



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.26

(21) Номер заявки
202091118

(22) Дата подачи заявки
2018.11.02

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 1718285.8

(32) 2017.11.03

(33) GB

(43) 2020.08.06

(86) PCT/GB2018/053183

(87) WO 2019/086890 2019.05.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДИСКУВА ЛТД. (GB)

(72) Изобретатель:
Мео Пол, Кхан Наваз, Шаррье Седрик
(GB)

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

(56) EP-A1-1721905
WO-A2-2013009140
WO-A2-2004005264

KUO CHU HWANG ET AL.: "Synthesis of p38 MAP kinase inhibitor analogues compounds and quinoxalinone derivatives", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMA AND BIO SCIENCES, vol. 5, no. 4, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 212-224, XP055530805, compound 14

DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 December 2011 (2011-12-06), XP002787232, accession no. 1349863-71-3, Database accession no. 1349863-71-3, The compound with Registry number 1349863-71-3

DHARAVATH SRINIVAS ET AL.: "Synthesis of nitrogen-rich imidazole, 1,2,4-triazole and tetrazole-based compounds", RSC ADVANCES, vol. 4, no. 14, 1 January 2014 (2014-01-01), page 7041, XP055531123, ISSN: 2046-2069, DOI: 10.1039/c3ra47227b, compound 5

KIM DAE-KEE ET AL.: "Synthesis and Biological Evaluation of 4(5)-(6-Alkylpyridin-2-yl)imidazoles as Transforming Growth Factor- β . Type 1 Receptor Kinase Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 50, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 3143-3147, XP002532949, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM070129K [retrieved on 2007-06-07], Scheme 2; compounds 15, 16

NEELEVANI THANGAVEL ET AL.: "A novel microwave assisted solvent-free general route to 2-aminoimidazoles", ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 17, no. 4, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 2769-2772, XP055531144, Scheme-1; compounds 5a-5d

KREUTZBERGER A: "CONDENSATIONS WITH 1,2-HYDRAZINEDICARBOXAMIDINE II 2,2-AZOIMIDAZOLES", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 27, 1 March 1962 (1962-03-01), pages 886-891, XP001010093, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J001050A048, The four VI compounds on the second column of Table II; generic formula VI in the scheme on page 868

BAYARD T. STOREY ET AL.: "The pK a Values of Some 2-Aminomidazolium Ions", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 29, no. 10, 1 October 1964 (1964-10-01), pages 3118-3120, XP055531151, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo01033a537, 4,5-Diphenyl-2-aminoimidazole (bottom of right column on page 3119) and the three compounds which follow it

HIDEAKI AMADA ET AL.: "Design, synthesis, and evaluation of novel 4-thiazolyimidazoles as inhibitors of transforming growth factor- type I receptor kinase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 5, 10 January 2012 (2012-01-10), pages 2024-2029, XP028459450, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.01.066 [retrieved on 2012-01-28], figure 1; compound Abbott, compounds 15, 16, 17b, table 2

BONAFoux D. ET AL.: "2-Aminoimidazoles inhibitors of TGF- β receptor 1", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 3, 1 February 2009 (2009-02-01), pages 912-916, XP025925851, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.11.119 [retrieved on 2008-12-11], compounds 2, 3, 6-9, tables 1, 2, 4

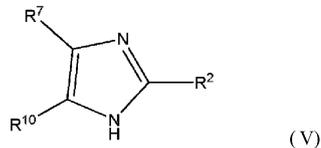
VIKAS CHAUDHARY ET AL.: "Novel Combretastatin-2-aminoimidazole Analogues as Potent Tubulin Assembly Inhibitors: Exploration of Unique Pharmacophoric Impact of Bridging Skeleton and Aryl Moiety", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 7, 14 April 2016 (2016-04-14), pages 3439-3451, XP055531084, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00101, figure 4; compounds 1-15, Biological studies

HANS P.L. STEENACKERS ET AL.: "Structure-Activity Relationship of 4(5)-Aryl-2-amino-1H-imidazoles, N 1-Substituted 2-Aminoimidazoles and Imidazo[1,2-a]pyrimidinium Salts as Inhibitors of Biofilm Formation by Salmonella Typhimurium and Pseudomonas aeruginosa", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 2, 27 January 2011 (2011-01-27), pages 472-484, XP055335583, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm1011148, table 3; compounds 11-17, Introduction Experimental section

Reda F.M Elshaarawy ET AL.: "Toward new classes of potent antibiotics: Synthesis and antimicrobial activity of novel metallosalicyl-imidazolium salts", European Journal of Medicinal Chemistry, 21 March 2014 (2014-03-21), pages 31-42, XP055531725, France DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.09.029, Retrieved from

the Internet: URL:<https://www.derpharmachemica.com/pharma-chemica/synthesis-spectral-characterization-and-antimicrobial-studies-of-novelimidazole-derivatives.pdf>, compounds 1c, 2c, tables 2, 3
WO-A1-2015173788

- (57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (V), к композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения бактериальных заболеваний и инфекций, вызванных Enterobacteriaceae, с применением соединений. Соединения пригодны для лечения инфекции и заболевания, вызванных Enterobacteriaceae.



041456 B1

041456 B1

Область техники

Изобретение относится к новому ряду антибактериальных соединений, как определено здесь, к композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения бактериальных заболеваний и инфекций Enterobacteriaceae с применением соединений. Соединения находят применение в лечении инфекций и заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями вида Enterobacteriaceae, которые развили резистентность к существующим антибиотикам.

Уровень техники

Существует острая необходимость в новых антибактериальных соединениях для противодействия появлению новых бактериальных патогенов с резистентностью к существующим антибактериальным соединениям. Возрастающая резистентность бактерий к существующим антибиотикам угрожает значительно увеличить бремя, которое обычные инфекции возлагают на общество, а множественная лекарственная резистентность становится распространенной среди ряда бактериальных патогенов. Например, устойчивые к антибиотикам штаммы возбудителей ESKAPE (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa и виды Enterobacter), такие как резистентные к карбапенему Enterobacteriaceae (CRE), Acinetobacter с множественной лекарственной резистентностью (МЛР), Pseudomonas aeruginosa с МЛР, резистентные к метициллину Staphylococcus aureus (MRSA) и резистентные к ванкомицину Enterococcus (VRE), были включены в список резистентных к антибиотикам микроорганизмов, идентифицированных как представляющие актуальную и серьезную угрозу здоровью человека. Другие известные резистентные к антибиотикам патогены включают грамположительные анаэробные Clostridium difficile, резистентные к лекарственным средствам Neisseria gonorrhoeae и резистентные к лекарственным средствам tuberculosis.

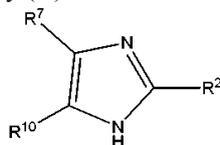
Резистентные к антибиотикам грамотрицательные штаммы, такие как вырабатывающие карбапенемазы Enterobacteriaceae, например Escherichia coli NDM-1 (Нью Дели металло-β-лактамаза) и Klebsiella pneumoniae, трудно поддаются лечению и становятся все более вирулентными. Более того, были идентифицированы новые развивающиеся гипервирулентные, обладающие множественной лекарственной резистентностью и высоко трансмиссивные штаммы резистентных к карбапенему Klebsiella pneumoniae, ассоциированные с неизбежным появлением эпидемии, например, ST11, резистентные к карбапенему, гипервирулентные штаммы Klebsiella pneumoniae. Такие штаммы резистентны к рекомендованным ранее и в настоящее время антибиотикам, и сейчас являются глобальной проблемой общественного здравоохранения.

Поэтому существует необходимость в новых антибактериальных соединениях, которые могут обеспечивать эффективное лечение надежным образом, в частности, для инфекций Enterobacteriaceae, включающих обладающие множественной лекарственной резистентностью инфекционные агенты. Дополнительно существует необходимость в получении антибиотиков, которые не имеют или имеют пониженные побочные эффекты, связанные с известными антибактериальными соединениями.

Объектом аспектов данного изобретения является получение решения указанных выше или других проблем.

Сущность изобретения

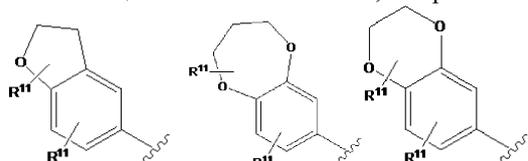
Согласно первому аспекту данного изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее общую формулу (V)



(V)

где R² является NH₂ или метилом (-CH₃);

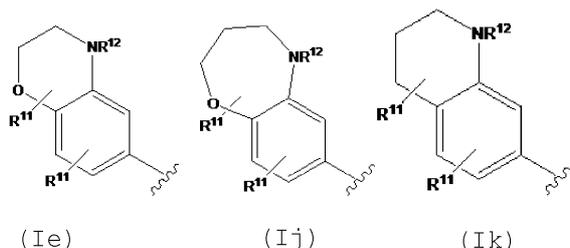
R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



(Ia)

(Ib)

(Ic)



где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода и галогена, и R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила и COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$; R^{13} представляет собой C_{1-4} алкил; R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилгидроксила; R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , C_{1-2} алкил- NR^5R^6 ; R^5 и R^6 независимо выбирают из водорода и C_{1-4} алкила; и R^{10} представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $=O$ (оксо), $=S$, C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$ и COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$.

Согласно второму аспекту данного изобретения, представлено соединение в соответствии с данным изобретением, как определено выше в первом и втором аспектах, или его фармацевтически приемлемая соль, производное, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизомер, N-оксид, сложный эфир, изотоп или защищенная форма.

Согласно третьему аспекту данного изобретения, представлено соединение в соответствии с данным изобретением, как определено выше в первом и втором аспектах, или его фармацевтически приемлемая соль, производное, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизомер, N-оксид, сложный эфир, изотоп или защищенная форма для применения в терапии или профилактике инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae.

Согласно другому аспекту данного изобретения, представлено соединение в соответствии с данным изобретением, как определено выше в первом и втором аспектах, или его фармацевтически приемлемая соль, производное, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизомер, N-оксид, сложный эфир, изотоп или защищенная форма для применения в способе лечения инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae.

Согласно другому аспекту данного изобретения, представлено соединение в соответствии с данным изобретением, как определено выше в первом и втором аспектах, или его фармацевтически приемлемая соль, производное, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизомер, N-оксид, сложный эфир, изотоп или защищенная форма, вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем.

Согласно другому аспекту данного изобретения, представлено соединение в соответствии с данным изобретением, как определено выше в первом и втором аспектах, или его фармацевтически приемлемая соль, производное, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизомер, N-оксид, сложный эфир, изотоп или защищенная форма для производства лекарственного средства для применения в лечении инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae.

В другом аспекте данного изобретения представлен способ лечения инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae, у субъекта, нуждающегося в таковом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения в соответствии с данным изобретением, определенного выше в первом и втором аспектах, или его фармацевтически приемлемой соли, производного, сольвата, комплекса, изомера, таутомера, биоизомера, N-оксида, сложного эфира, изотопа или защищенной формы.

В другом аспекте данного изобретения представлена Enterobacteriaceae бактерицидная или бактериостатическая композиция, содержащая соединение или композицию в соответствии с данным изобретением, как определено выше в первом и втором аспектах.

