, 2Н), 7,64 (д, J=1,27 Гц, 2Н), 7,29-7,38 (м, 4Н), 5,87 (шир. с, 2 Н), 4,91 (шир. с, 4Н), 4,40-4,62 (м, 6 Н), 4,04 (т, J=6,08 Гц, 4Н), 3,43 (д, J=5,07 Гц, 4Н), 2,10 (с, 6Н), 1,67 (т, J=6,08 Гц, 4Н), 1,24 (т, J=7,10 Гц, 6Н);</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,89 мин, [M+2]⁺/2=431,5</p>
Пример 112	<p>2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(морфолинометил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	Способ 16	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (с, 1Н), 12,57 (с, 1Н), 7,98 (с, 2Н), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,30-7,48 (м,</p>	<p>ЖХ-МС метод A: время удерживания=1,27 5 мин, [M+H]⁺=735,3</p>

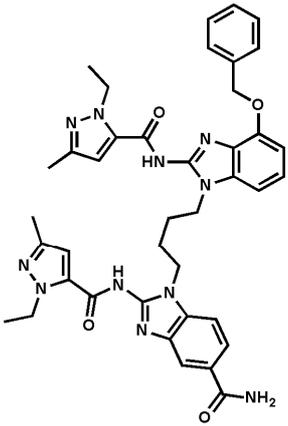
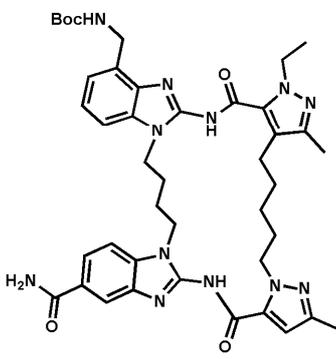
			<p>2H), 7,14 (д, J=27,8 Гц, 2H), 6,59 (с, 2H), 4,48-4,67 (м, 4H), 4,27 (с, 4H), 3,81 (с, 2H), 3,70 (с, 4H), 2,42 (с, 4H), 2,11 (с, 6H), 1,88 (с, 4H), 1,30 (тд, J=7,0, 3,4 Гц, 6H)</p>	
Пример 113	<p>трет-бутил ((1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-(метил)карбамат</p> 	Способ 16	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (с, 2H), 7,99 (т, J=5,1 Гц, 2H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,60 (д, J=12,2 Гц, 2H), 4,48-4,77 (м, 6H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 4H), 2,72 (с, 3H), 2,09 (т, J=4,3 Гц, 6H), 1,87 (с, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,28 (тд, J=7,0, 2,4 Гц, 6H)</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,64 мин, [M+H]⁺=779,3</p>
Пример 114	<p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-</p>	Способ 16	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время</p>

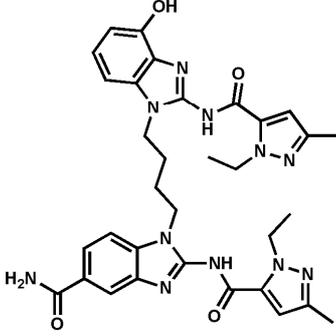
	<p>пиразол-5-карбоксамидо)-4-изопропил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 		<p>(с, 1Н), 12,21 (с, 1Н), 7,98 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,77 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,30-7,41 (м, 2Н), 7,07-7,28 (м, 2Н), 6,60 (д, J=10,0 Гц, 2Н), 4,57 (д, J=6,8 Гц, 4Н), 4,28 (с, 4Н), 3,40-3,54 (м, 1Н), 2,11 (с, 6Н), 1,87 (с, 4Н), 1,05-1,47 (м, 12Н)</p>	<p>удержива ния=1,60 1 мин, [M+H]⁺=6 78,5</p>
<p>Пример 115</p>	<p>1,1'-((2R,3R)-2,3-диметоксибутан-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p> 	<p>Способ 15</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,99 (шир. с, 2Н), 8,01 (с, 4Н), 7,81 (д, J=8,56 Гц, 2Н), 7,55 (д, J=8,80 Гц, 2Н), 7,36 (шир. с, 2Н), 6,64 (с, 2Н), 4,53-4,70 (м, 6Н), 4,46 (дд, J=14,06, 8,68 Гц, 2Н), 4,04 (шир. с, 2Н), 3,21 (с, 6Н), 2,11 (с, 6Н), 1,35 (т, J=7,09 Гц, 6Н),</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,29 мин, [M+H]⁺=7 39,8</p>
<p>Пример 116</p>	<p>(Е)-1-(4-(6-карбамоил-2-(1,3-диэтил-1Н-пиразол-5-</p>	<p>Способ 16</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)</p>	<p>ЖХ-МС метод А:</p>

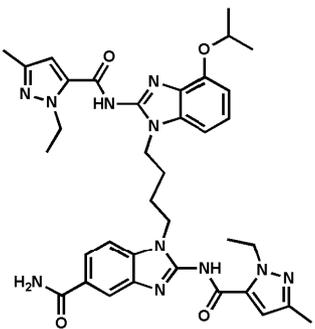
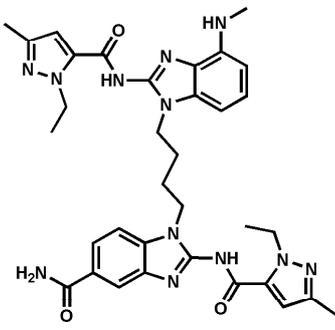
	<p>карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1,3-диэтил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 		<p>δ ppm 12,56-13,10 (м, 1Н), 7,99 (с, 2Н), 7,94 (шир. с, 1Н), 7,71 (д, J =8,56 Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,41 (д, J =8,31 Гц, 1Н), 7,34 (шир. с, 3Н), 6,57 (д, J =13,20 Гц, 2Н), 5,98 (с, 1Н), 5,71-5,82 (м, 1 Н), 4,95 (д, J =4,65 Гц, 2Н), 4,84 (д, J =4,89 Гц, 2Н), 4,49-4,62 (м, 5Н), 4,11 (т, J =6,36 Гц, 2Н), 3,48 (кв, J =5,71 Гц, 2 Н), 2,43-2,49 (м, 2 Н), 1,75 (т, J =6,24 Гц, 2Н), 1,28 (т, J =7,09 Гц, 6Н), 1,13 (тд, J =7,64, 3,06 Гц, 6 Н)</p>	<p>время удерживания=1,339 мин, [M+H]⁺=779,8</p>
<p>Пример 117</p>	<p>2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	<p>Способ 16</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (с, 2Н), 7,98 (т, J=4,5 Гц, 2Н), 7,73-7,81 (м, 1Н), 7,54 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,33 (с,</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,468 мин, [M+H]⁺=666,3</p>

			<p>1H), 7,11-7,18 (м, 2H), 6,86 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 1H), 6,59 (д, J=14,3 Гц, 2H), 4,57 (дт, J=13,6, 6,8 Гц, 4H), 4,38 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,11 (д, J=5,9 Гц, 6H), 1,85 (с, 4H), 1,30 (кв, J=7,0 Гц, 6H)</p>	
Пример 118	<p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (метиламино)метил)-1H- бензо[d]имидазол- лил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид</p> 	Способ 16	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (с, 2H), 8,67 (с, 2H), 7,98 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,77 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (дт, J=15,2, 6,7 Гц, 3H), 6,62 (д, J=2,8 Гц, 2H), 4,54 (ддд, J=30,5, 10,8, 6,4 Гц, 6H), 4,28 (с, 4H), 2,62 (т, J=5,3 Гц, 3H), 2,11 (с, 6H), 1,86 (с, 4H), 1,30 (тд, J=7,1, 3,6 Гц, 6H)</p>	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,25 9 мин, [M+H] ⁺ =6 79,3

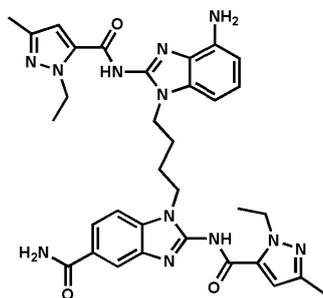
<p>Пример 119</p>	<p>1,1'-(2,2-дифторбутан-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p> 	<p>Способ 15</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (д, $J=31,5$ Гц, 2H), 7,99 (с, 3H), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,51 (дд, $J=14,0, 8,4$ Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,67 (д, $J=17,3$ Гц, 2H), 4,89 (т, $J=14,3$ Гц, 2H), 4,35-4,68 (м, 6H), 2,61-2,82 (м, 2H), 1,92-2,14 (м, 6H), 1,16-1,39 (м, 6H)</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,29 8 мин, [M+H]⁺=715,7</p>
<p>Пример 120</p>	<p>1-(4-(4-(бензилокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	<p>Способ 11</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (с, 1H), 12,07 (с, 1H), 7,98 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 1H), 7,75 (дд, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,47-7,59 (м, 3H), 7,39-7,45 (м, 2H), 7,33-7,39 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,14 (шир. с, 2H), 6,92-7,02 (м, 1H), 6,59 (с,</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,18 мин, [M+H]⁺=742,5</p>

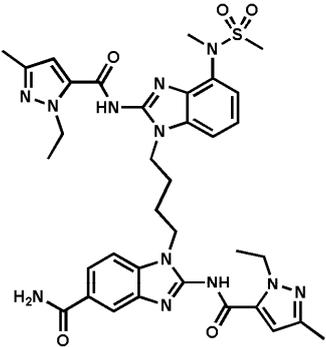
			<p>2H), 5,30 (с, 2H), 4,43-4,62 (м, 4H), 4,15-4,31 (м, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,85 (шир. с, 4H), 1,28 (дт, J=14,5, 7,2 Гц, 6H)</p>	
Пример 121	<p>трет-бутил ((24-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекабензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйковин-4-ил)метил)карбамат</p> 	Способ 13	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,90 (шир. с, 1H), 12,36 (шир. с, 1H), 8,02 (шир. с, 2H), 7,84 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,25 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,15-4,33 (м, 4H), 2,74-2,87 (м, 2H), 2,15 (с,</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,10 мин, [M+H]⁺=805,6</p>

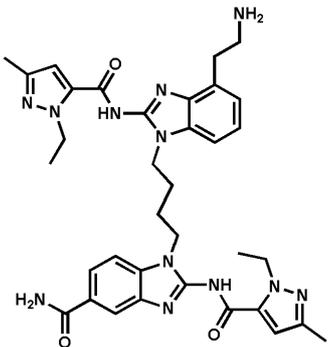
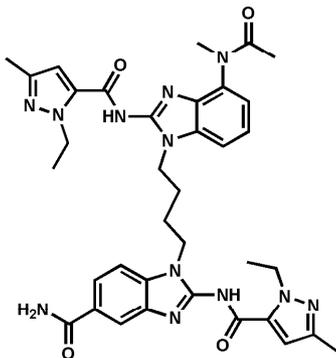
			3H), 2,08 (с, 3H), 1,90 (шир. с, 4H), 1,80 (шир. с, 2H), 1,32-1,54 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H)	
Пример 122	2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,73 (шир. с, 1H), 7,99 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,81-7,92 (м, 1H), 7,61-7,74 (м, 1H), 7,36-7,50 (м, 1H), 7,14-7,28 (м, 1H), 6,95-7,06 (м, 1H), 6,79-6,90 (м, 1H), 6,58-6,64 (м, 1H), 6,49-6,58 (м, 2H), 4,49-4,64 (м, 4H), 4,13-4,30 (м, 4H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,84 (шир. с, 4H), 1,18-1,37 (м, 6H)	ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,91 мин, [M+H] ⁺ =652,2
				
Пример 123	2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1H), 11,96 (шир. с, 1H), 7,98 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 1H), 7,76	ЖХ-МС метод C: время удерживания=1,05 мин, [M+H] ⁺ =694,7

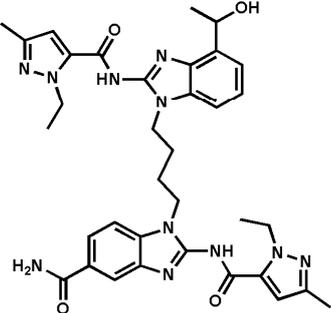
			<p>(дд, $J=8,6$, 1,5 Гц, 1Н), 7,53 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 7,33 (шир. с, 1 Н), 7,08-7,21 (м, 2 Н), 6,91 (д, $J=7,1$ Гц, 1Н), 6,51-6,63 (м, 2 Н), 4,81 (шир. с, 1 Н), 4,45-4,62 (м, 4Н), 4,24 (м, 4 Н), 2,11 (с, 6 Н), 1,85 (шир. с, 4Н), 1,20-1,41 (м, 12Н)</p>	
Пример 124	<p>2-(1-этил-3-метил-1Н- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1Н- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (метиламино)-1Н- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1Н- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид</p> 	Способ 11	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,83 (с, 1Н), 12,38 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,96 (шир. с, 1Н), 7,75 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 7,53 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,33 (шир. с, 1Н), 7,04 (т, $J=8,1$ Гц, 1Н), 6,71 (д, $J=7,8$ Гц, 2 Н), 6,60 (с, 1 Н), 6,55 (с, 1 Н), 6,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1 Н), 4,57 (кв, $J=6,9$ Гц, 4 Н), 4,27 (шир. с, 2Н), 4,19 (шир. с, 2Н),</p>	ЖХ-МС метод С: время удержива ния=0,92 мин, [M+H] $^+$ =6 65,6

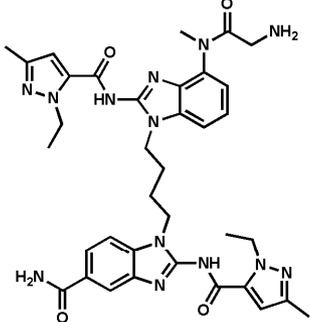
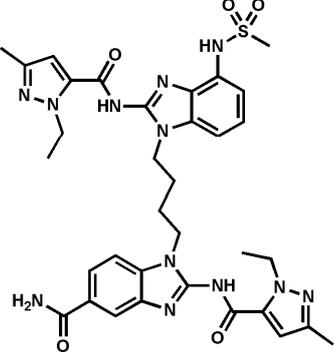
			2,79 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,84 (шир. с, 4H), 1,29 (кв, $J=6,8$ Гц, 6H)	
Пример 125	1-(4-(4-амино-2-(1-этил-3- метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-2-(1-этил-3- метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трифторацетат	Способ 11	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,90 (шир. с, 1H), 12,30 (шир. с, 1H), 7,98 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,96 (шир. с, 1H), 7,76 (дд, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,33 (шир. с, 1H), 6,95 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,56 (кв, $J=7,2$ Гц, 4H), 4,27 (шир. с, 2H), 4,14-4,23 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,84	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,88 мин, [M+H] $^+=6$ 51,6

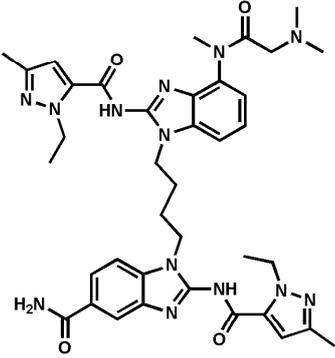


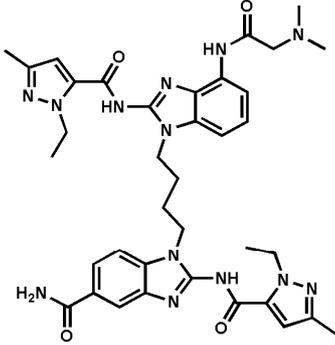
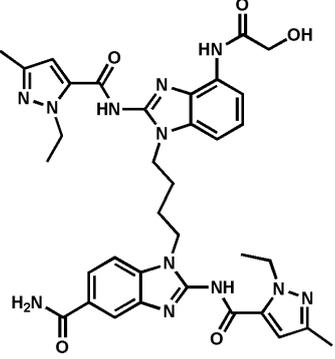
			(шир. с, 4H), 1,22-1,36 (м, 6H)	
Пример 126	2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (N- метилметилсульфонамидо)- 1H-бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трифторацетат	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,83 (шир. с, 1H), 12,05 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,5 Гц, 2 H), 7,41 (шир. с, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 6,62 (с, 2H), 4,46-4,62 (м, 4 H), 4,27 (шир. с, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,05 (с, 3 H), 2,11 (с, 6 H), 1,86 (шир. с, 4H), 1,20-1,34 (м, 6H)	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,98 мин, [M+H] ⁺ =7 43,7
				
Пример 127	1-(4-(4-(2-аминоэтил)-2- (1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)- 1H-бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-2-(1-этил-3- метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трифторацетат	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 7,98 (д, J=1,3 Гц, 2H), 7,73-7,85 (м, 4H), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,17-7,24 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,48-	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,78 мин, [M+H] ⁺ =6 79,6

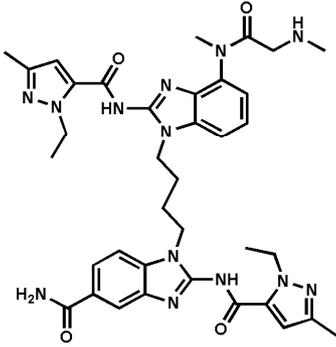
			<p>4,61 (м, 4H), 4,20-4,31 (м, 4H), 3,05-3,19 (м, 4H), 2,11 (с, 6H), 1,86 (шир.с, 4H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H)</p>	
Пример 128	<p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (N-метилацетамидо)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид</p> 	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,97 (шир. с, 1H), 7,76 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,24 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (с, 2H), 4,43- 4,59 (м, 4H), 4,24 (шир. с, 4H), 3,14 (с, 3H), 2,11 (шир. с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,85 (шир.с, 4 H), 1,66 (с, 3H), 1,27 (м, 6 H)</p>	ЖХ-МС метод N: время удержива ния=6,58 4 мин, [M+H] ⁺ =7 07,2
Пример 129	<p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (1-гидроксиэтил)-1H-</p>	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83 (с, 1H), 12,23 (с, 1H), 7,92-</p>	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,95

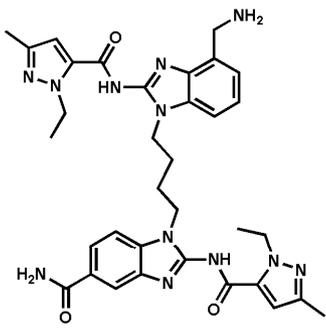
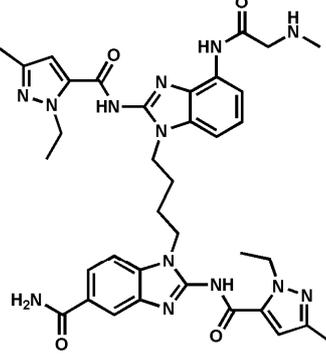
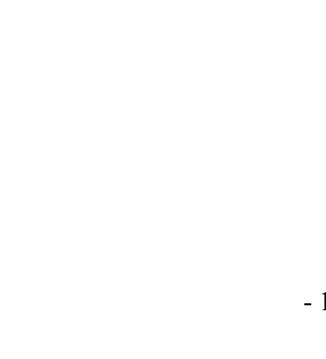
	<p>бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 		<p>8,02 (м, 2Н), 7,76 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,34 (шир. с, 1Н), 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 5,88 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 5,11 (д, J=4,3 Гц, 1Н), 4,56 (м, 4Н), 4,27 (м, 4Н), 2,10 (д, J=1,3 Гц, 6Н), 1,86 (шир. с, 4Н), 1,42 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,29 (кв, J=7,3 Гц, 6 Н)</p>	<p>мин, [M+H]⁺=6 80,6</p>
<p>Пример 130</p>	<p>1-(4-(4-(2-амино-N-метилацетидамо)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат</p>	<p>Способ 11</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1Н), 8,16 (шир. с, 1 Н), 7,99 (с, 2 Н), 7,92 (шир. с, 2Н), 7,77 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,48-7,59 (м, 1Н), 7,35 (м, 1Н), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1Н),</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,78 мин, [M+H]⁺=7 22,6</p>

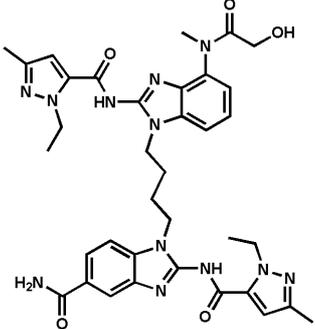
			<p>7,23-7,29 (м, 1H), 6,68 (шир. с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,56 (кв, J=6,9 Гц, 4H), 4,46 (шир. с, 2H), 4,26 (шир. с, 4H), 3,24 (с, 3H), 2,08-2,15 (м, 6H), 1,86 (шир. с, 4H), 1,19-1,35 (м, 6H)</p>	
Пример 131	<p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(метилсульфонамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат</p> 	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 10,37 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 1H), 7,76 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,31 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,17-7,27 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,51-4,61 (м, 4H), 4,16-4,34 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,86 (шир. с, 4H), 1,30 (тд, J=7,2, 2,8 Гц,</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,90 мин, [M+H]⁺=729,6</p>

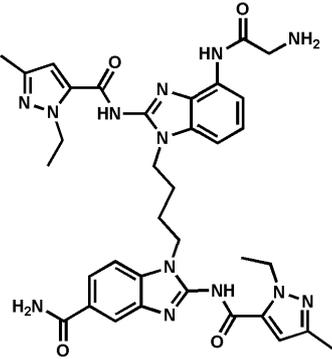
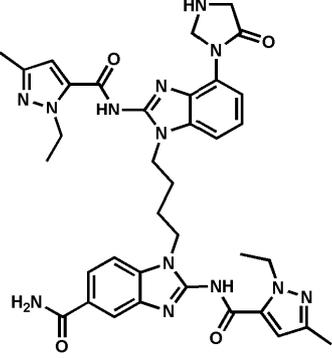
			6H)	
Пример 132	1-(4-(4-(2-(диметиламино)- N-метилацетидамо)-2-(1- этил-3-метил-1H-пирозол-5- карбоксамидо)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-2-(1-этил-3- метил-1H-пирозол-5- карбоксамидо)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трис- трифторацетат	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,8 (шир. с, 1H), 9,50 (шир. с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,78 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,21-7,33 (м, 2H), 6,62 (с, 2H), 4,52-4,63 (м, 6H), 4,28 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,70 (д, J=4,0 Гц, 6H), 2,11 (д, J=1,5 Гц, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,28 (дт, J=14,1, 7,0 Гц, 6H)	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,79 мин, [M+H] ⁺ =7 50,7
				
Пример 133	1-(4-(4-(2-(диметиламино) ацетидамо)- 2-(1-этил-3-метил-1H- пирозол-5-карбоксамидо)- 1H-бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-2-(1-этил-3- метил-1H-пирозол-5- карбоксамидо)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трис- трифторацетат	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 1H), 12,7 (шир. с, 1H), 10,91 (с, 1H), 9,94 (шир. с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,8	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,80 мин, [M+2H] ⁺ / 2= 369,0

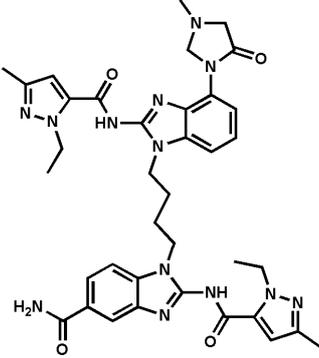
			<p>Гц, 2H), 7,18-7,28 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,55 (кв, J=6,8 Гц, 4H), 4,27 (шир. с, 6H), 2,92 (с, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,29 (t, J=7,0 Гц, 6H)</p>	
Пример 134	<p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-гидроксиацетамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид бис-трифторацетат</p> 	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83 (шир. с, 1H), 12,52 (шир. с, 1H), 10,32 (шир. с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97 (шир. с, 1H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 6,61 (с, 2H), 4,50-4,62 (м, 4H), 4,27 (шир. с, 4H), 4,14 (с, 2H), 2,68 (шир. с, 1H), 2,11 (с, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,30 (кв, J=7,0 Гц, 6H)</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,86 мин, [M+2H]⁺/2= 355,4</p>
Пример	2-(1-этил-3-метил-1H-	Способ	¹ H ЯМР (400	ЖХ-МС

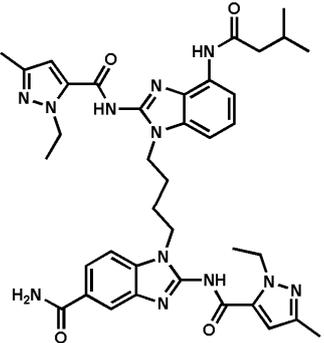
135	<p>пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(N-метил-2-(метиламино)ацетидамо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-трифторацетат</p> 	11	<p>МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83 (шир. с, 1Н), 8,61 (шир. с, 1Н), 7,91-8,04 (м, 2 Н), 7,77 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,63 (шир. с, 1Н), 7,44-7,59 (м, 2Н), 7,19-7,40 (м, 3Н), 6,55- 6,64 (м, 2Н), 4,48-4,63 (м, 4Н), 4,26 (шир. с, 6Н), 3,33 (с, 1Н), 3,24 (с, 2Н), 2,63-2,71 (м, 1Н), 2,44 (т, $J=5,1$ Гц, 2Н), 2,05-2,19 (м, 6Н), 1,76-1,95 (м, 4Н), 1,28 (кв, $J=6,7$ Гц, 6Н)</p>	метод D: время удержива ния=0,79 мин, [M+2H] ⁺ / 2= 369,0
Пример 136	<p>1-(4-(4-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-трифторацетат</p>	Способ 11	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 1Н), 12,53 (шир. с, 1Н), 8,05 (шир. с, 3Н), 7,97 (с, 2Н), 7,76 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,55 (т, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,25-7,39 (м, 3Н), 6,61 (с, 2Н), 4,56 (д, $J=7,0$ Гц, 4Н), 4,38 (м,</p>	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,76 мин, [M+2H] ⁺ / 2= 333,4

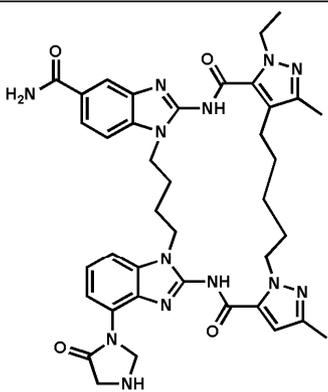
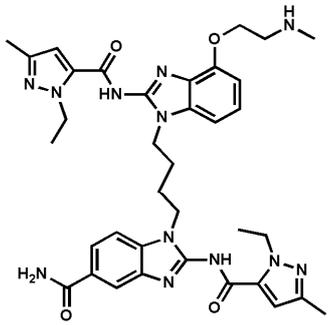
			<p>2H), 4,27 (шир. с, 4H), 2,10 (с, 6H), 1,84 (шир. с, 4H), 1,21-1,36 (м, 6 H)</p>	
Пример 137	<p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-(метиламино)ацетиламино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-трифторацетат</p> 	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (шир. с, 1H), 12,54 (шир. с, 1H), 10,86 (шир. с, 1H), 8,88 (шир. с, 2H), 7,97 (с, 2H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,19-7,27 (м, 1H), 6,59 (с, 2H), 4,55 (кв, J=7,0 Гц, 4 H), 4,26 (м, 4H), 4,08 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,63-2,72 (м, 3H), 2,10 (с, 6 H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 6H)</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,79 мин, [M+2H]⁺/2= 362,0</p>
Пример 138	<p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-</p> 	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)</p>	<p>ЖХ-МС метод D:</p>