В другом аспекте данного изобретения представлен фармацевтический состав, содержащий соединение в соответствии с данным изобретением, как определено выше в первом и втором аспектах, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Соединения в соответствии с данным изобретением, определенные в первом и втором аспектах, обладают бактерицидным и/или бактериостатическим действием против Enterobacteriaceae и могут применяться в лечении или профилактике инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae.

Другие аспекты и варианты изобретения такие, как определены в прилагаемой формуле изобретения.

Определения.

При использовании здесь и если не указано иное, следующие термины предназначены для того, чтобы иметь следующие значения в дополнение к любым более широким (или более узким) значениям, которые термины могут принимать в данной области техники:

Если иное не требуется контекстом, использование в данном документе единственного числа следует понимать как включающее множественное число и наоборот. Как таковые, термины "один или более" и "по крайней мере один" используются здесь взаимозаменяемо.

В данном описании термин "содержать" или его варианты, такие как "содержит" или "содержащий", должны читаться как включающие любое перечисленное целое (например, признак, элемент, характеристику, свойство, стадию способа/процесса или ограничение) или группу целых (например, признаков, элементов, характеристик, свойств, стадий способа/процесса или ограничений), но не исключающие любые другие целые или группы целых. Таким образом, в данном описании термин "содержащий" является включительным или открытым и не исключает дополнительные, не перечисленные целые или стадии способа/процесса.

В данном описании термин "состоящий" применяется для обозначения присутствия перечисленного целого (например, признака, элемента, характеристики, свойства, стадии способа/процесса или ограничения) или группы целых (например, признаков, элементов, характеристик, свойств, стадий способа/процесса или ограничений) по отдельности.

В данном описании термин "заболевание" используется для определения любого аномального состояния, которое ухудшает физиологическую функцию и связано с конкретными симптомами. Термин широко используется для обозначения любого расстройства, болезни, аномалии, патологии, болезненного состояния, состояния или синдрома, при которых нарушается физиологическая функция, независимо от природы этиологии (или даже от того, установлена ли этиологическая основа для заболевания). Следовательно, оно включает состояния, возникающие в результате травмы, повреждения, хирургического вмешательства, радиологической абляции, отравления или дефицита питательных веществ.

В данном описании термин "бактериальное заболевание" относится к любому заболеванию, которое включает (например, вызвано, осложнено, связано с или характеризуется присутствием) бактерии, постоянно находящейся и/или воспроизводящейся в теле и/или клетках субъекта. Поэтому термин включает заболевания, вызванные или осложненные бактериальными токсинами (что также может быть названо здесь "бактериальная интоксикация").

В данном описании термин "бактериальная инфекция" применяют для определения состояния, в котором субъект заражен бактериями. Инфекция может быть симптоматической или асимптоматической. В первом случае, субъект может быть идентифицирован как зараженный на основе установленных диагностических критериев. В последнем случае, субъект может быть идентифицирован как зараженный на основе различных тестов, включая, например, биохимические тесты, серологические тесты, микробиологическую культуру и/или микроскопию.

Таким образом, изобретение находит применение в лечении субъектов, у которых была диагностирована или определена бактериальная инфекция.

В данном описании термин "лечение" или "лечить" относится к вмешательству (например, введению агенту субъекту) которое лечит, облегчает или уменьшает симптомы заболевания или удаляет (или снижает воздействие) его причины (например, вызывающей бактерии). В этом случае, термин применяют синонимически с термином "терапия". Таким образом, лечение инфекции в соответствии с данным изобретением может быть охарактеризовано (прямо или косвенно) бактериостатическим и/или бактерицидным действием соединений в соответствии с данным изобретением. Таким образом, соединения в соответствии с данным изобретением находят применение в способах уничтожения или профилактики роста бактериальных клеток.

Дополнительно, термины "лечение" или "лечить" относятся к вмешательству (например, введению агента субъекту), которое предотвращает или задерживает наступление или развитие заболевания, или снижает (или уничтожает) частоту заболеваемости в леченной популяции. В этом случае, термин "лечение" применяют синонимически с термином "профилактика".

Термин "субъект" (который должен считаться как включающий "индивидуум", "животное", "пациент" или "млекопитающее", где это допускается контекстом) определяет любого субъекта, в частности млекопитающего субъекта, которому показано лечение. Млекопитающие субъекты включают, но не ограничиваются ими, людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, животных зоопарка, спортивных животных, домашних питомцев, таких как собаки, кошки, морские свинки, кролики, крысы, мыши, лошади, крупный рогатый скот, коровы; приматов, таких как обезьяны, мартышки, орангутаны и шимпанзе; псовых, таких как собаки и волки; кошачьих, таких как кошки, львы и тигры; непарнокопытных, таких как лошади, ослы и зебры; сельскохозяйственных животных, таких как коровы, свиньи и овцы; копытных, таких как олени и жирафы; грызунов, таких как мыши, крысы, хомяки и морские свинки; и так далее. В предпочтительных вариантах, субъектом является человек, например младенец или пожилой человек.

Термины "грамотрицательная бактерия" и "грамположительная бактерия" являются терминами

данной области техники, определяющими два различных класса бактерий на основе определенных характеристик окрашивания клеточной стенки.

В данном описании термин "сочетание", применяемый к двум или более соединениям и/или агентам (также называемым здесь компонентами), определяет продукт, в котором соединены два или более соединений/агентов. Термины "объединенный" и "объединение" в этом контексте интерпретируются так же.

Объединение двух или более соединений/агентов в сочетании может быть физическим или не физическим. Примеры физически объединенных в сочетании соединений/агентов включают

композиции (например, однородные составы), содержащие два или более соединений/агентов в смеси (например, в одной единичной дозе);

композиции, содержащие продукт, в котором два или более соединений/агентов химически/физико-химически связаны (например, поперечным сшиванием, молекулярной агломерацией или связыванием с группой обычного носителя);

композиции, содержащие продукт, в котором два или более соединений/агентов химически/физико-химически совместно упакованы (например, расположены на или в жировых везикулах, частицах (например, микро- или наночастицах) или каплях эмульсии);

фармацевтические наборы, фармацевтические упаковки или упаковки для пациентов, в которых два или более соединений/агентов совместно упакованы и совместно представлены (например, как часть диапазона единичных доз);

Примеры не физически объединенных в сочетании соединений/агентов включают:

продукт (например, не однородный состав), содержащий по крайней мере одно из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями для смешивания для немедленного приема по крайней мере одного соединения/агента для получения физического объединения двух или более соединений/агентов;

продукт (например, не однородный состав), содержащий по крайней мере одно из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями для комбинированной терапии двумя или более соединениями/агентами;

продукт, содержащий по крайней мере одно из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями для введения пациенту, которому введены (или вводятся) другие из двух или более соединений/агентов;

продукт, содержащий по крайней мере одно из двух или более соединений/агентов в количестве или в форме, которая специфически адаптирована для применения в сочетании с другими из двух или более соединениями/агентами.

В данном описании термин "комбинированная терапия" предназначен для определения терапий, которые включают применение сочетания двух или более соединений/агентов (как определено выше). Таким образом, ссылки на "комбинированную терапию", "сочетания" и применение соединений/агентов "в сочетании" в этом изобретении могут относиться к соединениям/агентам, которые вводят как часть одной и той же общей схемы лечения. Как таковой, режим дозирования каждого из двух или более соединений/агентов может отличаться: каждый может быть введен в одно и то же время или в разное время. Поэтому должно быть понятно, что соединения/агенты сочетания могут вводиться последовательно (например, до или после) или одновременно, либо в одном и том же фармацевтическом составе (т.е. вместе), либо в разных фармацевтических составах (т.е. отдельно). Одновременно в одном и том же составе, значит в виде однородного состава, тогда как одновременно в разных фармацевтических составах, значит в виде не однородного состава. Каждое из двух или более соединений/агентов в комбинированной терапии может также вводиться другим путем и/или в соответствии с другой схемой/продолжительностью дозирования.

В данном описании термин "фармацевтический набор" определяет ряд из одной или более единичных доз фармацевтической композиции вместе со средствами дозирования (например, мерным устройством) и/или средствами доставки (например, ингалятором или шприцом), где необязательно все они содержатся в обычной внешней упаковке. В фармацевтических наборах, содержащих сочетание двух или более соединений/агентов, отдельные соединения/агенты могут иметь однородные или не однородные составы. В фармацевтических наборах, содержащих сочетание двух или более соединений/агентов, отдельные соединения/агенты могут быть однородными или не однородными составами. Единичные дозы могут содержаться в блистерной упаковке. Фармацевтический набор может необязательно дополнительно содержать инструкции по применению.

В данном описании термин "фармацевтическая упаковка" определяет ряд из одной или более единичных доз фармацевтической композиции, необязательно содержащихся в обычной внешней упаковке. В фармацевтических упаковках, содержащих сочетание двух или более соединений/агентов, отдельные соединения/агенты могут иметь однородные или не однородные составы. Единичные дозы могут содержаться в блистерной упаковке. Фармацевтическая упаковка может необязательно дополнительно содержать инструкции по применению.

В данном описании термин "упаковка для пациента" определяет упаковку, прописанную пациенту, которая содержит фармацевтические композиции на весь курс лечения. Упаковки для пациента обычно

содержат одну или более блистерных упаковок. Упаковки для пациента имеют преимущество над традиционными назначениями, когда фармацевт отделяет запас лекарства для пациента от оптовых поставок, при этом у пациента всегда есть доступ к вкладышу, содержащемуся в упаковке для пациента, который обычно отсутствует в назначениях для пациентов. Было показано, что включение вкладыша улучшает комплаентность пациента к инструкциям терапевта. Сочетания в соответствии с данным изобретением могут давать улучшенный терапевтический эффект по сравнению с терапевтическим эффектом отдельных соединений/агентов при раздельном введении.

В данном описании "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" соединения определяет количество, которое может быть введено субъекту без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с разумным соотношением польза/риск, но которое является достаточным для получения желаемого эффекта, например, лечения или профилактики, проявляющихся в постоянном или временном улучшении состояния субъекта. Количество варьируется для каждого конкретного субъекта в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, способа введения и других факторов. Таким образом, хотя невозможно определить точное эффективное количество, специалист в данной области техники сможет определить подходящее "эффективное" количество в любом конкретном случае с помощью обычных экспериментов и общих имеющихся знаний. Терапевтический результат в данном контексте включает устранение или уменьшение симптомов, снижение боли или дискомфорта, продление выживаемости, улучшение подвижности и другие признаки клинического улучшения. Терапевтическим результатом не обязательно является полное излечение.

В данном описании термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, в дозах и необходимых временных периодах, для достижения желаемого профилактического результата. Обычно, так как профилактическая доза применяется у субъектов до или на ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество меньше, чем терапевтически эффективное количество.

Термин "дополнительный агент" в данном описании предназначен для определения любого соединения или композиции, которое дает эффективное сочетание (как определено здесь) при объединении с соединением в соответствии с данным изобретением. Поэтому дополнительный агент или лечение может способствовать эффективности (например, через синергетический или аддитивный эффект или через усиление активности соединения в соответствии с данным изобретением).