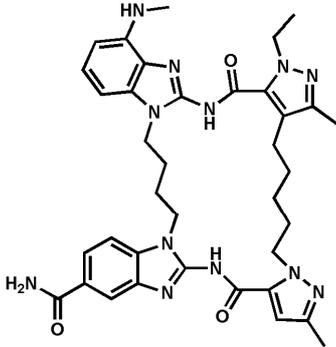
	<p>(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-гидрокси-N-метилацетидамо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид бис-трифторацетат</p> 		<p>δ ppm 12,83 (шир. с, 2Н), 7,99 (д, $J=1,3$ Гц, 1Н), 7,96 (шир. с, 1Н), 7,76 (дд, $J=8,3, 1,5$ Гц, 1Н), 7,54 (шир. с, 2Н), 7,33 (шир. с, 1Н), 7,26 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,19 (д, $J=7,3$ Гц, 1 Н), 6,61 (шир. с, 2Н), 4,45-4,63 (м, 4Н), 4,25 (шир. с, 4Н), 3,44-3,86 (шир. с, 2Н), 3,29 (шир. с, 1Н), 3,18 (шир. с, 3Н), 2,11 (шир. с, 3Н), 2,10 (шир. с, 3Н), 1,86 (шир. с, 4Н), 1,21-1,35 (м, 6Н)</p>	<p>время удержива ния=0,86 мин, [M+2H]⁺/ 2= 362,4</p>
Пример 139	<p>1-(4-(4-(2-аминоацетидамо)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	Способ 11	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 1Н), 12,6 (шир. с, 1Н), 10,81 (с, 1Н), 8,20 (шир. с, 3Н), 7,97 (д, $J=1,3$ Гц, 2Н), 7,76 (дд, $J=8,5,$ 1,5 Гц, 1Н), 7,69 (д, $J=8,0$</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,79 мин, [M+H]⁺=7 08,6</p>

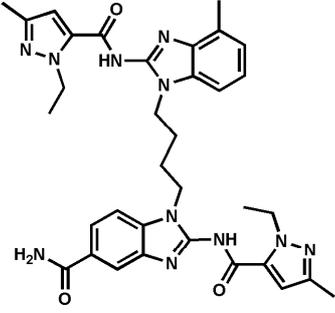
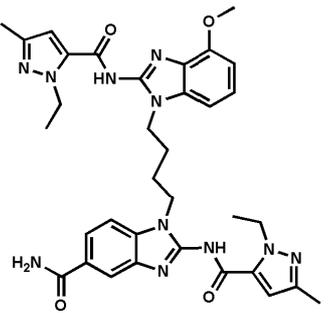
			<p>Гц, 1 Н), 7,53 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,19-7,28 (м, 1Н), 6,59 (с, 2 Н), 4,55 (кв, $J=7,0$ Гц, 4Н), 4,26 (д, $J=6,3$ Гц, 4Н), 3,85-4,02 (м, 2Н), 2,10 (с, 6Н), 1,87 (шир. с, 4Н), 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 6Н)</p>	
Пример 140	<p>2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(5-оксоимидазолидин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	Способ 11	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,7 (шир. с, 1Н), 12,4 (шир. с, 1Н), 7,96 (с, 2Н), 7,74 (дд, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1Н), 7,51 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 7,38 (д, $J=8,1$ Гц, 1 Н), 7,35 (шир. с, 1Н), 7,23 (т, $J=8,1$ Гц, 1 Н), 6,98 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 4,86 (шир. с, 2Н), 4,46-4,64 (м, 4Н), 4,26 (шир. с, 4Н), 3,73 (шир. с, 1Н), 3,55 (шир. с, 2Н),</p>	<p>ЖХ-МС метод E: время удерживания=0,73 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=720,9$</p>

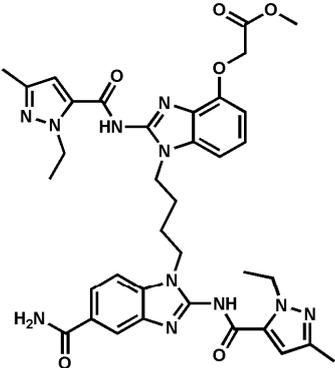
			2,10 (с, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,21-1,38 (м, 6H)	
Пример 141	2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (3-метил-5- оксоимидазолидин-1-ил)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1H), 12,24 (шир. с, 1H), 7,97 (с, 2 H), 7,75 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,25 (т, J=8,1 Гц, 1 H), 7,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,59 (шир. с, 1H), 4,66 (шир. с, 2H), 4,48-4,61 (м, 4H), 4,27 (шир. с, 4H), 3,51 (шир. с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,80-1,93 (м, 4H), 1,22- 1,36 (м, 6H)	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,82 мин, [M+H] ⁺ =7 34,6
				
Пример 142	2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (3-метилбутанамидо)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5-	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 1H), 12,53 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 7,91-8,01 (м, 2H), 7,76 (дд,	ЖХ-МС метод E: время удержива ния=0,99 мин, [M+H] ⁺ =7 36,1

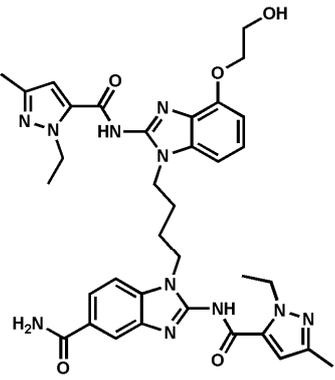
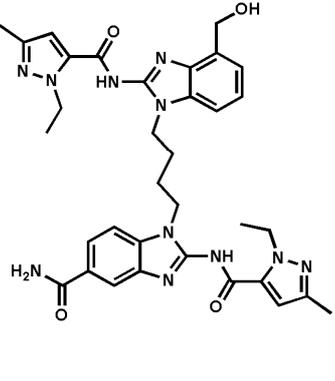
	<p>карбоксамид</p> 		$\mathcal{J}=8,4, 1,3$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $\mathcal{J}=8,1$ Гц, 1Н), 7,54 (д, $\mathcal{J}=8,6$ Гц, 1Н), 7,34 (шир. с, 1Н), 7,22-7,30 (м, 1Н), 7,12-7,21 (м, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 4,56 (с, $\mathcal{J}=7,0$ Гц, 4Н), 4,18-4,32 (м, 4Н), 2,33 (д, $\mathcal{J}=7,1$ Гц, 2Н), 2,15 (м, 1Н), 2,09 (с, 6Н), 1,86 (шир. с, 4Н), 1,29 (тд, $\mathcal{J}=7,0, 4,6$ Гц, 6Н), 0,98 (д, $\mathcal{J}=6,6$ Гц, 6Н)	
Пример 143	<p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-23-(5-оксоимидазолидин-1-ил)-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]-имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо-[2,1-р]дипиразол[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид</p>	Способ 13	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,02 (с, 1Н), 7,98 (шир. с, 1Н), 7,82 (д, $\mathcal{J}=8,5$ Гц, 1Н), 7,60 (д, $\mathcal{J}=7,8$ Гц, 1Н), 7,52 (д, $\mathcal{J}=8,0$ Гц, 1Н), 7,28-7,40 (м, 2 Н), 7,06 (шир. с, 1Н), 6,55 (шир. с, 1Н), 4,87 (шир. с, 2Н), 4,74 (шир. с, 2Н), 4,47 (кв, $\mathcal{J}=7,3$ Гц, 2	<p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,83 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=760,4$</p>

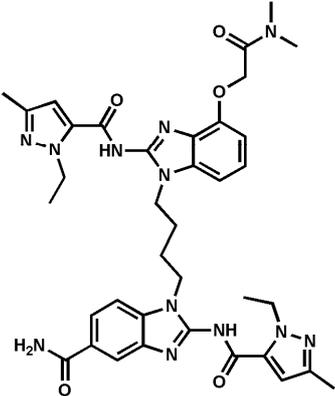
			<p>H), 4,24 (шир. с, 4H), 3,55 (шир. с, 2H), 2,82 (шир. с, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,92 (шир. с, 4H), 1,81 (шир. с, 2H), 1,49 (шир. с, 2H), 1,38 (шир. с, 2H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H)</p>	
Пример 144	<p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-(метиламино)этокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид</p> 	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1H), 11,98 (шир. с, 1H), 8,90 (шир. с, 2H), 7,97 (с, 2H), 7,76 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,14-7,22 (м, 2H), 6,91 (дд, J=6,1, 2,9 Гц, 1H), 6,59 (с, 2H), 4,55 (кв, J=6,7 Гц, 4H), 4,37 (т, J=4,4 Гц, 2H), 4,25 (д, J=7,6 Гц, 4H), 3,39 (с, 3H), 2,71 (т, J=5,1 Гц, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,85</p>	<p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,79 мин, [M+H]⁺=709,4</p>

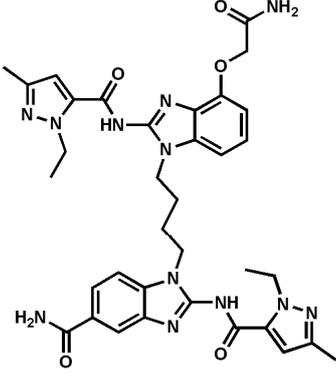
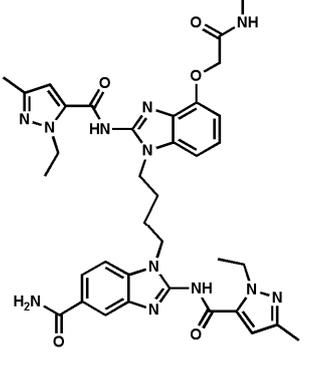
			(шир. с, 4H), 1,28 (тд, J=7,1, 5,1 Гц, 6H)	
Пример 145	8-этил-10,18-диметил-4-(метиламино)-7,20-диоксо- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21 ,28,29,30,31- тетрагидробензо[4,5]имидазо [1,2-a]бензо- [4,5]имидазо[2,1- p]дипиразоло[5,1-e:4',3'- 1][1,3,6,15,17]пентаазацик логензйковин-24- карбоксамид	Способ 13	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,92 (шир. с, 1H) 12,45 (с, 1H) 8,02 (шир. с, 2H) 7,84 (д, J=8,56 Гц, 1H) 7,66 (д, J=8,31 Гц, 1H) 7,39 (шир. с, 1H) 7,12 (т, J=8,07 Гц, 1H) 6,72-6,86 (м, 2H) 6,58 (с, 1H) 6,39 (д, J=8,07 Гц, 1 H) 4,75 (шир. с, 2H) 4,48 (кв, J=7,01 Гц, 2H) 4,27 (шир. с, 2 H) 4,16 (шир. с, 2H) 2,82 (д, J=4,65 Гц, 4 H) 2,74-2,79 (м, 1H) 2,16 (с, 3H) 2,08 (с, 3H) 1,89 (шир. с, 4H) 1,80 (шир. с, 2H) 1,48 (шир. с, 2H) 1,37 (шир. с, 2H) 1,30 (т, J=6,97 Гц, 3H)	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=1,01 01 мин, [M+H] ⁺ =7 05,4
				
Пример 146	2-(1-этил-3-метил-1H- пирозол-5-карбоксамидо)-1-	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆)	ЖХ-МС метод C:

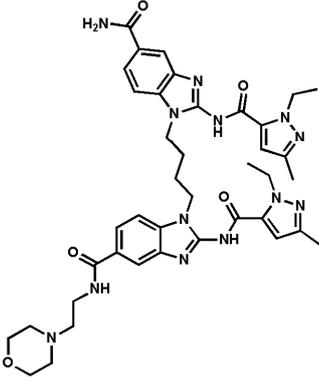
	<p>(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат</p> 		<p>δ ppm 1,29 (м, 6H) 1,85 (шир. с, 4H) 2,07-2,19 (м, 6H) 4,25 (д, $J=7,83$ Гц, 4H) 4,55 (квинт, $J=6,69$ Гц, 4H) 6,59 (с, 2H) 7,01-7,19 (м, 2H) 7,30-7,41 (м, 2H) 7,53 (д, $J=8,34$ Гц, 1H) 7,75 (дд, $J=8,46, 1,39$ Гц, 1H) 7,92-8,05 (м, 2H) 12,83 (шир. с, 2H)</p>	<p>время удерживания=0,98 мин, $[M+H]^+=650,5$</p>
<p>Пример 147</p>	<p>метил 2-((1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)ацетат дитрифторацетат</p> 	<p>Способ 11</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 1,22-1,34 (м, 6H) 1,85 (шир. с, 4H), 2,11 (д, $J=1,00$ Гц, 6H), 3,94 (с, 3H) 4,24 (д, $J=9,29$ Гц, 4H), 4,45-4,60 (м, 4H), 6,56-6,64 (м, 2H), 6,90 (д, $J=7,78$ Гц, 1H) 7,12-7,23 (м, 2H), 7,33 (шир. с, 1H), 7,51 (д, $J=8,53$ Гц, 1H) 7,75 (дд, $J=8,53, 1,51$ Гц, 1H), 7,97</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,03 мин, $[M+H]^+=666,5$</p>

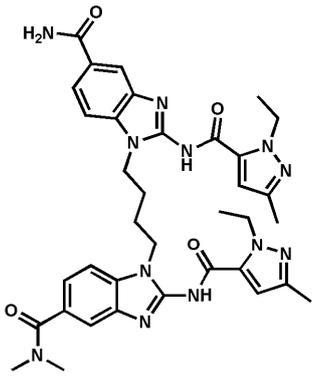
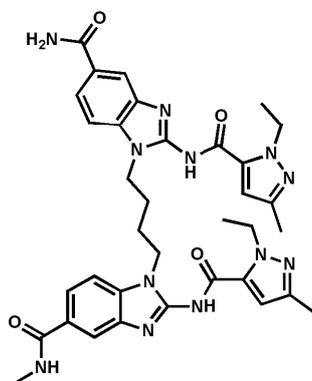
			(д, $J=1,51$ Гц, 2H), 12,80 (шир. с, 2H)	
Пример 148	2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат	Способ 16	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 1,29 (м, 6 H) 1,86 (шир. с, 4H) 2,11 (с, 6H) 3,71 (с, 3H) 4,25 (шир. с, 4H) 4,56 (кв, $J=7,01$ Гц, 4H) 6,58-6,65 (м, 2H) 5,00 (с, 2H) 6,88 (шир. с, 1H) 7,12-7,22 (м, 2H) 7,30 (шир. с, 1H) 7,51 (д, $J=8,31$ Гц, 1H) 7,75 (дд, $J=8,44$, 1,59 Гц, 1H) 7,90-8,00 (м, 2H) 12,79 (шир. с, 2H)	ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,97 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=7$ 24,5
				
Пример 149	2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат	Способ 16	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 1,20-1,39 (м, 6H) 1,85 (шир. с, 4H) 2,10 (д, $J=1,96$ Гц, 6H) 3,74-3,82 (м, 3H), 4,13 (т, $J=4,52$ Гц, 2H), 4,20-4,31 (м, 4H), 4,48-4,61 (м, 4H), 6,60 (с, 2H), 6,87 (д,	ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,90 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=6$ 96,4