Термин "эффективное" включает преимущественные эффекты, такие как аддитивность, синергизм, снижение побочных эффектов, снижение токсичности или улучшение эффективности или активности. Преимущественно, эффективное действие позволяет снизить дозы каждого или любого компонента, вводимого пациенту, тем самым снижая токсичность при одновременном получении и/или сохранении того же терапевтического эффекта. Синергетическое действие в данном контексте относится к терапевтическому эффекту, полученному сочетанием, который больше, чем сумма терапевтических эффектов компонентов сочетания при введении по отдельности. Аддитивное действие в данном контексте относится к терапевтическому эффекту, полученному сочетанием, который больше, чем терапевтический эффект любого из компонентов сочетания при введении по отдельности.

Термин "дополнительный" относительно применения соединений и композиций в соответствии с данным изобретением в терапии или профилактике, определяет применение, в котором продукты вводят вместе с одним или более другими лекарственными средствами, вмешательствами, схемами или терапиями (такими как хирургическое вмешательство и/или облучение). Такие дополнительные терапии могут содержать одновременное, раздельное или последовательное введение/нанесение продуктов в соответствии с данным изобретением и других схем лечения. Таким образом, в некоторых вариантах, дополнительное применение продуктов в соответствии с данным изобретением отражается в составе фармацевтических композиций в соответствии с данным изобретением. Например, дополнительное применение может быть отражено в конкретной единичной дозе или в составах, в которых соединение в соответствии с данным изобретением присутствует в смеси с другими лекарственными средствами, в которыми они применяются дополнительно (или еще физически связанными с другими лекарственными средствами в одной единичной дозе). В других вариантах, дополнительное применение соединений или композиций в соответствии с данным изобретением может быть отражено в композициях фармацевтических наборов в соответствии с данным изобретением, где соединение в соответствии с данным изобретением совместно упаковано (например, как часть ряда единичных доз) с другими лекарственными средствами, с которыми они применяются дополнительно. В других вариантах, дополнительное применение соединений в соответствии с данным изобретением может быть отражено в содержимом информационных листов и/или инструкций, совместно упакованных с соединением, относящемся к составу и/или режиму дозирования.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", применяемый к соединениям в соответствии с данным изобретением, определяет любую не токсичную аддитивную соль органической или неорганической кислоты свободного основания, которое подходит для применения в контакте с тканями человека и низших животных, не вызывая излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции, и которое со-

размерно с разумным соотношением польза/риск. Подходящие фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Примерами являются соли с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной и фосфорной кислотами), органическими карбоновыми кислотами (например, уксусной, пропионовой, гликолевой, молочной, пировиноградной, малоновой, янтарной, фумаровой, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, малеиновой, гидроксималеиновой, дигидроксималеиновой, бензойной, фенилуксусной, 4-аминобензойной, 4-гидроксibenзойной, антралиловой, коричной, салициловой, 2-феноксibenзойной, 2-ацетоксibenзойной и миндальной кислотами) и органическими сульфоновыми кислотами (например, метансульфоново́й кислотой и п-толуолсульфоново́й кислотой).

Термин "фармацевтически приемлемое производное" применительно соединений в соответствии с данным изобретением, определяет соединения, которые получены (или получаемы) химической дериватизацией исходных соединений в соответствии с данным изобретением. Фармацевтически приемлемые производные поэтому подходят для введения или применения в контакте с тканями млекопитающих без излишней токсичности, раздражения или аллергической реакции (т.е. соразмерно разумному соотношению польза/риск). Предпочтительными производными являются такие, которые получены (или получаемы) алкилирование, эстерификацией или ацилированием исходных соединений в соответствии с данным изобретением. Производные могут быть активными *per se*, или могут быть неактивными до обработки *in vivo*. В последнем случае, производные в соответствии с данным изобретением действуют как пролекарства. Особенно предпочтительными пролекарствами являются производные сложного эфира, которые эстерифицированы как одни или более из свободных гидроксильных групп, и которые активированы гидролизом *in vivo*. Другие предпочтительные пролекарства являются ковалентно связанными соединениями, которые выделяют активное исходное лекарственное средство общей формулы (I) после отщепления ковалентной связи(ей) *in vivo*.

В широчайшем аспекте, данное изобретение охватывает все оптические изомеры, рацемические формы и диастереомеры соединений, описанных здесь. Специалисты в данной области техники поймет, что благодаря асимметрически замещенным атомам углерода, присутствующим в соединениях в соответствии с данным изобретением, соединения могут быть получены в оптически активной и рацемической формах. Если хиральный центр или другая форма изомерного центра присутствует в соединении в соответствии с данным изобретением, все формы такого изомера или изомеров, включая энантиомеры и диастереоизомеры, охватываются здесь. Соединения в соответствии с данным изобретением, содержащие хиральный центр (или множество хиральных центров) могут применяться в виде рацемической смеси, энантимерно обогащенной смеси, или рацемическая смесь может быть разделена хорошо известными методами, и отдельный энантиомер может применяться по отдельности. Таким образом, ссылки на конкретные соединения в соответствии с данным изобретением охватывают продукты в виде смеси диастереоизомеров, отдельных диастереоизомеров, в виде смеси энантиомеров, а также в форме отдельных энантиомеров.

Поэтому данное изобретение охватывает все оптические изомеры и их рацемические формы соединений в соответствии с данным изобретением, и если не указано иначе (например, с применением пунктирно-клиновидных структурных формул) соединения, показанные здесь, охватывают все возможные оптические изомеры изображенных соединений. В случаях, когда стереохимическая форма соединения важна для фармацевтического применения, изобретение охватывает применение выделенного энантиомера.

Термин "биоизостерное соединение" (или просто "изостерное соединение") является термином известного уровня техники, применяемым для определения лекарственных аналогов, в которых один или более атомов (или групп атомов) замещены замещающими атомами (или группами атомов), имеющими подобные пространственные и/или электронные характеристики тем атомам, которые они замещают. Замещение атома водорода или гидроксильной группы атомом фтора является обычно применяемым биоизостерным замещением. Sila-замещение (C/Si-обмен) является относительно свежей методикой получения изостерных соединений. Этот подход включает замещение одного или более конкретных атомов углерода в соединении с кремнием (обзор см. в Tacke and Zilch (1986) *Endeavour*, New Series 10: 191-197). Sila-замещенные изостерные соединения (кремниевые изостерные соединения) могут демонстрировать улучшенные фармакологические свойства и могут, например, лучше переноситься, иметь более длительный период полувыведения или демонстрировать повышенную эффективность (см., например, Englebienne (2005) *Med. Chem.*, 1(3): 215-226). Также, замещение атома одним из его изотопов, например, водорода дейтерием, также может привести к улучшенным фармакологическим свойствам, например, предоставить более длительный период полувыведения (см., например, Kushner et al (1999) *Can J Physiol Pharmacol.* 77 (2):79-88). В широчайшем аспекте, данное изобретение охватывает все биоизостерные соединения (и, конкретно, все кремниевые биоизостерные соединения и все дейтериевые биоизостерные соединения) соединений в соответствии с данным изобретением.

Термин "разрешенное лекарственное средство" в данном описании относится к лекарственному средству, которое разрешено US Food and Drug Administration (US FDA) или European Medicines Agency (EMA) до 1 октября 2016 г.

Термин "резистентные штаммы" в данном описании относится к штаммам бактерий, которые пока-

зали резистентность или невосприимчивость к одному или более известным антибактериальным лекарственным средствам. "Невосприимчивым штаммом" является такой, в котором МИК (минимальная ингибирующая концентрация) данного соединения или класса соединений для этого штамма сдвигается к большему количеству, чем для соответствующих восприимчивых штаммов. Например, это может относиться к штаммам, которые не восприимчивы к β -лактамовым антибиотикам, штаммам, которые не восприимчивы к одному или более фторхинолонам, и/или штаммам, которые невосприимчивы к одному или более другим антибиотикам (т.е. антибиотикам, отличным от β -лактамов и фторхинолонов). В определенных вариантах, термин "резистентный" может относиться к такому, в котором МИК данного соединения или класса соединений для штамма сдвинута до значительно большего количества, чем для соответствующих восприимчивых штаммов. Бактериальный штамм может быть назван резистентным к данному антибиотику, если он ингибируется *in vitro* такой концентрацией этого лекарственного средства, которая связана с высокой вероятностью терапевтической неудачи.

Термин "с множественной лекарственной резистентностью" в данном описании относится к организмам, таким как высоко резистентные грамотрицательные бактерии (например, вырабатывающие карбапенемазу *Klebsiella pneumoniae*), демонстрирующим *in vitro* резистентность к более чем одному антимикробному агенту. Такие организмы могут быть резистентны ко всем современным доступным антимикробным агентам или остаются восприимчивыми к старым, потенциально более токсичным антимикробным агентам.

Термин "гипервирулентный" в данном описании относится к организмам, которые исключительно вирулентны, обычно в результате приобретения плазмиды вирулентности. Такие организмы способны вызывать тяжелые болезни. Для законченности, "вирулентный" относится к организмам, способным вызывать крайне тяжелые или вредные эффекты и заболевания.

Термин "микобактериальное заболевание" определяет любое заболевание, расстройство, патологию, симптом, клиническое состояние или синдром, при котором бактерия рода *Mycobacterium* (т.е. микобактерия) действует как этиологические агенты, или в котором присутствует, определена или вовлечена микобактерия. Любая микобактериальная инфекция может быть лечена, включая те, в которые вовлечена бактерия комплекса *Mycobacterium avium* (MAC). Этот термин определяет класс генетически родственных бактерий, принадлежащих к роду *Mycobacterium* и включающих *Mycobacterium avium*, подвиды *avium* (MAA), *Mycobacterium avium*, подвиды *hominis* (MAH), и *Mycobacterium avium*, подвиды *paratuberculosis* (MAP) вместе с генетически отличными *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI). Микобактериальная инфекция также может быть вызвана микобактериями, выбранными из *Mycobacterium tuberculosis*, *M. abscessus*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. Africanum*, *M. canetti* и *M. microti*. Поэтому термин включает различные формы ТБ, лепры, детского лимфаденита и микобактериальных кожных язв. Поэтому термин охватывает микобактериальные состояния, возникающие или связанные с инфекцией не туберкулезными микобактериями, а также туберкулезными микобактериями.

Все ссылки на конкретные химические соединения в данном документе следует интерпретировать как охватывающие соединения *per se*, а также, где это уместно, фармацевтически приемлемые соли, производные, гидраты, сольваты, комплексы, изомеры, таутомеры, биоизомеры, N-оксиды, сложные эфиры, пролекарства, изотопы или их защищенные формы.