			$J=7,58$ Гц, 1H), 7,10-7,20 (м, 2H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,53 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,56, 1,47$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,47$ Гц, 2H), 12,11 (шир. с, 1H) 12,83 (шир. с, 2H)	
Пример 150	<p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (гидроксиметил)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид дитрифторацетат</p> 	Способ 11	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 1,24- 1,35 (м, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 2,00-2,14 (м, 6H), 4,27 (д, $J=4,65$ Гц, 4H), 4,56 (квинт, $J=7,21$ Гц, 4H), 4,83 (с, 2H) 6,60 (д, $J=8,56$ Гц, 2H), 7,06-7,12 (м, 1H) 7,14- 7,23 (м, 1H), 7,31 (шир. с, 1H), 7,41 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,56, 1,47$ Гц, 1H), 7,89- 8,01 (м, 2H), 12,17 (шир. с, 1H) 12,80 (шир. с, 2H)	ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,89 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=6$ 66,5

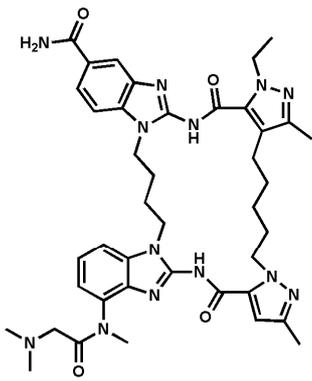
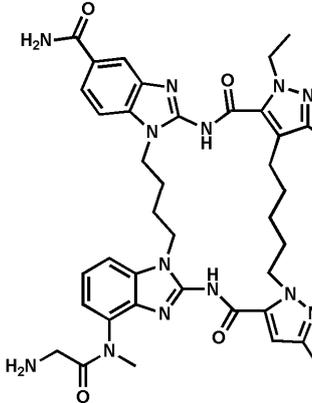
<p>Пример 151</p>	<p>1-(4-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	<p>Способ 16</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 1,18-1,38 (м, 6H), 1,80-1,94 (м, 4H), 2,11 (с, 6H), 2,85 (с, 3 H), 3,00 (с, 3 H), 4,26 (д, J=10,27 Гц, 4H), 4,49-4,64 (м, 4H), 5,02 (с, 2H), 6,60 (д, J=9,29 Гц, 2H) 6,81-6,92 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 2 H) 7,30 (шир. с, 1H), 7,52 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,44, 1,35 Гц, 1H), 7,87-8,03 (м, 2H) 12,09 (шир. с, 1H), 12,80 (с, 1 H)</p>	<p>ЖХ-МС метод E: время удержива ния=0,88 мин, [M+H]⁺=7 37,5</p>
<p>Пример 152</p>	<p>1-(4-(4-(2-амино-2-оксоэтокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дифторацетат</p>	<p>Способ 16</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 1,26-1,33 (м, 6H), 1,86 (шир. с, 4H), 2,07-2,14 (м, 6H), 4,25 (д, J=9,54 Гц, 6H), 4,51-4,60 (м, 4H) 6,59 (д, J=7,09 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=5,62, 3,42 Гц, 1H), 7,13-7,16 (м, 2H),</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,86 мин, [M+H]⁺=7 09,4</p>

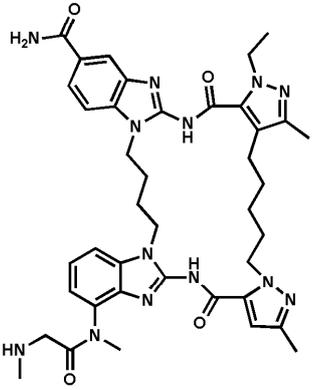
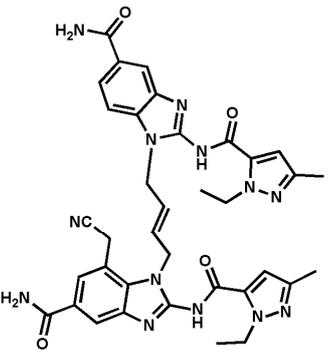
			<p>7,30 (шир. с, 1H), 7,50-7,59 (м, 2H), 7,76 (дд, $J=8,31$, 1,47 Гц, 1H), 7,89-8,01 (м, 2H), 8,44 (шир. с, 1H), 12,77 (шир. с, 2H)</p>	
Пример 153	<p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	Способ 16	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 1,25-1,35 (м, 6 H), 1,86 (шир. с, 4H), 2,04-2,18 (м, 6H), 2,75 (д, $J=4,40$ Гц, 3H), 4,25 (шир. с, 4H), 4,52-4,63 (м, 7H), 6,54-6,63 (м, 2H), 6,84-6,90 (м, 1H), 7,16 (д, $J=4,65$ Гц, 2H), 7,31 (шир. с, 1H), 7,53 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,90-8,01 (м, 2H), 8,64 (д, $J=4,40$ Гц, 1H), 12,31 (шир. с, 1H), 12,80 (шир. с, 1H)</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,89 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=723,5$</p>
Пример	1-(4-(5-карбамоил-2-(1-	Способ	^1H ЯМР (400	ЖХ-МС

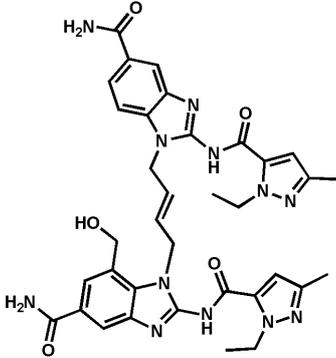
154	<p>этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-N-(2-морфолиноэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид тритрифторацетат</p> 	11	<p>МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 9,66 (шир. с, 1H), 8,70-8,77 (м, 1H), 7,98 (с, 3H) 7,68-7,81 (м, 2H), 7,57 (дд, $J=19,20$, 8,34 Гц, 2H), 7,38 (шир. с, 1H), 6,61 (д, $J=9,60$ Гц, 2H), 4,51-4,66 (м, 4H), 4,29 (шир. с, 4H), 4,03 (д, $J=11,87$ Гц, 2H), 3,54-3,75 (м, 6H), 3,35 (шир. с, 2H), 3,16 (д, $J=9,60$ Гц, 2H), 2,07-2,13 (м, 1H), 2,11 (с, 6H), 1,88 (шир. с, 4H), 1,31 (м, $J=7,07$ Гц, 6H)</p>	метод С: время удержива ния=0,75 мин, [M+H] ⁺ =7 92,7
Пример 155	<p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-N,N-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,73- 12,87 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,48-7,58 (м, 3H), 7,34 (шир. с, 1H) 7,24 (дд, $J=8,34$, 1,26 Гц, 1H), 6,60 (д, $J=9,60$ Гц,</p>	ЖХ-МС метод С: время удержива ния=0,86 мин, [M+H] ⁺ =7 07,7

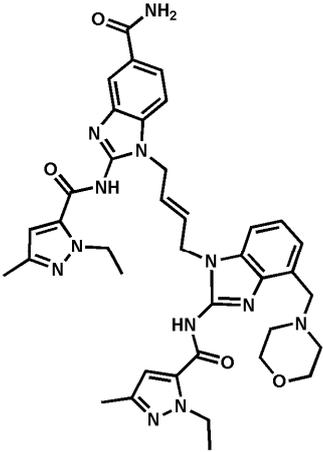
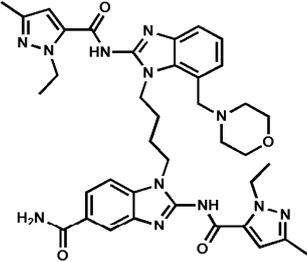
			<p>2H) 4,56 (д, $J=7,07$ Гц, 4H), 4,27 (д, $J=6,32$ Гц, 4H), 2,95 (шир. с, $J=15,66$ Гц, 6H), 2,09 (д, $J=1,77$ Гц, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,30 (м, $J=7,07$ Гц, 6H), 1,23 (с, 1H)</p>	
Пример 156	<p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дифторацетат</p> 	Способ 11	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,84 (шир. с, 2H), 8,41 (д, $J=4,55$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=14,15$ Гц, 3H), 7,75 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,46,$ 2,65 Гц, 2H), 7,34 (шир. с, 1H), 6,59 (с, 2H) 4,56 (кв, $J=6,99$ Гц, 4H), 4,27 (шир. с, 4H), 2,79 (д, $J=4,29$ Гц, 3H), 2,09 (с, 6H), 1,86 (шир. с, 4H), 1,29 (т,</p>	<p>ЖХ-МС метод С: время удержива ния=0,80 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=6$ 93,6</p>

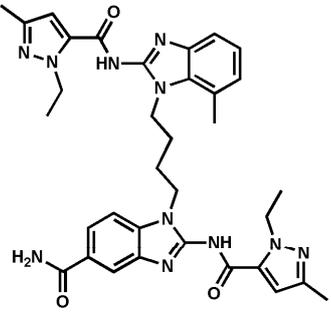
			$J=6,95$ Гц, 6H)	
Пример 157	2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-7- изопропокси-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид	Способ 11	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,78 (шир. с, 2H), 8,02-7,92 (м, 2H), 7,75 (дд, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (шир. с, 1H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,85- 6,75 (м, 1H), 6,59 (с, 2H), 4,74-4,63 (м, 1H), 4,62-4,51 (м, 4H), 4,43- 4,22 (м, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,97-1,69 (м, 4H), 1,35 - 1,23 (м, 6H), 1,15 (д, $J=6,0$ Гц, 6H)	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,51 8 мин, [M+H] $^+=6$ 94,5
Пример 158	23-(2-(диметиламино)-N- метилацетидамо)-8-этил- 10,18-диметил-7,20-диоксо- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21 ,28,29,30,31- тетрагидробензо[4,5]имидазо [1,2- а]бензо[4,5]имидазо[2,1- р]дипиразола[5,1-е:4',3'- 1][1,3,6,15,17]- пентаазациклогензайкозин-3- карбоксамид трифторацетат	Способ 13	^1H ЯМР (400 МГц, (метанол- d_4) δ 8,35 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,46 (шир. с, 2H), 7,35 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,47-4,62 (м, 3H), 4,35 (шир. с, 6H), 3,71 (шир. с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,12 (с,	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=0,82 мин, [M+H] $^+=7$ 90,6

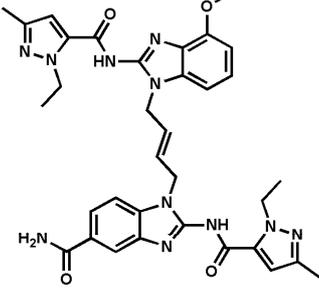
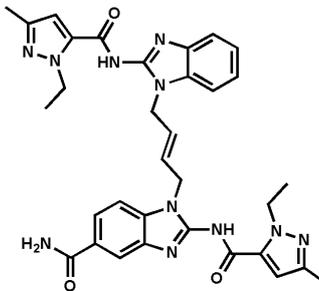
			<p>1H), 2,79-2,92 (м, 6H), 2,29 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,20 (шир. с, 4H), 2,05 (шир. с, 4H), 1,90 (шир. с, 6H), 1,62 (шир. с, 2H), 1,32-1,45 (м, 6H)</p>	
Пример 159	<p>23-(2-амино-N-метилацетидамо)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразола[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]-пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид</p> 	Способ 13	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,95-8,07 (м, 2H), 7,88-7,15 (м, 5H), 6,75 (шир. с, 1H), 4,69 (шир. с, 2H), 4,35 (шир. с, 6H), 4,49 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,22 (шир. с, 6H), 3,34 (с, 3H), 2,75-2,89 (м, 2H), 2,21 (с, 2H), 2,17 (с, 2H), 1,91 (шир. с, 3H), 1,72-1,85 (м, 3H), 1,50 (шир. с, 2H), 1,24-1,41 (м, 6H)</p>	ЖХ-МС метод А: время удерживания=0,81 мин, [M+H] ⁺ =762,7
Пример 160	<p>8-этил-10,18-диметил-23-(N-метил-2-(метиламино)ацетидамо)-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразола[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]-пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид</p>	Способ 13	<p>¹H ЯМР (400 МГц, (метанол-d₄) δ 7,99 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,46 (шир. с, 2H),</p>	ЖХ-МС метод А: время удерживания=0,80 мин, [M+H] ⁺ =7

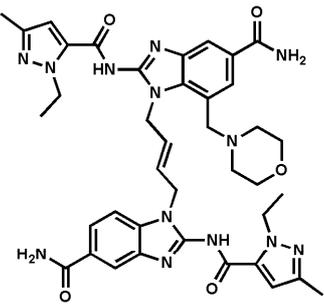
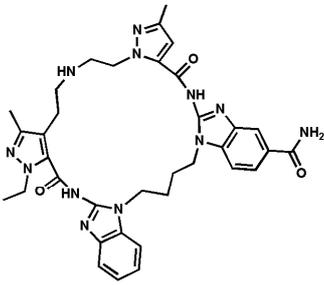
	<p>о[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразол[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]-пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид трифторацетат</p> 		<p>7,35 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,47-4,62 (м, 3H), 4,35 (шир. с, 6H), 3,71 (шир. с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,12 (с, 1H), 2,79-2,92 (м, 3H), 2,29 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,20 (шир. с, 4H), 2,05 (шир. с, 6H), 1,90 (шир. с, 6H), 1,62 (шир. с, 2H), 1,32-1,45 (м, 6H)</p>	76,6
<p>Пример 161</p>	<p>(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(суапометил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	Способ 9	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm δ 12,90 (шир. с, 2H), 8,12-7,80 (м, 4H), 7,73 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,48-7,30 (м, 3H), 6,55 (с, 2H), 6,01 5,94 (м, 1H), 5,62-5,54 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,56-4,46 (м, 4H), 4,34 (с, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,29-1,23 (м, 6H)</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,29 мин, [M+H]⁺=716,4</p>
<p>Пример 162</p>	<p>(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-</p>	Способ 9	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,92</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время</p>

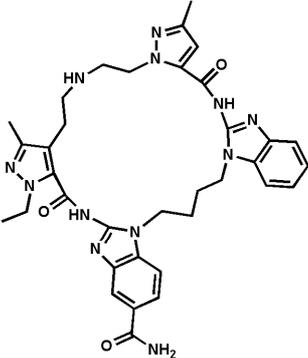
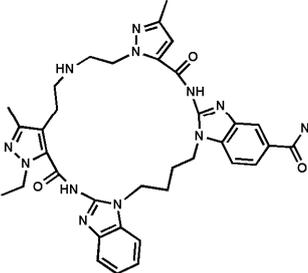
	<p>1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 		<p>(шир. с, 2H), 8,02-7,91 (м, 4H), 7,72 (д, J=10,1 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H) 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 2H), 6,52 (д, J=6,7 Гц, 2H), 5,98 (д, J=15,5 Гц, 1H), 5,51 (дд, J=13,2, 8,0 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,81 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,55-4,48 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,29- 1,25 (м, 6H)</p>	<p>удержива ния=1,23 4 мин, [M+H]⁺=7 07,9</p>
<p>Пример 163</p>	<p>(E)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(морфолинometил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	<p>Способ 11</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,90 (шир. с, 2H), 9,81 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,72-7,23 (м, 6H), 6,56 (д, J=15,7 Гц, 2H), 5,93-5,85 (м, 2H), 4,85 (шир. с, 4H), 4,72 (шир. с, 2H), 4,54-4,50 (м, 4H), 3,8 (шир. с, 2H), 3,5 (шир. с, 2H), 3,26 (шир. с, 4H),</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,30 8 мин, [M+H]⁺=7 33</p>

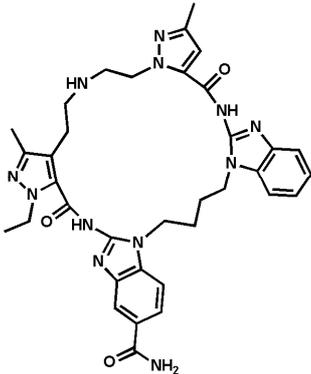
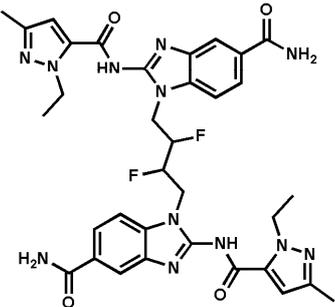
			2,13 (с, 6H), 1,30-1,22 (м, 6H)	
Пример 164	<p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-7- (морфолинометил)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трифторацетат</p> 	Способ 11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,84 (с, 2), 10,03 (с, 1), 7,97 (т, J=4,4 Гц, 2), 7,75 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1), 7,66 (д, J=7,6 Гц, 1), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1), 7,32 (д, J=12,3 Гц, 3), 6,60 (т, J=11,2 Гц, 2), 4,52 (дд, J=18,6, 13,6 Гц, 8H), 4,25 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 2), 3,61 (с, 2H), 3,25 (с, 4H), 2,08 (д, J=15,6 Гц, 6H), 1,81 (д, J=22,1 Гц, 4H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 6H)	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,32 9 мин, [M+H] ⁺ =7 35,3
Пример	2-(1-этил-3-метил-1H-	Способ	¹ H ЯМР (400	ЖХ-МС

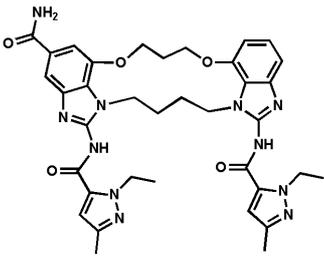
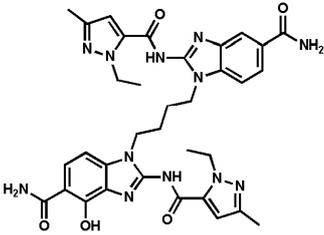
165	<p>пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	11	<p>МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,77 (c, 2H), 7,97 (t, J=4,1 Гц, 2H), 7,76 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,09 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=21,8 Гц, 2H), 4,56 (дкв, J=14,2, 7,0 Гц, 4H), 4,39 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,28 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,61 (д, J=8,6 Гц, 3H), 2,09 (д, J=14,8 Гц, 6H), 1,88 (дд, J=29,7, 5,6 Гц, 4H), 1,29 (дт, J=9,8, 7,1 Гц, 6H)</p>	метод А: время удерживания=1,470 мин, [M+H] ⁺ =650,3
Пример 166	<p>(Е)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	Способ 11	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,97 (м, 2 H), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,14 (т, J=8,1 Гц, 1 H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,89 (с, 1</p>	ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,496 мин, [M+H] ⁺ =664,2

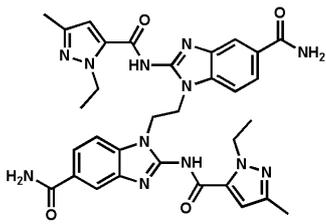
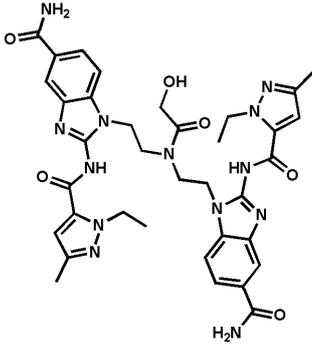
			<p>H), 6,58 (м, 2 Н), 5,90 (с, 2 Н), 4,82 (м, 4Н), 4,52 (м, 4 Н), 3,94 (с, 3 Н), 2,14 (с, 6 Н), 1,30-1,24 (м, 6 Н)</p>	
Пример 167	<p>(Е)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Нбензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	Способ 11	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,76 (шир. м, 2 Н), 7,96 (м, 2 Н), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,50 (с, 1 Н), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,38 (с, 1 Н), 7,33 (с, 1 Н), 7,16 (м, 2Н), 6,55 (д, J=7,4 Гц, 2 Н), 5,91 (с, 2 Н), 4,83 (с, 4 Н), 4,53 (кв, J =7,1 Гц, 4 Н), 2,13 (с, 6 Н), 1,28 (м, 6 Н)</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания =1,447 мин, [M+H]⁺=634,2</p>
Пример 168	<p>(Е)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(морфолинometил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	Способ 16	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,10 (шир. с, 2Н), 8,01 (м, 4 Н), 7,75 (м, 2 Н), 7,43 (м, 2 Н), 7,36 (с, 1 Н), 6,58 (с, 2 Н), 5,92 (д, J=16,3 Гц, 1</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания =1,255 мин, [M+H]⁺=776,8</p>

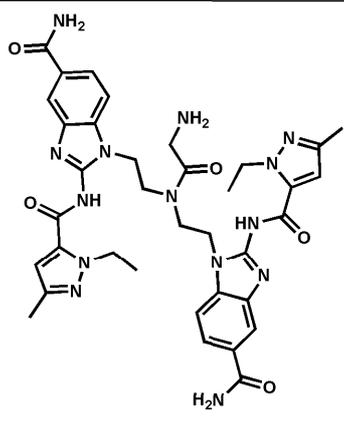
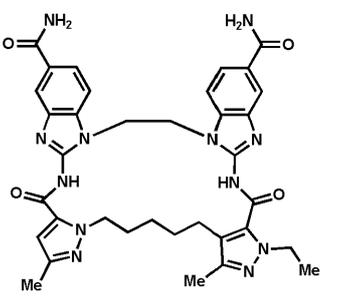
			<p>H), 5,46 (д, J=15,6 Гц, 1 H), 5,11 (с, 2 H), 4,80 (с, 2 H), 4,54 (шир. с, 6 H), 2,14 (с, 6 H), 1,31-1,26 (м, 6 H)</p>	
Пример 169	<p>Структура не определена. Одна из двух возможных структур: 8-этил-10,18-диметил-7,20- диоксо- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21 ,28,29,30,31- тетрагидробензо [4,5] имидазо [1,2-а] бензо [4,5] имидазо [2,1-р] дипиразоло [5,1-е: 4', 3'- L] [1,3,6,9,15,17] гексаазациклогеникозин-24- карбоксамид</p>  <p>8-этил-10,18-диметил-7,20- диоксо- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21 ,28,29,30,31- тетрагидробензо[4,5]имидазо о[1,2- а]бензо[4,5]имидазо[2,1- р]дипиразоло[5,1-е:4',3'- l][1,3,6,9,15,17]- гексаазациклогеникозин-3- карбоксамид</p>	Способ 13	<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₆) δ ppm 8,07 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,89 (дд, J=8,6, 1,4 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=7,4 Гц, 1 H), 7,31-7,44 (м, 3 H), 6,06 (с, 1 H), 4,87 (шир. с, 2 H), 4,26 (шир. с, 2 H), 4,20 (шир. с, 2 H), 4,08-4,16 (м, 2 H), 3,59 (т, J=4,9 Гц, 2 H), 3,36-3,42 (м, 2 H), 3,08-3,14 (м, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 2,21 (с, 3 H), 2,04 (шир.с, 4 H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3 H)</p>	ЖХ-МС метод А: время удержива ния =1,270 мин, [M+H] ⁺ =6 77,3

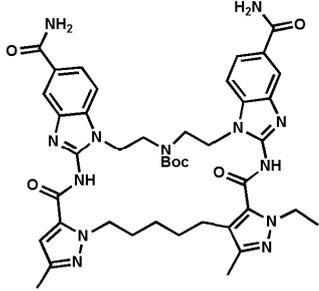
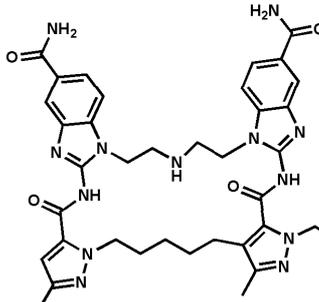
				
<p>Пример 170</p>	<p>Структура не определена. Одна из двух возможных структур: 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,9,15,17]-гексаазациклогеникозин-24-карбоксамид</p>  <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,9,15,17]-</p>	<p>Способ 13</p>	<p>^1H ЯМР (MeOD-d_4) δ ppm 7,89-7,96 (м, 2H), 7,52-7,61 (м, 3H), 7,34-7,43 (м, 2H), 6,07 (с, 1H), 4,85-4,94 (шир. м, 2H), 4,19-4,26 (м, 1H), 4,13 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,57 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,39 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,05 (шир. с, 4H), 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H)</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания =1,289 мин, $[M+H]^+=677,2$</p>

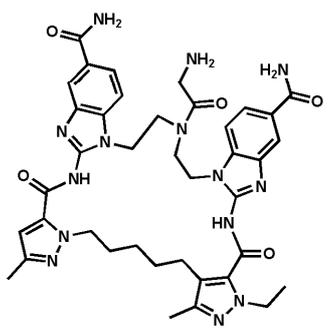
	гексаазациклогеникозин-3-карбоксамид 			
Пример 171	1,1'-(2,3-дифторбутан-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) 	Способ 15	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,95 (с, 2 H), 8,03 (с, 2 H), 8,00 (шир. с, 2 H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 7,36 (шир.с, 2 H), 6,67 (с, 2 H), 4,80-4,92 (м, 2 H), 4,59 (q, J=7,2 Гц, 4 H), 2,06 (с, 6 H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 6 H)	ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,268 мин, [M+H] $^+$ =715,2
Пример 172	N,N'-(4-карбамоил-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']диинден-1,15-диил)бис(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид дитрифторацетат	Способ 21	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,62-13,07 (м, 1 H), 8,02 (шир. с, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,38 (шир. с, 1 H), 7,13-7,21 (м, 2 H), 6,96	ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,05 мин, [M+H] $^+$ =708,9

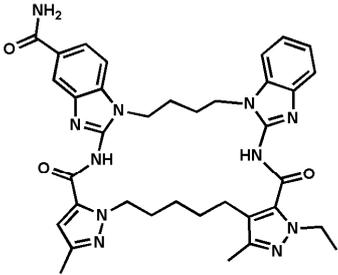
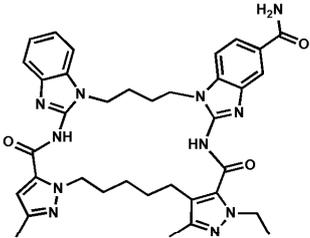
			<p>(дд, $J=6,24$, 3,06 Гц, 1 Н), 6,59 (д, $J=10,51$ Гц, 2 Н), 4,54-4,67 (м, 6 Н), 4,32-4,53 (м, 10 Н), 2,30- 2,36 (м, 1 Н), 2,14-2,25 (м, 1 Н), 2,08- 2,14 (м, 6 Н), 2,05 (шир. с, 3 Н), 1,26- 1,39 (м, 6 Н)</p>	
Пример 173	<p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-гидрокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат</p> 	Способ 9	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,88 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,77 (дд, $J=8,4, 1,2$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,59 (д, $J=3,2$ Гц, 2Н), 4,68-4,59 (м, 4Н), 4,29-4,26 (м, 4Н), 2,22 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 2,05 (с, 4Н), 1,42- 1,38 (м, 6Н)</p>	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,36 2 мин, [M+H] ⁺ =6 95,6
Пример 174	<p>1,1'-(этан-1,2-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p>	Способ 15	<p>^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ppm 12,53 (с, 2Н), 8,01 (с, 2Н), 7,9 (с, 2Н), 7,89 (с, 2Н), 7,59</p>	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,25 мин, [M+H] ⁺ =6

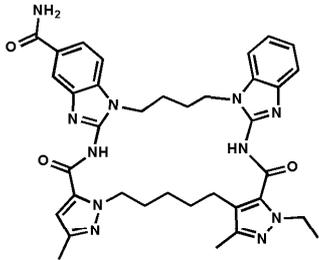
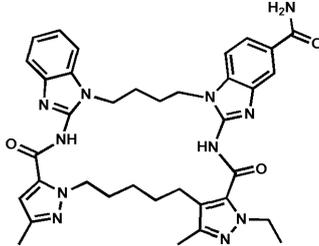
			<p>(с, 2H), 7,35 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,43 (q, J=6,7 Гц, 4H), 1,95 (с, 6H), 1,24 (т, J=8,0 Гц, 6H)</p>	51,2
Пример 175	<p>1-(2-(N-(2-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)-2-гидроксиацетидамо)этил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	Способ 16	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,86 (с, 1H), 12,77 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 3H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,517,54-7,48 (м, 2H), 7,35-7,32 (с, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,59-4,51 (м, 4H), 4,41-4,38 (м, 4H), 3,85-4,82 (м, 2H), 3,70-3,64 (м, 4H), 2,09-2,08 (м, 5H), 1,33-1,30 (м, 5H)</p>	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,23 мин, [M+H] ⁺ =7 51,9
Пример 176	<p>1-(2-(2-амино-N-(2-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)ацетидамо)этил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	Способ 15	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (с, 2H), 8,03-7,99 (м, 6H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=4,0 Гц,</p>	ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,16 мин, [M+H] ⁺ =7 50,7