Термин "C_{1,4}алкил" означает прямую или разветвленную алкильную группу, содержащую 1-4 атома углерода. Для частей интервала C_{1,4}алкила рассматриваются все подгруппы, такие как C_{1,3}алкил, C_{1,2}алкил, C_{2,4}алкил, C_{2,3}алкил и C_{3,4}алкил. Примеры указанных C_{1,4}алкилов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин "C_{1,3}алкилен" означает прямую или разветвленную двухвалентную насыщенную углеводородную цепь, содержащую 1-3 атома углерода. C_{1,3}алкиленовая цепь может быть присоединена к остатку молекулы и к радикальной группе через один атом углерода в цепи или через любые два атома углерода в цепи. Примеры C_{1,3}алкиленовых радикалов включают метилен [-CH₂-], 1,2-этилен [-CH₂-CH₂-], 1,1-этилен [-CH(CH₃)-], 1,2-пропилен [-CH₂-CH(CH₃)-] и 1,3-пропилен [-CH₂-CH₂-CH₂-]. При обозначении "C_{1,3}алкиленового" радикала рассматриваются все его подгруппы, такие как C_{1,2}алкилен, C_{1,3}алкилен или C_{2,3}алкилен.

Термин "C_{1,4}алкокси" относится к прямой или разветвленной C_{1,4}алкильной группе, которая присоединена к остатку молекулы через атом кислорода. Для частей интервала C_{1,4}алкокси рассматриваются все его подгруппы, такие как C_{1,3}-алкокси, C_{1,2}-алкокси, C_{2,4}-алкокси, C_{2,3}-алкокси и C_{3,4}-алкокси. Примеры указанного C_{1,4}алкокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин "C_{1,4}алкил-X", где X является заместителем, означает, что один заместитель X соединен с любым атомом углерода C_{1,4}алкила. Указанный C_{1,4}алкил-X может быть присоединен к остатку молекулы через атом углерода C_{1,4}алкила. Заместителем X может быть любой заместитель, такой как C_{1,4}алкокси и C_{3,7}циклоалкил. Примеры "C_{1,4}алкил-X" групп включают -CH₂CH₂OCH₃ и -C(H)(OCH₃)CH₃.

Термин "-SC_{1,4}алкил" означает, что C_{1,4}алкил присоединен к остатку молекулы через атом S (серы). Примеры "-SC_{1,4}алкильных" групп включают -SCH₂CH₃.

"Галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду, предпочтительно фтору и хлору, наиболее предпочтительно фтору.

"Гидрокси" и "гидроксил" относится к -ОН радикалу.

"Циано" относится к -CN радикалу.

"Оксо" относится к карбонильной группе =O. Должно быть понятно, что, если оксо является заместителем на ароматической группе, такой как фенильная группа, оксо будет образовывать часть конъюгированной системы ароматической группы.

"Сульфинил" относится к сульфинильной группе =S. Должно быть понятно, что, если сульфинилом является заместитель на ароматической группе, такой как фенильная группа, сульфинил будет образовывать часть конъюгированной системы ароматической группы.

"Вос" относится к трет-бутилоксикарбонильной защитной группе.

"Аминокислота" относится к органическому соединению, состоящему преимущественно из атомов углерода, водорода, кислорода и азота, содержащему аминную (-NH₂) и карбоксильную (-COOH) функциональную группу, в дополнение к боковой цепи, специфической для каждой аминокислоты.

"Четвертичный аммониевый катион" относится к положительно заряженному иону, имеющему структуру NR₄⁺, где R является алкильной или арильной группой, не водородом.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее событие или обстоятельство может возникнуть, но не обязательно, и что описание включает варианты, где событие или обстоятельство имеет место, и варианты, когда нет.

Термин "С₃₋₇циклоалкил" относится к моноциклической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, имеющей 3-7 атомов углерода. Примеры указанного С₃₋₇циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклогептенил. Для частей интервала "С₃₋₇циклоалкил" рассматриваются все его подгруппы, такие как С₃₋₇циклоалкил, С₃₋₆циклоалкил, С₃₋₅циклоалкил, С₃₋₄циклоалкил, С₄₋₇циклоалкил, С₄₋₆циклоалкил, С₄₋₅циклоалкил, С₅₋₇циклоалкил, С₅₋₆циклоалкил и С₆₋₇циклоалкил.

Термины "гетероцикл", "С₄₋₇гетероцикл" и "гетероциклическое кольцо" означают не ароматическую полностью насыщенную или частично ненасыщенную, предпочтительно полностью насыщенную моноциклическую кольцевую систему, имеющую 4-7 атомов в кольце, особенно 5 или 6 атомов в кольце, в которой один или более атомов кольца отличаются от углерода, такие как азот, сера или кислород. Указанная кольцевая система может быть присоединена к остатку молекулы через гетероатом или атом углерода кольцевой системы. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, морфолинил, гомоморфолинил, азепанил, пиперазинил, оксопиперазинил, диазепинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, пирролидинил, тетрагидрофуранил и дигидропирролил.

Термины "гетероарил" и "гетероароматическое кольцо" означают моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 5-6 атомов в кольце, в котором один или более атомов кольца отличаются от углерода, такие как азот, сера или кислород. Обычно гетероарильное кольцо содержит вплоть до 4 гетероатомов, более предпочтительно, вплоть до 3 гетероатомов, более предпочтительно, вплоть до 2, например, один гетероатом. Указанное гетероароматическое кольцо может быть присоединено к остатку молекулы через гетероатом или атом углерода кольцевой системы. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, имидазолил, оксатриазол, тиазолил, изотиазолил, тетразолил, пиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирридазинил, триазинил и тиадиазолил. В некоторых вариантах гетероарильное кольцо содержит, по крайней мере, один атом азота в кольце. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основанными, как в случае имидазола или пиридина, или по существу не основными, как в случае азота индола или пиррола. В общем, количество основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые заместители аминогруппы кольца, будет составлять менее пяти.

Термин "ненасыщенное" и "частично насыщенное" относится к кольцам, где структура кольца содержит атомы, делящие более одной валентной связи, т.е. кольцо содержит по крайней мере одну множественную связь, например С=C, С=C или N=C связь. Термин "полностью насыщенное" относится к кольцам, где не существует множественных связей между атомами кольца. Насыщенные карбоциклические группы включают циклоалкильные группы, как определено ниже. Частично насыщенные карбоциклические группы включают циклоалкеновые группы, определенные ниже.

Примеры моноциклических не ароматических гетероциклических групп включают 5-, 6- и 7-членные моноциклические гетероциклические группы. Моноциклические не ароматические гетероциклические группы могут быть присоединены к остатку молекулы через гетероатом или атом углерода гетероциклической группы. Конкретные примеры включают морфолин, пиперидин (например, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пирролидин (например, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), пирролидон, пиран (2Н-пиран или 4Н-пиран), дигидроотиофен, дигидропиран, дигидрофуран, дигидротиазол, тетрагидрофуран, тетрагидроотиофен, диоксан, тетрагидропиран (например, 4-тетрагидропиранил), имидазолин, имидазолидинон, оксазолин, тиазолин, 2-пиазолин, пиазолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Другие примеры включают тиоморфолин и его S-оксид и S, S-диоксид (в частности, тиоморфолин). Другие при-

меры включают азетидин, пиперидон, пиперазон и N-алкилпиперидины, такие как N-метилпиперидин.

Термин "циклическая аминогруппа" относится к не ароматической, полностью насыщенной или частично ненасыщенной, предпочтительно, полностью насыщенной моноциклической кольцевой системе, имеющей 4-7 атомов в кольце, особенно 5 или 6 атомов в кольце, в которой одним из атомов кольца является азот, и группа присоединена к остатку молекулы через этот атом азота. В таких циклических аминогруппах один или более оставшихся атомов кольца может отличаться от углерода, например, азот, сера или кислород. Примеры таких циклических аминогрупп включают пиперидин (1-пиперидинил), пирролидин (1-пирролидинил), пирролидон, морфолин или пиперазин.

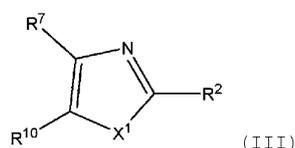
Термин "конденсированное бициклическое" в данном описании относится к бициклическим соединениям, в которых два кольца делят два соседних атома углерода.

Должно быть понятно, что химическая группа присоединена к остатку молекулы через атом или группу, перечисленные первыми. В некоторых случаях, характеристика "-" также означает присоединение химических групп друг к другу или к остатку молекулы.

Термин "один или более заместителей", предпочтительно, относится к одному или двум заместителям, более предпочтительно, к одному заместителю.

Подробное описание

Согласно первому предпочтительному варианту соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или сложного эфира согласно первому аспекту данного изобретения, представлено соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



где X¹ выбирают из NH или S;

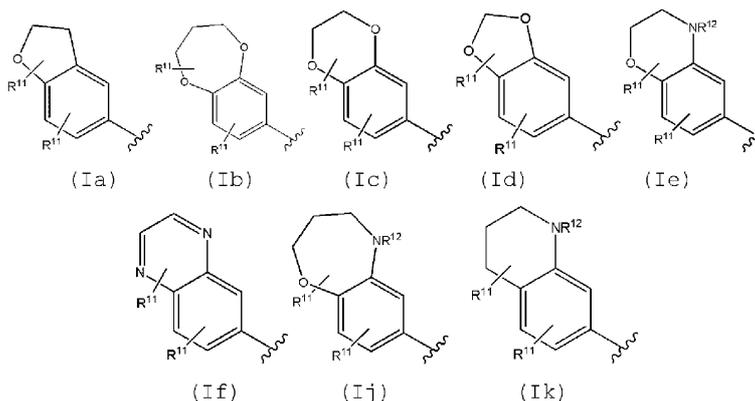
R² выбирают из группы, состоящей из NHR³, Cl, гидроксила, -CH₂NR⁵R⁶, COOH и -CONR³R⁴;

R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C₁₋₃алкила;

R⁵ и R⁶ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C₁₋₂алкила;

R⁷ выбирают из группы, состоящей из фенила, моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероцикла и моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероарила, где фенил, 6-членная гетероциклическая и 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH₂, NHMe, C₁₋₂алкила, C₁₋₂алкокси, CONR³R⁴, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, и гидроксила;

или R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из любой из:



где каждый R¹¹ независимо выбирают из водорода, галогена, O (оксо) и C₁₋₄алкила; и

R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероцикла, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR¹⁶⁺₄);

R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

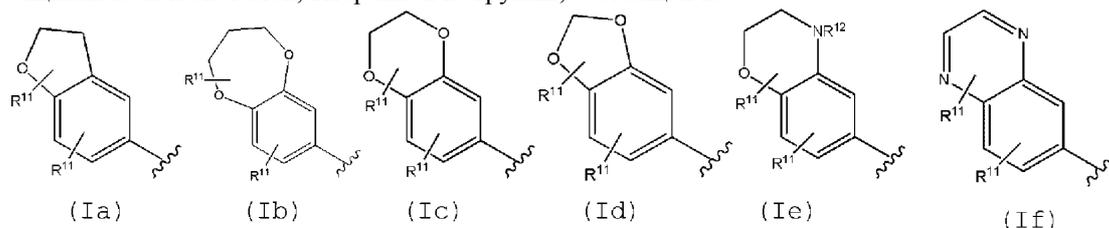
R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилгидроксила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁶ группы независимо выбирают из C₁₋₄алкила и фенила, где фенил необязательно замещен одним

или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R⁹ выбирают из группы, состоящей из фенила, необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, метила, NH₂, NHMe и OH;

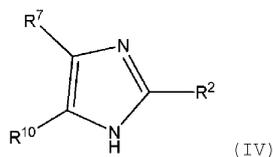
R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из фенила и моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероарила и моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероциклила, где фенил, 6-членная гетероарильная и 6-членная гетероциклильная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфинила), C₁₋₄алкокси, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, гидроксила, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH₄¹⁶⁺); или R¹⁰ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R¹¹ независимо выбирают из водорода, галогена и C₁₋₄алкила и R¹² выбирают из водорода и C₁₋₄алкила.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что для всех аспектов данного изобретения группа R¹¹ является заместителем, который может быть расположен в одном или более положениях кольца, к которому он относится. Следовательно, каждое кольцо, к которому относится группа R¹¹, может иметь одну или более групп R¹¹, замещенных на разных положениях кольца. Например, может быть одна группа R¹¹, замещенная на кольце, или может быть две группы R¹¹, замещенные на кольце.

Согласно другому предпочтительному варианту первого аспекта данного изобретения, представлено соединение общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



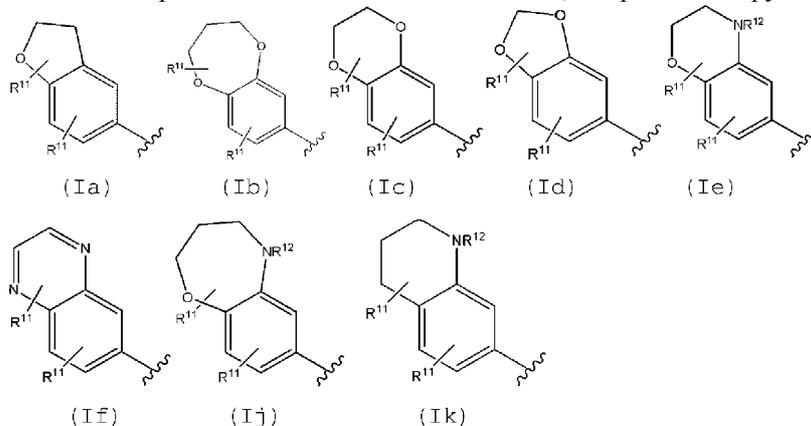
где R² выбирают из группы, состоящей из NHR³ или -CH₂NR⁵R⁶;

R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C₁₋₃алкила;

R⁵ и R⁶ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C₁₋₂алкила;

R⁷ выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила и пиримидина, где фенильная и пиридильная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH₂, Me, NHMe, метокси, этокси, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN и гидроксила;

или R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R¹¹ независимо выбирают из водорода, F, O (оксо), метила и этила; и

R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR₄¹⁶⁺);

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

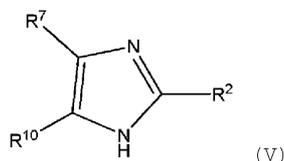
R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^9 выбирают из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного F, метилом, NH_2 и OH; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила и пиридиона, где фенильная и пиридинильная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, O (оксо), S (сульфинила), C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH^{16+}).

Предпочтительно R^2 является NH_2 в любом из представленных выше вариантов первого аспекта данного изобретения.

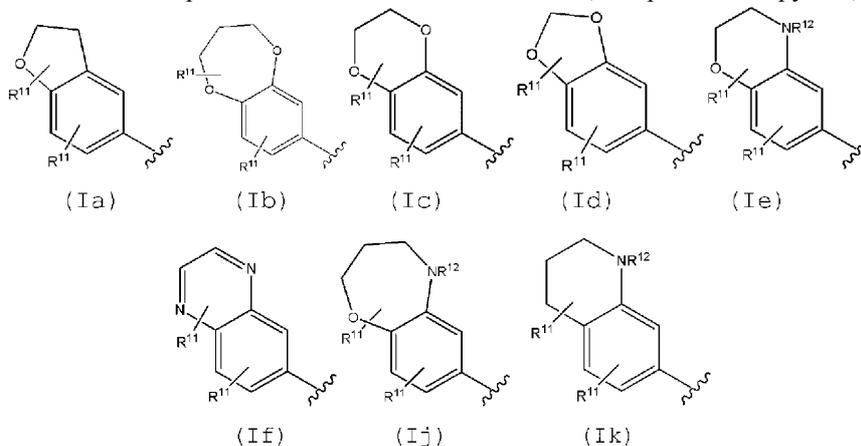
Согласно другому предпочтительному варианту первого аспекта данного изобретения, представлено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



где R^2 является NH_2 ;

R^7 выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная и пиридинильная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 , Me, NMe, метокси, $CONH_2$, OCH_2 фторфенила и гидроксила;

или R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} является водородом, и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR^{16+});

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

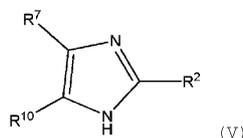
R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная и пиридинильная группы

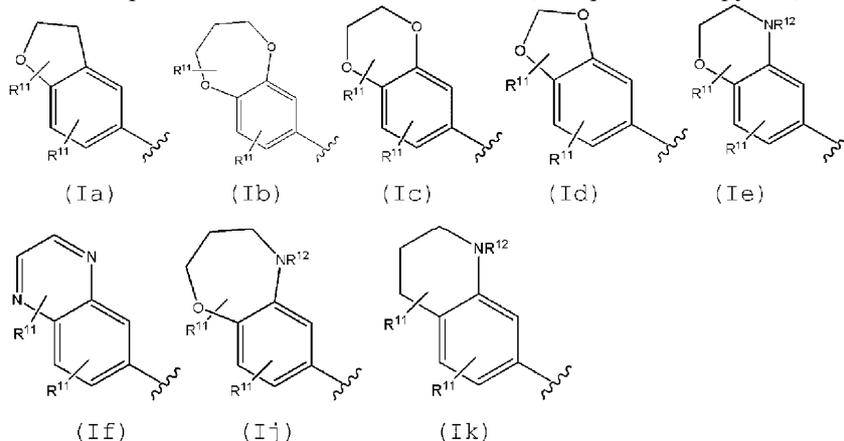
необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфинила), C₁₋₄алкокси, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, гидроксила, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH¹⁶⁺₄).

Согласно другому предпочтительному варианту первого аспекта данного изобретения, представлено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



где R² является NH₂;

R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R¹¹ является водородом, и

R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR¹⁶⁺₄);

R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

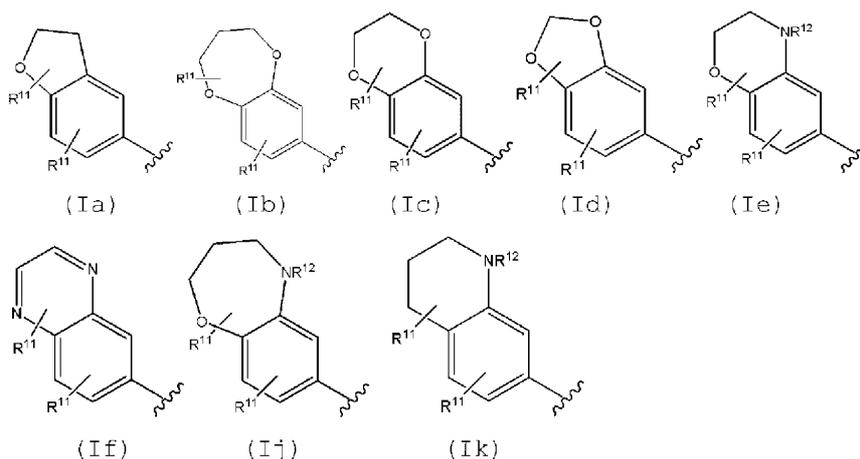
R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилгидроксила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁶ группы независимо выбирают из C₁₋₄алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³; и

R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфинила), C₁₋₄алкокси, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, гидроксила, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH¹⁶⁺₄).

Предпочтительно R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH₂, NHMe, C₁₋₂алкила, C₁₋₂алкокси, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃циклоалкила, OC₃циклоалкила, OCF₃ и гидроксила. Более предпочтительно, фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH₂, NHMe и C₁₋₂алкила.

Предпочтительно R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} является водородом, и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона ($NR^{16}_4^+$);

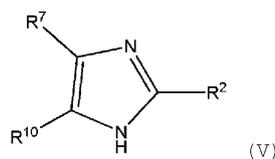
R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

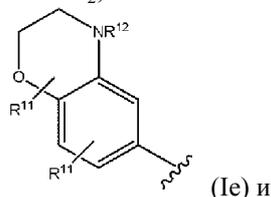
R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 .

Предпочтительно R^{10} является пиридильной группой, где пиридильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 циклоалкила, OC_3 циклоалкила, OCF_3 и гидроксила. Более предпочтительно, один или более заместителей выбирают из Cl, F, NH_2 , $NHMe$ и C_{1-2} алкила.

Согласно другому предпочтительному варианту первого аспекта данного изобретения, представлено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



где R^2 является NH_2 ;



R^7 является

каждый R^{11} является водородом, и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} и C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$;

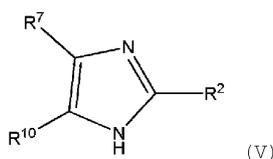
R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ; и

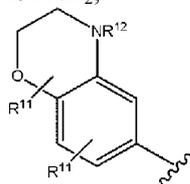
R^{10} является пиридильной группой, где пиридильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 и метила.

Согласно другому предпочтительному варианту первого аспекта данного изобретения, представле-

но соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



где R² является NH₂;



R⁷ является (Ie) и

каждый R¹¹ является водородом, и

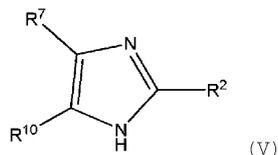
R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴ и C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

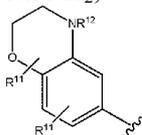
R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³; и

R¹⁰ является пиридинильной группой, где пиридинильная группа необязательно замещена метилом.

Согласно другому предпочтительному варианту первого аспекта данного изобретения, представлено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



где R² является NH₂;



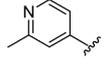
R⁷ является (Ie) и

каждый R¹¹ является водородом, и

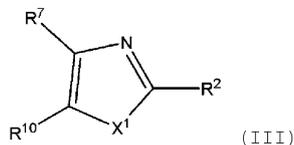
R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴ и C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³; и

R¹⁰ является пиридинильной группой, замещенной метилом, предпочтительно R¹⁰ является .