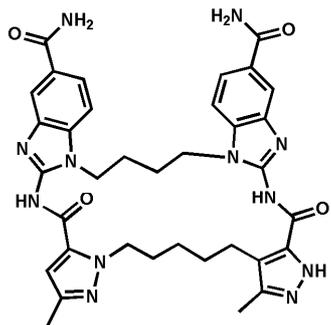
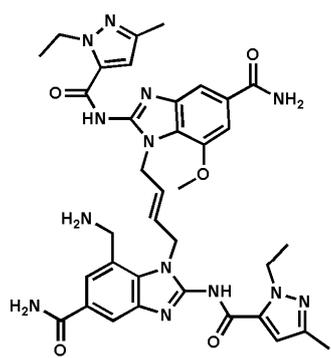
			<p>2H), 6,67 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,60-4,50 (м, 6H), 4,42 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,56 (д, J=4,0 Гц, 2H), 2,06 (д, J=8,0 Гц, 5H), 1,34-1,30 (м, 5H)</p>	
Пример 177	<p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29-додекагидробензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-f]дипиразоло[5,1-j:4',3'-q][1,3,6,8,11]пентаазациклононадецин-3,24-дикарбоксамид</p> 	Способ 19	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,74 (с, 2H), 8,06-7,90 (м, 4H), 7,61 (с, 2H), 7,34 (с, 2H), 6,90 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,69 (с, 4H), 4,56 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,69 (д, J=12,7 Гц, 2H), 2,11 (д, J=22,2 Гц, 6H), 1,87 (с, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,34 (с, 2H), 1,21 (дд, J=15,2, 8,2 Гц, 3H)</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,299 мин, [M+H]⁺=691,2</p>
Пример 178	<p>3,24-дикарбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-додесагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-</p>	Способ 19	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,01-7,95 (м, 2H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,50-7,36 (м,</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,356 мин,</p>

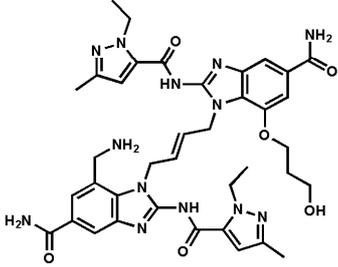
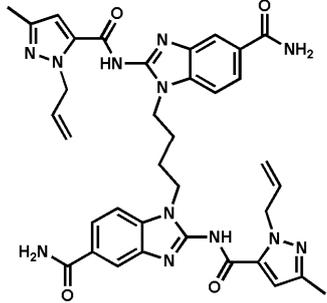
	<p>i) дипиразоло[5,1-м:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-30-карбоксилат</p> 		<p>2H), 6,72-6,59 (м, 1H), 4,76 (т, J= 6 Гц, 1H), 4,65 (т, J= 6Гц, 1H), 4,45-4,42 (м, 4H), 4,32 (с, 1H), 3,78-3,65 (м, 4H), 2,84 (д, J=8 Гц, 2H), 2,71 (д, J= 8Гц, 2H), 2,27 (с, 1H), 2,72-2,20 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,52-1,43 (м, 2H), 1,37-1,32 (м, 3H), 1,23-1,16 (м, 2H), 0,80 (с, 4H), 0,72 (с, 3H)</p>	<p>[M+H]⁺=834,7</p>
<p>Пример 179</p>	<p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразоло[5,1-м:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-3,24-дикарбоксамид трифторацетат</p> 	<p>Способ 19</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,06-8,06 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=12 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,74-4,71 (м, 3H), 4,51 (q, J=6,7 Гц, 2H), 4,35 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,80-3,77 (м, 2H), 3,67 (т, J= 4 Гц, 2H), 2,80 (т, J= 8</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,23 мин, [M+H]⁺=734,0</p>

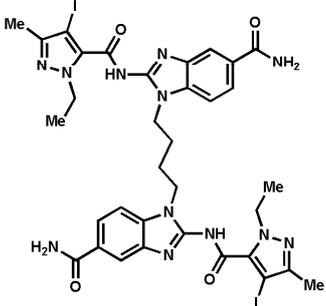
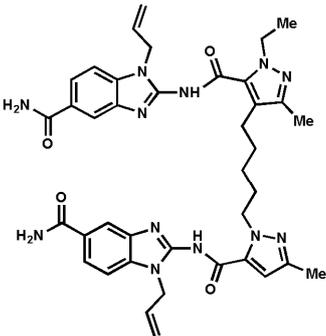
			Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,90-1,83 (м, 2H), 1,46-1,39 (м, 2H), 1,33 (т, J=8,0 Гц, 3H), 1,26-1,18 (с, 2H)	
Пример 180	8-этил-30-глицил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,29,30,31,32-тетрадекагидро-28Н-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразол[5,1-м:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-3,24-дикарбоксамид трифторацетат	Способ 19	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ ppm 8,01-7,98 (м, 2H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,65-7,50 (м, 2H), 6,67-6,53 (м, 1H), 4,76 (т, J= 6 Гц, 3H), 4,65-4,60 (м, 1H), 4,54-4,50 (м, 2H), 4,44-4,41 (м, 1H), 3,91-3,88 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,45-3,45 (м, 3H), 3,40-3,37 (м, 3H), 2,19 (т, J=14 Гц, 3H), 2,05 (с, 1H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,36 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 1,29 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 1,19 - 1,12 (м, 2H)	ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,21 мин, [M+H] ⁺ =791,6
				
Пример 181	Структура не определена. Одна из двух возможных структур: 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-	Способ 19	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 8,03 (с, 3H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H),	ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,48

	<p>6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31- тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразол[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17] пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид</p>  <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо- 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31- тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразол[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17] пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид</p> 		<p>7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,55 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,75 (т, 2H), 4,47 (кв, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 4H), 2,82 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,68-2,66 (м, 1H), 2,34-2,33 (м, 1H), 2,16 (с, 2H), 2,09 (с, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,81 (с, 2H), 1,51-1,47 (м, 4H), 1,29 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,23 (с, 2H)</p>	<p>9 мин, [M+H]⁺=676,9</p>
Пример 182	<p>Структура не определена. Одна из двух возможных структур: 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо- 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21,</p>	Способ 19	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,03-7,99 (м, 2H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,62-7,54</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,48 9 мин,</p>

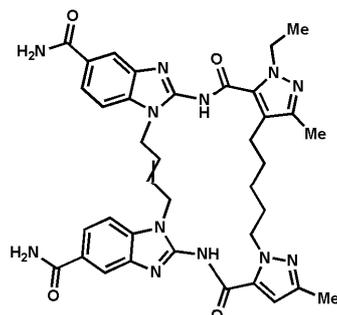
	<p>28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид</p>  <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид</p> 		<p>(м, 3H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,57-6,55 (м, 1H), 4,77-4,72 (м, 2H), 4,50-4,45 (м, 2H), 4,27-4,22 (м, 3H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,69-2,67 (м, 1H), 2,34-2,32 (м, 1H), 2,17-2,13 (м, 3H), 2,10-2,07 (м, 3H), 1,93-1,89 (м, 3H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,51-1,46 (м, 2H), 1,40-1,35 (м, 2H), 1,29 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,24-1,22 (м, 1H)</p>	<p>[M+H]⁺=677,0</p>
Пример 183	<p>10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]</p>	Способ 19	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (с, 1H), 12,76 (с, 1H), 8,03 (с, 4H), 7,83 (м, 2H), 7,69-7,62 (м, 2H),</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,283 мин, [M+H]⁺=691,2</p>

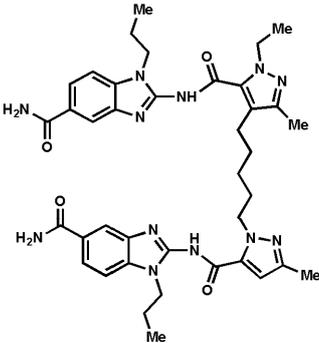
	<p>пентаазазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид</p> 		<p>7,37 (шир. с, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,75 (шир. с, 2H), 4,26 (шир. с, 4H), 2,87 (шир. с, 2H), 2,16- 1,24 (м, 17H)</p>	
<p>Пример 184</p>	<p>(E)-7-(аминометил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	Способ 9	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,15 (с, 1H), 7,95 (т, J=14,8 Гц, 3H), 7,68 (д, J=25,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=18,1 Гц, 3H), 6,52 (д, J=18,5 Гц, 2H), 5,76 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,54 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,51 (д, J=6,7 Гц, 4H), 3,95 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,10 (д, J=1,8 Гц, 6H), 1,26 (тд, J=7,1, 4,5 Гц, 6H)</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,205 мин, [M+H]⁺=735,8</p>
<p>Пример 185</p>	<p>(E)-7-(аминометил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-</p>	Способ 9	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,15 (с, 1H), 7,95 (т, J=17,8 Гц, 3H), 7,70 (с,</p>	<p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,186</p>

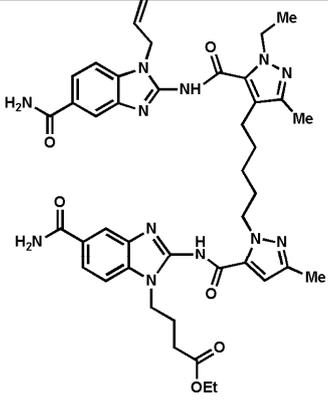
	<p>2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 		<p>1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,34 (м, 3Н), 6,52 (д, J=9,9 Гц, 2Н), 5,78 (д, J=15,9 Гц, 1Н), 5,56 (д, J=15,8 Гц, 1Н), 5,09 (с, 2Н), 4,90 (с, 2Н), 4,52 (д, J=6,6 Гц, 4Н), 4,04 (с, 2Н), 3,91 (с, 2Н), 3,41 (с, 2Н), 2,10 (с, 6Н), 1,62 (м, 2Н), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 6Н)</p>	<p>мин, [M+H]⁺=779,8</p>
<p>Пример 186</p>	<p>1,1'-(бутан-1,4-диил) бис(2-(1-аллил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p> 	<p>Способ 11</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (с, 2Н), 7,97 (с, 4Н), 7,76 (д, J=8,34 Гц, 2Н), 7,53 (д, J=8,34 Гц, 2Н), 7,33 (шир. с, 2Н), 6,64 (с, 2Н), 5,93-6,05 (м, 2Н), 5,21 (д, J=4,80 Гц, 4Н), 5,02 (дд, J=10,36, 1,01 Гц, 2Н), 4,89 (дд, J=17,18, 1,01 Гц, 2Н), 4,27 (шир. с, 4Н), 2,10 (с, 6Н), 1,86 (шир. с, 4Н)</p>	<p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,83 мин, [M+H]⁺=703,6</p>

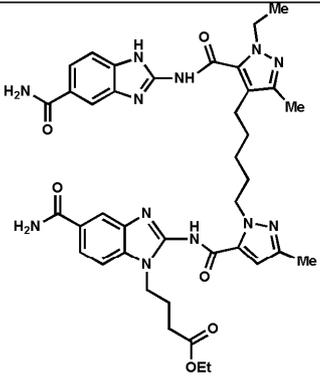
<p>Пример 187</p>	<p>1,1'- (бутан-1,4-диил) бис (2- (1-этил-4-иод-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид)</p> 	<p>Способ 11</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,92 (с, 2Н), 8,00 (д, J=1,01 Гц, 2Н), 7,98 (шир. с, 2Н), 7,78 (дд, J=8,46, 1,39 Гц, 2Н), 7,57 (д, J=8,34 Гц, 2Н), 7,35 (шир. с, 2 Н), 4,52 (кв, J=7,07 Гц, 4 Н), 4,35 (шир. с, 4Н), 2,14 (с, 6Н), 1,91 (шир. с, 4Н), 1,28 (т, J=7,07 Гц, 6Н)</p>	<p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=1,01 мин, [M+H]⁺=931,5</p>
<p>Пример 188</p>	<p>1-аллил-2- (1- (5- (5- (1-аллил-5-карбамоил-1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил) пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид</p> 	<p>Способ 7</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,88 (с, 1Н), 12,81 (с, 1 Н), 7,99-8,02 (м, 2Н), 7,97 (шир. с, 2 Н), 7,77 (ддд, J=8,34, 3,66, 1,39 Гц, 2 Н), 7,41 (дд, J=16,93, 8,34 Гц, 2 Н), 7,34 (шир. с, 2 Н), 6,65 (с, 1Н), 5,87-6,02 (м, 2 Н), 4,99-5,22 (м, 4Н), 4,82 (дд, J=11,62, 4,80</p>	<p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,93 мин, [M+H]⁺=745,7</p>

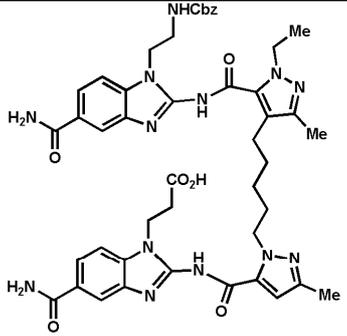
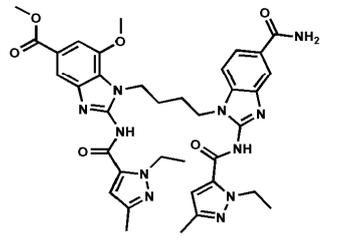
			Гц, 4H), 4,50-4,61 (м, 4H), 2,73 (т, J=7,45 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,71-1,85 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,27-1,34 (м, 5H)	
Пример 189	8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид 7:1 смесь транс-цис	Способ 7	Данные приведены для транс-изомера ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,87 (с, 1H), 12,84 (с, 1H), 7,98 (шир. с, 4H), 7,77 (дд, J=7,71, 3,16 Гц, 2H), 7,33-7,48 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,89-5,98 (м, 1H), 5,66-5,75 (м, 1H), 4,90 (д, J=7,83 Гц, 4H), 4,73 (т, J=6,95 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=6,99 Гц, 2H), 2,72-2,80 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,44 (шир. с, 2H), 1,30 (т, J=7,07 Гц, 5H)	Данные приведены для транс-изомера ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,82 мин, [M+H] ⁺ =717,6