Согласно первому предпочтительному аспекту соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или сложного эфира согласно второму аспекту данного изобретения, представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу(III)



где X^1 выбирают из NH или S;

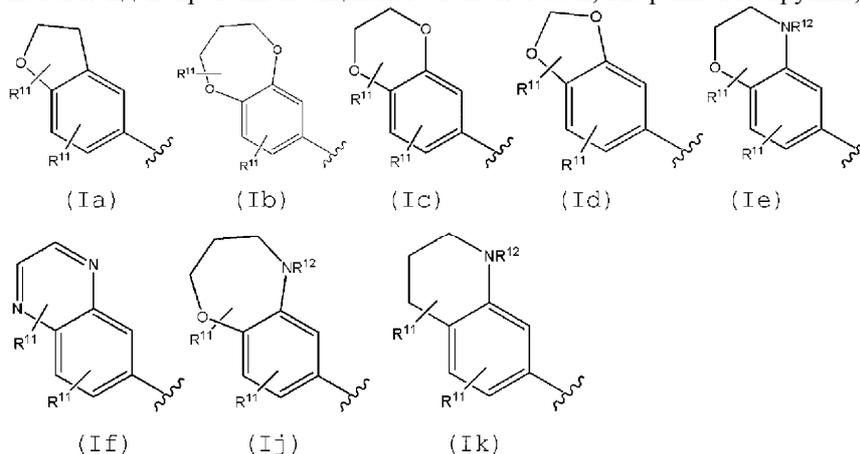
R^2 выбирают из группы, состоящей из NHR^3 , Cl, гидроксила, $-CH_2NR^5R^6$, COOH и $-CONR^3R^4$;

R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила;

R^5 и R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} алкила;

R^7 выбирают из группы, состоящей из фенила, моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероцикла и моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероарила, где фенильное кольцо замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH_2 , $NHMe$, $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , OCH_2CN и гидроксила, и 6-членная азотсодержащая гетероциклическая и 6-членная азотсодержащая гетероарильная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , OCH_2CN и гидроксила;

или R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода, галогена, O (оксо) и C_{1-4} алкила; и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероцикла, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR^{16+}_4);

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

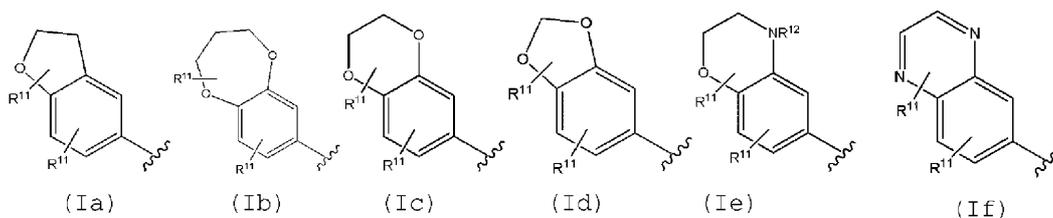
R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^9 выбирают из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, метила, NH_2 , $NHMe$ и OH;

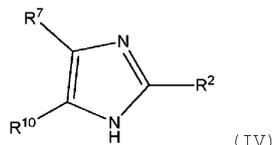
R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила и моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероарила, моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероцикла, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, O (оксо), S (сульфинила), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероцикла, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH^{16+}_4), и 6-членная гетероарильная и 6-членная гетероциклическая группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, O (оксо), S (сульфинила), C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероцикла, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH^{16+}_4);

или R^{10} является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода, галогена и C_{1-4} алкила и R^{12} выбирают из водорода и C_{1-4} алкила.

Согласно другому предпочтительному варианту второго аспекта данного изобретения, представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (IV)



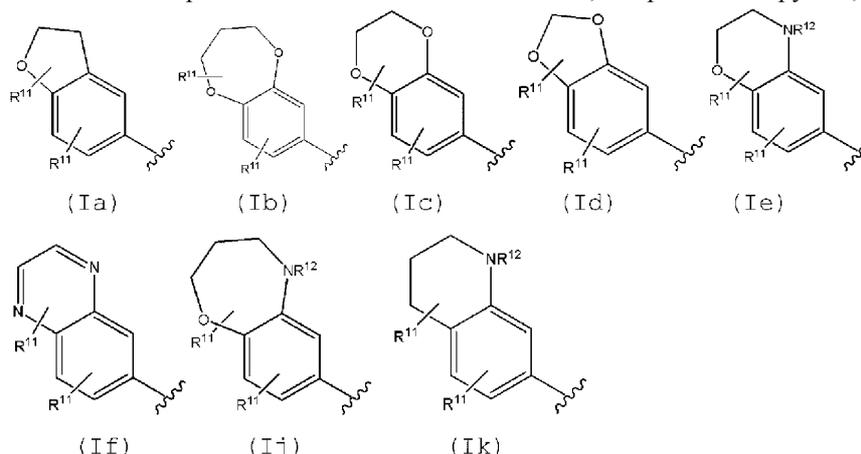
где R^2 выбирают из группы, состоящей из NHR^3 или $-CH_2NR^5R^6$;

R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила;

R^5 и R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} алкила;

R^7 выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила и пиримидина, где фенильная группа замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH_2 , $NHMe$, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN и гидроксил, и пиридинная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl , F , NH_2 , Me , $NHMe$, метокси, этокси, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN ;

или R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода, F , O (оксо), метила и этила; и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR^{16+});

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

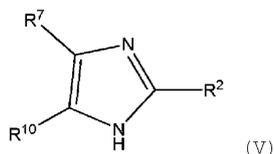
R^9 выбирают из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного F , метилом, NH_2 и OH ; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила и пиридиона, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, O (оксо), S (сульфинила), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH^{16+}), и пиридил необяза-

тельно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфинила), C₁₋₄алкокси, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, гидроксила, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, СОС₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH¹⁶⁺₄).

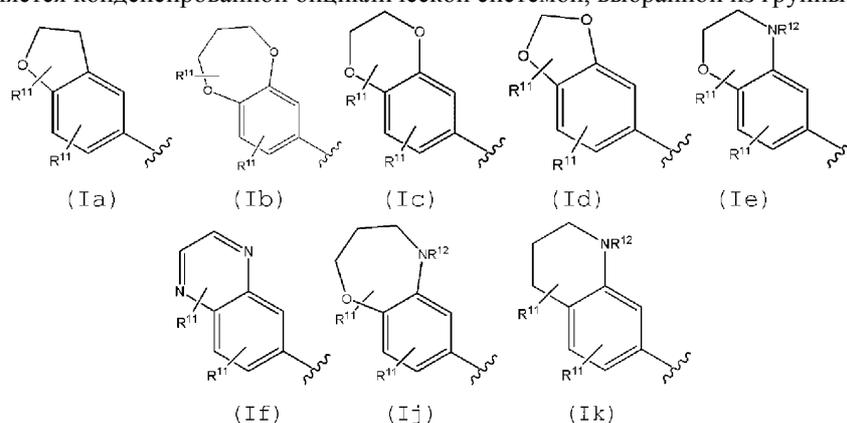
Предпочтительно R² является NH₂ в указанных выше предпочтительных вариантах второго аспекта данного изобретения.

Согласно другому предпочтительному варианту второго аспекта данного изобретения, представлено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (V)



где R² является NH₂;

R⁷ выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная группа замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH₂, NHMe, CONH₂, OCH₂фторфенила и гидроксила, и пиридилная группа обязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH₂, Me, NHMe, метокс, CONH₂, OCH₂фторфенила и гидроксила; или R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R¹¹ является водородом, и

R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇гидроксила, СОС₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR¹⁶⁺₄);

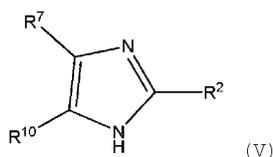
R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил обязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилгидроксила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил обязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁶ группы независимо выбирают из C₁₋₄алкила и фенила, фенил обязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³; и

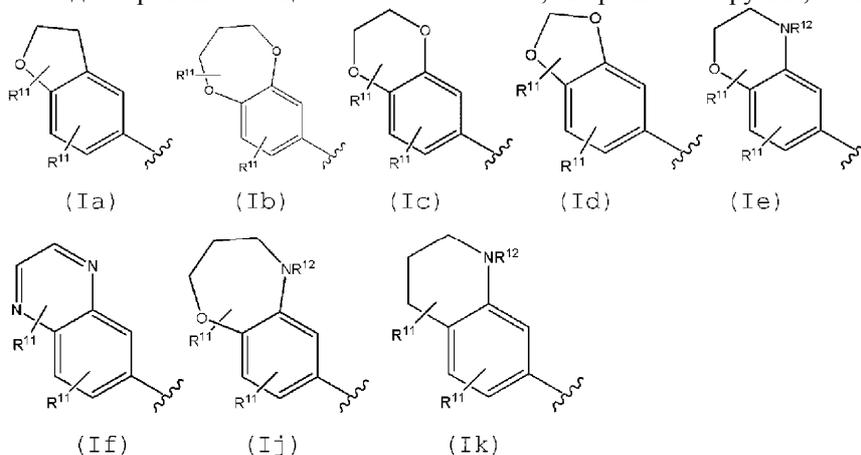
R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенил обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфинила), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, гидроксила, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, СОС₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH¹⁶⁺₄), и пиридил обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфинила), C₁₋₄алкокси, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, гидроксила, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, СОС₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH¹⁶⁺₄).

Согласно другому предпочтительному варианту второго аспекта данного изобретения, представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (V)



где R^2 является NH_2 ;

R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} является водородом, и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR^{16+});

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

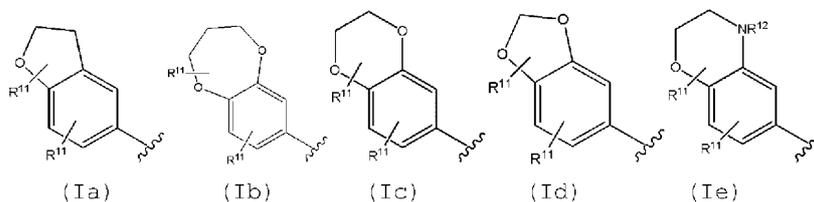
R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

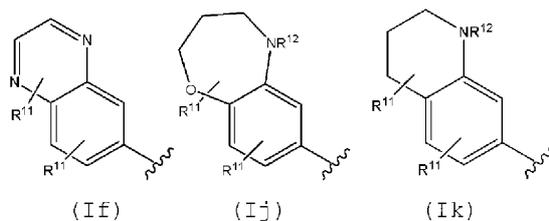
R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, фенил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, O (оксо), S (сульфинила), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH^{16+}), и пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, O (оксо), S (сульфинила), C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH^{16+}).

Предпочтительно R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} алкил, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 циклоалкила, OC_3 циклоалкила, OCF_3 и гидроксила, и пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 циклоалкила, OC_3 циклоалкила, OCF_3 и гидроксила. Более предпочтительно, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из NH_2 , Me и C_{1-2} алкила, и пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH_2 , $NHMe$ и C_{1-2} алкила.

Предпочтительно R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:





где каждый R^{11} является водородом, и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR^{16+});

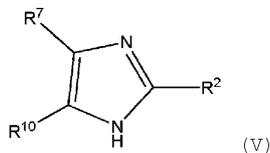
R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

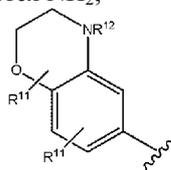
R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 .

Предпочтительно R^{10} является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 циклоалкила, OC_3 циклоалкила, OCF_3 и гидроксила. Более предпочтительно, пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH_2 , $NHMe$ и C_{1-2} алкила.

Согласно другому предпочтительному варианту второго аспекта данного изобретения, представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (V)



где R^2 является NH_2 ;



R^7 является

каждый R^{11} является водородом, и

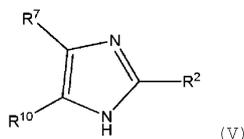
R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} и C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

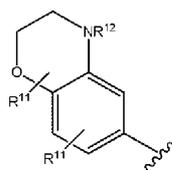
R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ; и

R^{10} является пиридильной группой, где пиридильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 , и метила.

Согласно другому предпочтительному варианту второго аспекта данного изобретения, представлено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (V)



где R^2 является NH_2 ;



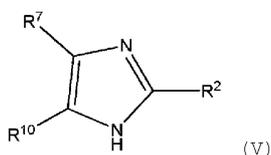
R^7 является каждый R^{11} является водородом, и R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} и C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

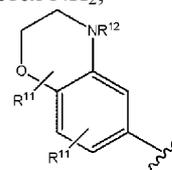
R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ; и

R^{10} является пиридинильной группой, где пиридинильная группа необязательно замещена метилом.

Согласно другому предпочтительному варианту второго аспекта данного изобретения, представлено соединение общей формулы (V), или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



где R^2 является NH_2 ;



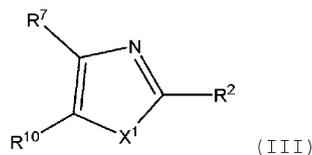
R^7 является каждый R^{11} является водородом, и R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} и C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ; и

R^{10} является пиридинильной группой, замещенной метилом, предпочтительно, R^{10} является

Согласно первому варианту соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или сложного эфира для применения в лечении инфекции или заболевания, вызванного бактерией Enterobacteriaceae согласно другому аспекту данного изобретения, представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (III)



где X^1 выбирают из NH или S;

R^2 выбирают из группы, состоящей из NHR^3 , Cl, гидроксила, $-CH_2NR^5R^6$, COOH и $-CONR^3R^4$;

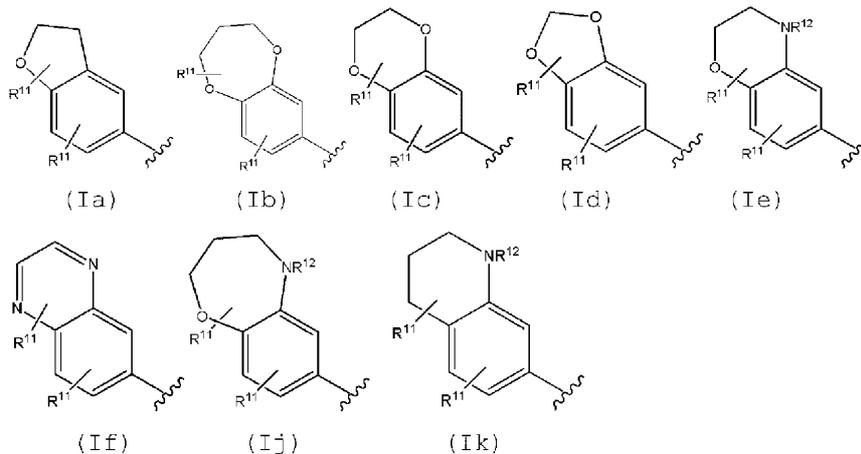
R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила;

R^5 и R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} алкила;

R^7 выбирают из группы, состоящей из фенила, моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероцикла и моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероарила, где фенил, 6-членная гетероциклическая и 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены одним или более заместите-

лями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH₂, NHMe, C₁₋₂алкила, C₁₋₂алкокси, CONR³R⁴, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN и гидроксила;

или R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R¹¹ независимо выбирают из водорода, галогена, O (оксо) и C₁₋₄алкила; и

R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислота и четвертичного аммониевого катиона (NR¹⁶₄⁺);

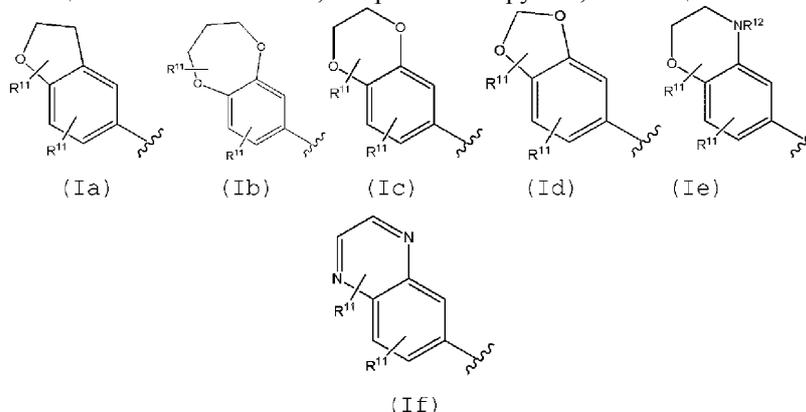
R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилгидроксила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁶ группы независимо выбирают из C₁₋₄алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

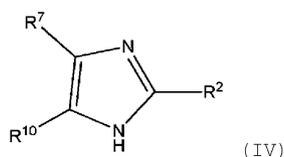
R⁹ выбирают из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, метила, NH₂, NHMe и OH;

R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из фенила и моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероарила и моноциклического 6-членного азотсодержащего гетероциклила, где фенил, 6-членная гетероарильная и 6-членная гетероциклическая группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфила), C₁₋₄алкокси, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, гидроксила, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH¹⁶₄⁺); или R¹⁰ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R¹¹ независимо выбирают из водорода, галогена и C₁₋₄алкила и R¹² выбирают из водорода и C₁₋₄алкила.

Согласно другому предпочтительному варианту другого аспекта данного изобретения, представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (IV)



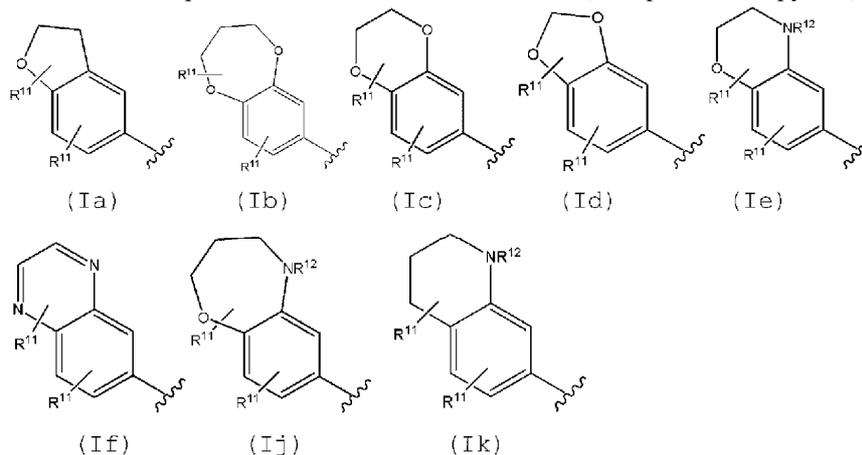
где R^2 выбирают из группы, состоящей из NHR^3 или $-CH_2NR^5R^6$;

R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила;

R^5 и R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} алкила;

R^7 выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила и пиримидина, где фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 , Me, NMe, метокси, этокси, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN и гидроксила;

или R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода, F, O (оксо), метила и этила; и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR^{16+});

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

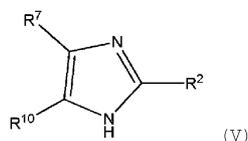
R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^9 выбирают из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного F, метилом, NH_2 и OH; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила и пиридинона, где фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, O (оксо), S (сульфинила), C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH^{16+}).

Предпочтительно R^2 является NH_2 в указанных выше предпочтительных вариантах другого аспекта данного изобретения.

Согласно другому предпочтительному варианту другого аспекта данного изобретения, представлено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (V)

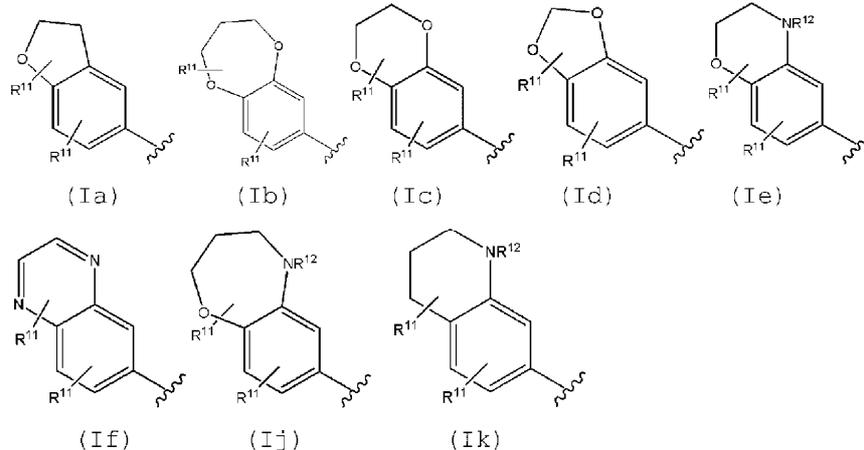


где R^2 является NH_2 ;

R^7 выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная и пиридинная группы

необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH₂, Me, NHMe, метокси, CONH₂, OCH₂фторфенила и гидроксила;

или R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R¹¹ является водородом, и

R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NR¹⁶⁺);

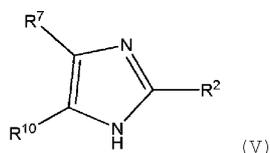
R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилгидроксила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁶ группы независимо выбирают из C₁₋₄алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³; и

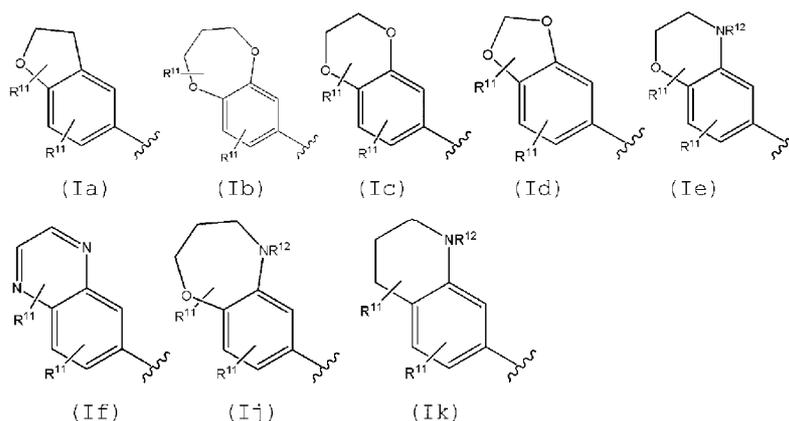
R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, O (оксо), S (сульфинила), C₁₋₄алкокси, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, гидроксила, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇циклоалкила, C₄₋₇гетероциклила, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴, C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкила, COC₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона (NH¹⁶⁺).