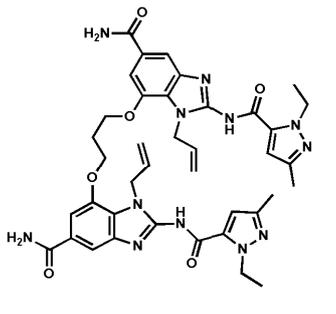
<p>Пример 190</p>	<p>2-(1-(5-(5-(5-карбамоил-1-пропил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-пропил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> 	<p>Способ 22</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,84 (с, 1Н), 12,78 (с, 1Н), 8,00 (д, $J=2,27$ Гц, 2Н), 7,97 (шир. с, 2Н), 7,78 (д, $J=7,07$ Гц, 2Н), 7,49-7,58 (м, 2Н), 7,33 (шир. с, 2Н), 6,63 (с, 1Н), 4,51-4,65 (м, 4Н), 4,07-4,20 (м, 4Н), 2,76 (т, $J=7,07$ Гц, 2Н), 2,15 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н), 1,69-1,83 (м, 6Н), 1,48-1,59 (м, 2Н), 1,28-1,36 (м, 5Н), 0,83-0,91 (м, 6Н)</p>	<p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,97 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=749,7$</p>
<p>Пример 191</p>	<p>этил 4-(2-(1-(5-(5-(1-аллил-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутаноат</p>	<p>Способ 23</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3-метанол-d_4, 1:1) δ ppm 7,89 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,82 (д, $J=8,28$ Гц, 1Н), 7,78 (д, $J=8,28$ Гц, 1Н), 7,37 (д, $J=8,53$ Гц, 1Н), 7,24 (д, $J=8,53$ Гц,</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,01 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=819,7$</p>

			<p>1H), 6,68 (с, 1H), 5,83-5,95 (м, 1 H), 5,20 (д, J=10,29 Гц, 1H), 5,07 (д, J=17,32 Гц, 1H), 4,77 (д, J=4,27 Гц, 2H), 4,59-4,65 (м, 2H), 4,54 (кв, J=6,94 Гц, 2 H), 4,23 (т, J=6,65 Гц, 2H), 4,03 (кв, J=7,19 Гц, 2 H), 2,79 (т, J=7,40 Гц, 2H), 2,38 (т, J=6,90 Гц, 2 H), 2,23 (с, 3 H), 2,15 (с, 3 H), 2,08-2,14 (м, 2H), 1,80-1,92 (м, 2H), 1,51-1,63 (м, 2 H), 1,36 (т, J=7,03 Гц, 5 H), 1,15 (т, J=7,03 Гц, 3H)</p>	
Пример 192	<p>этил 4-(5-карбамоил-2-(1-(5-(5-(5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пирозол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пирозол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутаноат</p>	Способ 23	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,11 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,99 (дд, J=8,44, 1,34 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,31, 1,47 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,56 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,56 Гц,</p>	<p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,88 мин, [M+H]⁺=779,6</p>

			<p>1H), 5,78 (с, 1H), 4,04 (шир. с, 5H), 3,75 (т, J=6,85 Гц, 2H), 3,54 (кв, J=6,85 Гц, 2H), 3,37 (т, J=6,72 Гц, 2H), 3,14 (кв, J=7,09 Гц, 2H), 1,84 (т, J=7,09 Гц, 2 H), 1,50-1,57 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,19- 1,28 (м, 2 H), 0,92-1,02 (м, 2 H), 0,64- 0,73 (м, 2H), 0,52 (т, J=7,09 Гц, 3H), 0,40-0,49 (м, 2 H), 0,28 (т, J=7,21 Гц, 3H)</p>	
Пример 193	3-(2-(1-(5-(5-((1-(2- ((бензилокси)карбонил)амин о)этил)-5-карбамоил-1H- бензо[d]имидазол-2- ил)карбамоил)-1-этил-3- метил-1H-пиразол-4- ил)пентил)-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-5- карбамоил-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)пропановая кислота	Способ 23	¹ H ЯМР (400 МГц, (метанол- d ₄) δ 7,91 (с, 1H), 7,77-7,82 (м, 2H), 7,70 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1 H), 7,44 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,12-7,30 (м, 5H), 6,69 (с, 1 H), 4,93 (с, 2 H),	ЖХ-МС метод Е: время удержива ния=0,81 мин, [M+H] ⁺ =9 14,5

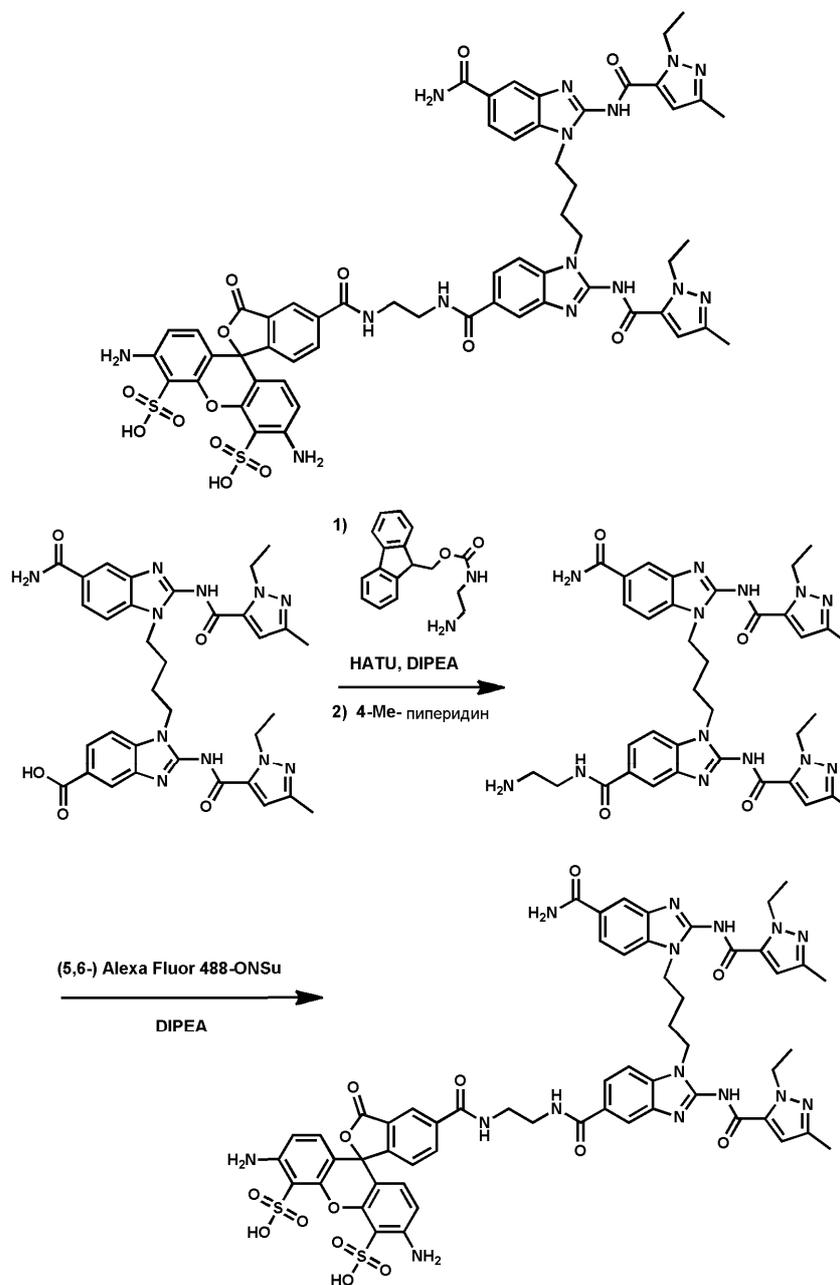
			<p>4,49-4,65 (м, 4H), 4,41 (т, J=6,85 Гц, 2H), 4,30 (т, J=5,75 Гц, 2H), 3,55 (т, J=5,75 Гц, 2H), 2,88 (т, J=6,72 Гц, 2H), 2,75-2,82 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,81-1,91 (м, 2H), 1,53-1,63 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,09 Гц, 5H)</p>	
Пример 194	<p>метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат</p> 	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,66-13,03 (м, 2H) 7,97 (с, 2H) 7,78 (с, 2H) 7,50-7,57 (м, 1H) 7,37 (д, J=1,01 Гц, 2H) 6,59 (с, 2H) 4,57 (шир. с, 4H) 4,34-4,44 (м, 2H) 4,20-4,31 (м, 2H) 3,88 (д, J=3,79 Гц, 6H) 2,11 (с, 6H) 1,86 (шир. с, 4H) 1,27-1,37 (м, 6H)</p>	<p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,93 мин, [M+H]⁺=724,6</p>
Пример 195	<p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-</p>	Способ 11	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 1,25 (т, J=6,95 Гц, 6H) 1,76 (шир. с,</p>	<p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,88</p>

	ил) бутил) -1Н- бензо [d] имидазол-5- карбоксамид		4Н) 2,10 (с, 6Н) 4,11 (шир. с, 4Н) 4,50- 4,68 (м, 4Н) 6,35 (с, 2Н) 6,84-7,03 (м, 4Н) 7,12 (д, J=7,07 Гц, 2 Н) 7,36-7,52 (м, 2Н) 7,68 (шир. с, 1Н) 8,00 (с, 1Н)	мин, [M+H] ⁺ =6 36,5
Пример 196	трет-бутил бис (2-(5- карбамоил-2-(1-этил-3- метил-1Н-пиразол-5- карбоксамидо)-1Н- бензо [d] имидазол-1- ил) этил) карбамат	Способ 15	¹ Н ЯМР (400 МГц, (метанол- d ₄) δ 0,96- 1,17 (м, 9Н) 1,25-1,49 (м, 6Н) 2,08-2,37 (м, 6 Н) 3,58 (шир. с, 4Н) 4,05-4,39 (м, 4Н) 4,62 (шир. с, 4Н) 6,38- 6,63 (м, 2Н) 7,06-7,30 (м, 2Н) 7,63 (шир. с, 2Н) 7,96 (шир. с, 2Н)	ЖХ-МС метод С: время удержива ния=0,83 мин, [M+H] ⁺ =7 94,7
Пример 197	7,7'- (пропан-1,3- диилбис (окси)) бис (1-аллил- 2-(1-этил-3-метил-1Н- пиразол-5-карбоксамидо)-1Н- бензо [d] имидазол-5- карбоксамид) дитрифторацетат	Способ 21	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 1,34 (т, J=7,07 Гц, 6Н) 2,18 (с, 6Н) 2,33-2,46 (м, 2Н) 4,41 (т, J=5,81 Гц, 4 Н) 4,60 (кв, J=7,07 Гц, 4Н) 4,85-5,11 (м, 8Н) 5,97-6,11 (м, 2Н) 6,64	ЖХ-МС метод С: время удержива ния=0,94 мин, [M+H] ⁺ =7 77,7

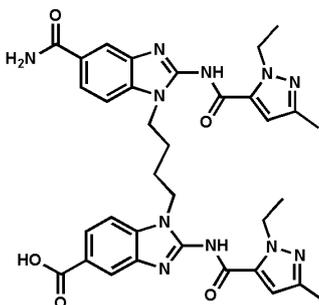
			(с, 2H) 7,39 (шир. с, 2H) 7,45 (с, 2H) 7,69 (с, 2H) 8,02 (шир. с, 2H)	
--	---	--	--	--

Лиганд для анализа AlexaFluor-488 FRET.

3',6'-Диамино-5-((2-(1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этил)карбамоил)-3-оксо-3H-спиро[изобензофуран-1,9'-ксантен]-4',5'-дисульфоная кислота



1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота дигидрохлорид

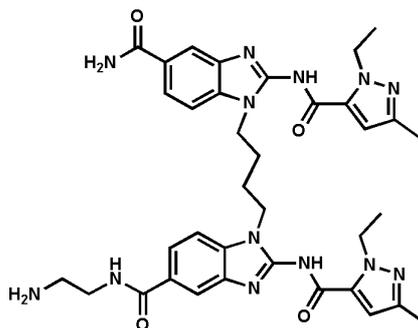


К метил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилату бис-трифторацетату (400 мг, 0,434 ммоль, пример 23) в ТГФ (3,47 мл), MeOH (3,47 мл) и воде (1,74 мл) при комнатной температуре добавляли 8 М раствор гидроксида калия (1,09 мл, 8,68 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали и добавляли воду. Смесь подкисляли 7 Н водным раствором HCl до pH 4-5 и полученное серое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, 0,423 ммоль, выход 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,82-12,95 (м, 3H), 8,08 (с, 1H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,83 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,33 Гц, 2H), 7,36 (шир. с, 1H), 6,60 (д, J=4,80 Гц, 2 H), 4,58 (д, J=6,57 Гц, 4H), 4,29 (шир. с, 4H), 2,10 (с, 6H), 1,88 (шир.с, 4H), 1,31 (т, J=6,95 Гц, 6H).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,83 мин, [M+H]⁺=680,5.

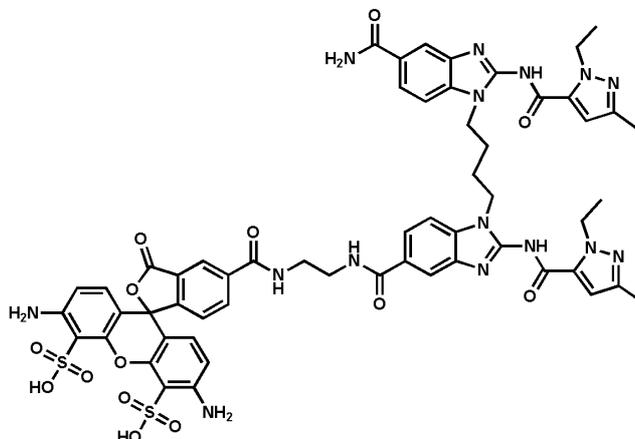
Стадия 1: N-(2-аминоэтил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат



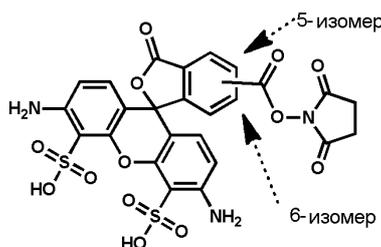
1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (10 мг, 0,015 ммоль) растворяли (с обработкой ультразвуком) в ДМСО (300 мкл) при 37°C. К этому добавляли раствор (9Н-флуорен-9-ил)метил(2-аминоэтил)карбамата гидрохлорида (6,9 мг, 0,022 ммоль) и NATU (7,6 мг, 0,020 ммоль) в ДМСО (100 мкл), и затем DIEA (10 мкл, 0,057 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли ДМФА (600 мкл), добавляли 4-метилпиперидин (400 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и полученный остаток разводили смесью 1:1 ДМСО:MeOH (<1 мл) и очищали обращенно-фазовой хроматографией (препаративная колонка Jupiter C18, 10 мл/мин), элюируя смесью 30-100% (9:1 ACN:вода) в воде (с добавлением 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (8,45 мг, 10,1 мкмоль, выход 69%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод G): время удерживания=0,62 мин, [M+H]⁺=722,4.

Стадия 2: 3',6'-диамино-5-((2-(1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этил)карбамоил)-3-оксо-3Н-спиро[изобензофуран-1,9'-ксантен]-4',5'-дисульфоновая кислота



N-(2-Аминоэтил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат (8,45 мг, 10,1 мкмоль) растворяли в ДМФА (200 мкл) и добавляли к твердому (5,6-)Alexa Fluor 488-ONSu (5,00 мг, 7,92 мкмоль). Коммерческий реагент Alexa Fluor 488-ONSu представлял собой смесь 5- и 6-позиционных изомеров.



Когда раствор приготовили, добавляли DIPEA (2 мкл, 0,01 ммоль) и смесь перемешивали (на вортексе) в течение ночи в темноте. Результаты ЖХ-МС показали появление пиков продуктов раннего и позднего элюирования с предполагаемой молекулярной массой ($[M+H]^+$ 1238,6). Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в смеси 1:1 ДМСО:MeOH (<1 мл) и очищали обращенно-фазовой хроматографией (препаративная колонка Jupiter C18, 10 мл/мин), элюируя смесью 15-100% (9:1 АСН:вода) в воде (с добавлением 0,1% ТФК). Ранее элюируемый позиционный изомер был получен с высокой степенью чистоты. Напротив, фракции позднее элюируемого изомера также содержали непрореагировавшее исходное вещество. Эти фракции, содержащие нечистый позднее элюируемый изомер, объединяли и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси 1:1 ДМСО:MeOH (<1 мл) и очищали обращенно-фазовой хроматографией (препаративная колонка Waters SymmetryPrep, 10 мл/мин), элюируя смесью 15-100% (9:1 АСН:вода) в воде (с добавлением 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (позднее элюируемый изомер, 1,94 мг, 1,49 мкмоль, выход 19%).

ЖХ-МС (ЖХ-МС метод Н): время удерживания=0,69 мин, $[M+H]^+=1238,6$. Следует отметить, что предполагаемая структура указанного в заголовке соединения (5-изомера) не основана на строгом структурном определении, а основана на ранее полученных данных о том, что 5-позиционный изомер обычно является более поздним элюируемым изомером в обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Биологические тесты и данные.

Как указывалось выше, соединения по настоящему изобретению являются модуляторами STING и пригодны для лечения заболеваний, опосредованных STING. Биологическую активность соединений по настоящему изобретению можно определить с использованием любого подходящего анализа определения активности соединения в качестве модулятора STING, а также моделей и тканей *in vivo*.

Значение IC_{50} для каждого соединения было получено по меньшей мере в одном эксперименте или в среднем по нескольким экспериментам. Понятно, что данные, описанные здесь, могут иметь разумные вариации в зависимости от конкретных условий и процедур, используемых лицом, проводившим эксперименты.

Анализ связывания.

(1) SPA.

Был разработан анализ связывания радиолиганда для измерения количественных взаимодействий соединения по изобретению и карбоксиконцевого домена (CTD) STING путем конкуренции с 3Н-сGAMP

(меченный тритием циклический гуанин-(2',5')-монофосфат-аденин-(3',5')-монофосфат). См. также Li et al. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014)). Последовательность, кодирующая остатки, простирающиеся от 149 до 379, человеческого белка STING (ген ID 340061), экспрессировали в бактериях с карбоксиконцевым пептидом Flag®, слитым с AviTag™ для биотинилирования и гексагистидиновой меткой для обеспечения аффинной очистки. Очищенный белок STING-Flag-AviTag-6Xhis биотинилировали до полного завершения с использованием фермента BirA (Beckett D. et al., Protein Science, 1999, 8: 921-929). Относительную активность соединения по изобретению определяли путем конкуренции в равновесных реакциях связывания, содержащих 50 нМ биотинилированного-STING, 50 нМ 3Н-сGAMP и 1,25 мг/мл, с использованием сцинтилляционного анализа сближения с помощью покрытых стрептавидином шариков (Perkin Elmer) в забуференном фосфатом физиологическом буфере. Реакции связывания инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин и анализировали на люминесцентном ридере для планшетов. Кривые концентрация-ответ нормализовали к контролю, который отражает полное ингибирование связывания 3Н-сGAMP 10 мМ немеченым сGAMP, и без какого-либо контрольного соединения. Кажущаяся pIC_{50} определяли с использованием обычной модели связывания двух состояний. В этих условиях кажущаяся константа ингибирования для положительного контрольного соединения сGAMP составляет 40-50 нМ, что примерно в десять раз выше его фактической аффинности, оставляющей 4-5 нМ (Zhang X. et al., Molecular Cell, 2013, 51: 1-10).

(2) Анализ FRET.

Активность связывания молекул с С-концевым доменом (CTD) человеческого STING определяли с использованием анализа конкурентного связывания. В этом анализе использовали рекомбинантный белок STING (149-379) с С-концевой биотинилированной Avi-меткой. При связывании со STING зонд активного сайта Alexa488 (см. стр. 226-229 относительно синтеза лиганда для анализа FRET) принимает излучение 490 нм от Tb-стрептавидин-Avi-STING, и увеличение флуоресценции измеряется при 520 нм. Молекулы, которые конкурируют за сайт связывания зонда, приведут к понижению сигнала при 520 нм. Анализ проводили в черных 384-луночных планшетах Greiner (номер по каталогу 784076), содержащих 100 нкл соединений в чистом ДМСО. 500 пМ раствор STING, 500 пМ стрептавидин-Lumi14-Tb и 100 нМ раствор Alexa488-зонда в забуференном фосфатом физиологическом растворе, содержащем 0,02% (мас./об.) Pluronic F127 и 0,02% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина, вносили в планшет с использованием дозатора для жидкостей Combi (ThermoFisher). Планшеты центрифугировали в течение 1 мин при 500 об/мин, инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре, и затем измеряли флуоресцентное излучение при 520 нм после возбуждения лазерного излучения при 337 нм на ридере для планшетов Envision (Perkin-Elmer). Значения pIC_{50} определяли с использованием стандартной четырехпараметрической кривой, соответствующей ABASE XE.

Используя вышеописанный SPA-анализ, было установлено, что соединения из примеров 1-9, 11, 13, 15, 16, 23, 25-30, 33-35, 47, 49, 50, 54, 55, 57-61, 63-66, 68-74, 76-79, 81-83, 85-88, 90, 92, 102, 104, 105, 107-110, 112-114, 117, 118, 120, 122-144, 146-149, 151-160, 163-167, 169, 170, 172-183 и 186-197 имели значения pIC_{50} в диапазоне от 3,6 до 7,7. Например, соединения из примера 1 и примера 5, выше, ингибировали связывание 3Н-сGAMP со STING согласно данным вышеописанного метода со средним значением pIC_{50} 7,5 (# 1, n=4, # 5, n=2).

Используя вышеописанный анализ FRET, примеры 1-106, 110, 112-125, 129, 131, 133, 134, 138, 142-144, 146-153, 155-186, 188-193 и 196 показали значения pIC_{50} в диапазоне от 4,1 до предела верхнего предела анализа на 9,9. Например, значения pIC_{50} в анализе FRET для следующих примеров составляют:

Пример No	Анализ FRET (pIC_{50})
10	9,5
11	9,8
13	9,7
14	9,6
16	9,3
18	9,6
19	9,1
21	9,4
27	9,9
31	9,5

Клеточные функциональные тесты.

Функцию соединений формулы (I) можно оценить в клеточных тестах, в которых детектируют специфическую активацию STING и/или ингибирование секреции белка IFN β .

(1) Функциональный анализ I (антагонистический анализ на РВМС): ингибирование STING соединениями формулы (I-N), (I-P) или (I) можно определить измерением потери интерферона β , секретируемого из РВМС, стимулированных вирусом Вастам, двухцепочечную ДНК-содержащим вирусом, после обработки различными концентрациями соединения по изобретению.

Замороженные клетки РВМС оттаивали и разводили в среде (RPMI-1640 с 1,5 г/л NaHCO₃, 4,5 г/л

глюкозы, 10 мМ Нерес и 1 мМ пирувата Na, 10% FBS) до конечного титра 5×10^5 клеток/мл с последующим заражением вирусом Васмат при конечном значении MOI 43. Суспензию РВМС-вирус Васмат разливали в 384-луночный планшет для культивирования тканей (Greiner 781073) из расчета 25000 клеток на лунку, содержащую 250 нл соединения, растворенного в ДМСО. Уровень белка IFN β , секретированного в культуральную среду, измеряли через 24 ч инкубации при 37°C с использованием набора для электрохемилюминесцентного измерения IFN β человека (Meso Scale Diagnostics) согласно инструкциям изготовителя. Процентное ингибирование определяли относительно контролей, которые не обрабатывали соединением, или в которых отсутствовал вирус Васмат, и строили график зависимости концентрации соединения для определения pIC $_{50}$, используя стандартную модель ингибирования рецептор-лиганд с двумя состояниями.

(2) Функциональный анализ II (агонистический анализ на РВМС): активацию STING соединениями формулы I определяли измерением уровней IFN β , секретированного из мононуклеарных клеток периферической крови человека (РВМС), обработанных различными концентрациями соединений формулы I. Замороженные РВМС оттаивали в среде (RPMI-1640 с 1,5 г/л NaHCO $_3$, 4,5 г/л глюкозы, 10 мМ Нерес и 1 мМ пирувата Na, 10% FBS, 10 нг/мл липополисахарида) до конечного титра 5×10^5 клеток/мл и разливали в 384-луночный планшет для культивирования тканей (Greiner 781073) из расчета 15000 клеток на лунку, содержащую 250 нкл соединения, растворенного в ДМСО. Уровень белка IFN β , секретированного в культуральную среду, измеряли через 24 ч инкубации при 37°C с использованием набора для электрохемилюминесцентного измерения IFN β человека (Meso Scale Diagnostics) согласно инструкциям изготовителя. Процентную активацию определяли относительно обработки контролем ДМСО и строили график в зависимости от концентрации соединения для определения pEC $_{50}$ с использованием стандартной модели активации рецептора.

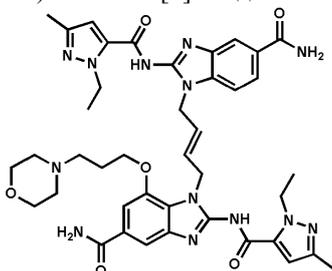
(3) Функциональный анализ III (агонистический анализ на клетках НЕК WT): активацию STING в клетках можно определить, используя люциферазный репортерный анализ в клетках почек эмбрионов человека (НЕК293Т), котрансфицированных плазмидами, экспрессирующими STING, и фермент люциферазу светлячков, регулируемую интерферон-стимулированным промоторным элементом ответа (pISRE-Luc) (Agilent Technologies). Полноразмерный человеческий STING (Gene ID 340061) и полноразмерную синтетазу циклического GMP-AMP (сGAS) (референсная последовательность NM 138441.2) клонировали в экспрессионные векторы клеток млекопитающих, содержащие промотор цитомегаловируса. Трансфекции проводили с использованием клеточной суспензии с Fugene ® 6 согласно инструкциям изготовителя (3:1 Fugene ® :ДНК). Пятьдесят микролитров суспензии для трансфекции распределяли в лунки 384-луночного планшета, содержащего 250 нл соединения по изобретению. Конечная композиция в лунке содержала 20000 клеток/лунку, 1 нг STING, 20 нг pISRE-Luc и пустой вектор pcDNA3.1 (Invitrogen), с доведением общей концентрации ДНК до 125 нг. Контрольные лунки, которые, как и ожидали, давшие максимальную активацию STING, подвергали котрансфекции экспрессионной плазмидой сGAS. Планшеты герметично закрывали и инкубировали в течение 24 ч при 37°C. Экспрессию люциферазы светлячков измеряли с использованием системы анализа люциферазы Steady-Glo ® (Promega) и анализировали с использованием обычного люминесцентного лабораторного ридера для планшетов. Данные нормализовали к люминесцентному ответу в присутствии сGAS, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли с использованием стандартной модели активации рецептора для получения pEC $_{50}$.

Используя вышеописанный функциональный анализ III (агонистический анализ на клетках НЕК WT), соединения из примеров 1-23, 25-42, 44, 47-55, 57-61, 63-94 и 97-197 показали значения pEC $_{50}$ в диапазоне от 4,4 до верхнего предела анализа 9,1. Примеры 1, 3, 8, 100, 116 и 194 демонстрировали pEC $_{50}$ ниже 4,3. Например, pEC $_{50}$ для следующих примеров составляют:

Пример No	Агонистический анализ на НЕК WT (pEC $_{50}$)
10	7,5
11	7,8
13	7,4
14	7,5
16	7,6
18	7,5
19	7,5
21	7,3
27	7,6
31	7,8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, которое представляет фармацевтически приемлемую соль (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

3. Соединение по п.1, которое представляет (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

4. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, опосредованного STING, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-3 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

5. Способ лечения заболевания, опосредованного STING, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3 человеку, нуждающемуся в этом.

6. Способ по п.5, где заболевание представляет рак.

7. Способ по п.5, где заболевание представляет ВИЧ-инфекцию.

8. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3 в лечении заболевания, опосредованного STING.

9. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного STING.

10. Применение по любому из пп.8 или 9, где заболевание представляет ВИЧ-инфекцию.

11. Применение по любому из пп.8 или 9, где заболевание представляет рак.