Согласно другому предпочтительному варианту другого аспекта данного изобретения, представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (V)



где R² является NH₂;

R⁷ является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} является водородом и R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

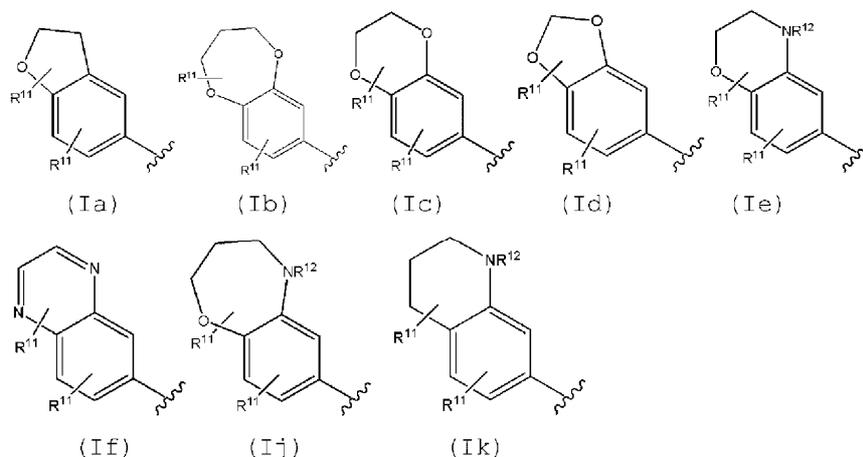
R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилгидроксила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO_2R^{13} , фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ;

R^{16} группы независимо выбирают из C_{1-4} алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR^3R^4 , OR^3 и SR^3 ; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, O (оксо), S (сульфинила), C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона ($NH^{16}_4^+$).

Предпочтительно R^{10} выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридила, где фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 циклоалкила, OC_3 циклоалкила, OCF_3 и гидроксила. Более предпочтительно, фенильная и пиридинная группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH_2 , $NHMe$ и C_{1-2} алкила.

Предпочтительно R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} является водородом, и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероциклила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, аминокислоты и четвертичного аммониевого катиона ($NR^{16}_4^+$);

R^{13} выбирают из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, вы-

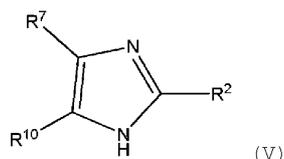
бранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилгидроксила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

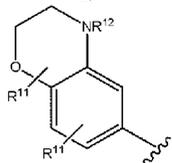
R¹⁶ группы независимо выбирают из C₁₋₄алкила и фенила, фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³.

Предпочтительно R¹⁰ является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH₂, NHMe, C₁₋₂алкила, C₁₋₂алкокси, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃циклоалкила, ОС₃циклоалкила, OCF₃ и гидроксила. Более предпочтительно, пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, NH₂, NHMe и C₁₋₂алкила.

Согласно другому предпочтительному варианту другого аспекта данного изобретения, представлено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (V)



где R² является NH₂;



R⁷ является

каждый R¹¹ является водородом, и

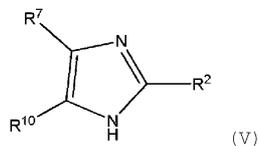
R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴ и C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

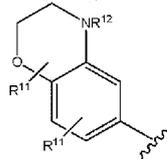
R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³; и

R¹⁰ является пиридильной группой, где пиридильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH₂ и метила.

Согласно другому предпочтительному варианту другого аспекта данного изобретения, представлено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир, имеющее общую формулу (V)



где R² является NH₂;



R⁷ является

каждый R¹¹ является водородом, и

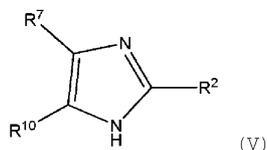
R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄алкил-OR¹⁴ и C₁₋₄алкил-NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

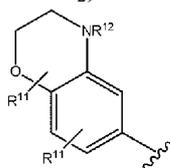
R¹³ выбирают из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероари-

ла, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂-алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³; и R¹⁰ является пиридинильной группой, где пиридинильная группа необязательно замещена метилом.

Согласно другому предпочтительному варианту другого аспекта данного изобретения, представлено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или сложный эфир



где R² является NH₂;



R⁷ является

каждый R¹¹ является водородом, и

R¹² выбирают из водорода, C₁₋₄-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₄-алкил-CO₂R¹⁴, C₁₋₄-алкил-OR¹⁴ и C₁₋₄-алкил-NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода, C₁₋₄-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, фенила, моноциклического 5-6-членного гетероарила и SO₂R¹³, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂-алкила, O (оксо), S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³;

R¹³ выбирают из C₁₋₄-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, фенила и моноциклического 5-6-членного гетероарила, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₂-алкила, O (оксо),

S (сульфинила), NR³R⁴, OR³ и SR³; и

R¹⁰ является пиридинильной группой, замещенной метилом, предпочтительно R¹⁰ является

Медицинское применение, способы лечения и фармацевтические составы.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут применяться в лечении бактериальных инфекций и заболеваний, вызванных Enterobacteriaceae. Таким образом, изобретение охватывает соединения, описанные здесь, для применения в медицине (например, для применения в лечении или профилактике), способы медицинского лечения или профилактики, включающие введение соединений, описанных здесь, а также фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные здесь.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут обладать бактериостатическим или бактерицидным действием против Enterobacteriaceae.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут поражать одну или более бактерий следующих родов

Enterobacteriaceae: Arsenophonus, Brenneria, Buchnera, Budvicia, Buttiauxella, Cedecaea, Citrobacter, Cosenzaea, Cronobacter, Dickeya, Edwardsiella, Enterobacillus, Enterobacter, Erwinia, Escherichia, Ewingella, Franconibacter, Gibbsiella, Hafnia, Izhakiella, Kosakonia, Klebsiella, Kluyvera, Leclercia, Lelliottia, Leminorella, Levinea, Lonsdalea, Mangrovibacter, Moellerella, Morganella, Obesumbacterium, Pantoea, Pectobacterium, Phaseolibacter, Photorhabdus, Plesiomonas, Pluralibacter, Pragia, Proteus, Providencia, Pseudocitrobacter, Rahnella, Raoultella, Rosenbergiella, Rouxiella, Saccharobacter, Salmonella, Samsonia, Serratia, Shigella, Shimwellia, Siccibacter, Sodalis, Tatumella, Thorsellia, Trabuhsiella, Wigglesworthia, Xenorhabdus, Yersinia и Yokenella.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры особенно эффективны в лечении инфекций, вызванных Enterobacteriaceae.

Предпочтительно, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически

приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут применяться для лечения инфекций, вызванных Enterobacteriaceae, которые имеют форму биопленки.

Предпочтительно, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры также могут применяться в лечении других состояний, лечимых уничтожением или снижением инфекции Enterobacteriaceae. В этом случае они будут действовать вторично вместе, например, с химиотерапевтическим агентом, применяемым в лечении рака.

Предпочтительно, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут применяться в лечении тела человека. Они могут применяться в лечении тела животного. В частности, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут применяться для лечения коммерческих животных, таких как домашний скот. Альтернативно, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут применяться для лечения домашних питомцев, таких как кошки, собаки и т.д.

Заболевание или инфекция Enterobacteriaceae может включать интоксикацию одним или более бактериальными токсинами, включая, например, эндотоксины, экзотоксины и/или токсические ферменты. Таким образом, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры находят применение в лечении интоксикации Enterobacteriaceae. В таких вариантах, предпочтительным является лечение интоксикации бактериальными эндотоксинами, экзотоксинами и/или токсическими ферментами, например, эндотоксинами, экзотоксинами и/или токсическими ферментами, производимыми Enterobacteriaceae.

Предпочтительно для соединений общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или сложных эфиров, вводимая доза, конечно, будет варьироваться в зависимости от применяемого соединения, способа введения, желаемого лечения и указанного расстройства. Например, если соединение общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры вводят перорально, то суточная доза соединения в соответствии с данным изобретением будет составлять от 0,01 микрограммов на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 миллиграммов на килограмм массы тела (мг/кг).

Размер дозы для терапевтических целей соединений общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или сложных эфиров будет естественным образом варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и способа введения, согласно хорошо известным принципам медицины.

Уровни дозирования, частота введения и длительность лечения соединений общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или сложных эфиров различаются в зависимости от состава и клинического показания, возраста и коморбидных медицинских состояний пациента. Ожидается, что стандартная длительность лечения соединениями общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или сложными эфирами будет варьироваться от одного до семи дней для большинства клинических показаний. Может быть необходимым продление длительности лечения более семи дней в случаях рецидивирующих инфекций или инфекций, связанных с тканями или имплантированными материалами, которые плохо снабжаются кровью, включая кости/суставы, дыхательные пути, эндокард и зубные ткани.

Предпочтительно, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут принимать любую форму. Они могут быть синтетическими, очищенными или выделенными из природных источников с применением методов, описанных в данной области техники.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) могут быть получены, могут храниться и/или вводиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли получают из муравьиной, уксусной, пропионовой, янтарной, гликолевой, глюконовой, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, глюкуроновой, малеиновой, фумаровой, пировиноградной, аспарагиновой, глутаминовой, бензойной, антрацилиновой, мезиловой, стеариновой, салициловой, п-гидроксибензойной, фенилуксусной, миндальной, эмбоновой (памоевой), метансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой, пантотеновой, толуолсульфоновой, 2-гидроксиэтансульфоновой, сульфаниловой, циклогексиламиносульфоновой, альгеновой, β -гидроксимасляной, галактаровой и галактуронозой кислот.

Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли включают соли металлического иона и соли органического иона. Соли металлического иона включают, но не ограничены ими, подходящие соли щелочного металла (группы Ia), соли щелочноземельного металла (группы IIa) и других физиологически приемлемых ионов металла. Такие соли могут быть получены из ионов алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка. Органические соли могут быть получены из третичных аминов и солей четвертичного аммония, включая, в частности, триметиламин, диэтиламин, N, N' -дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, меглумин (N-

метилглюкамин) и прокаин. Все указанные выше соли могут быть получены специалистами в данной области техники обычными средствами из соответствующего соединения. Обычные методики для выбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны в, например, "Pharmaceuticals -The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Предпочтительно, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры составлены в виде фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические композиции могут включать стабилизаторы, антиоксиданты, красители и разбавители. Фармацевтически приемлемые носители и добавки выбираются таким образом, чтобы побочные эффекты от фармацевтического соединения были минимизированы, и эффективность соединения не снижалась до такой степени, что лечение становится неэффективным.

Фармацевтические композиции могут вводиться энтерально и/или парентерально. Пероральный (внутрижелудочный) является типовым путем введения. Фармацевтически приемлемые носители могут быть в твердых дозированных формах, включая таблетки, капсулы, пилюли и гранулы, которые могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области. Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Парентеральное введение включает подкожный, внутримышечный, внутрикожный, внутривенный и другие способы, известные в данной области техники. Энтеральное введение включает растворы, таблетки, капсулы замедленного высвобождения, капсулы с энтеросолюбильным покрытием и сиропы. При введении фармацевтическая композиция может иметь температуру равную или около температуры тела.

Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники, для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов для получения фармацевтически эстетических и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для производства таблеток. Этими эксципиентами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия, гранулирующие и разрыхляющие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие агенты, например, крахмал, желатин или аравийская камедь, и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или могут быть покрыты известными методами, например, для задержки разложения и всасывания в желудочно-кишечный тракт, и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, может применяться замедляющий материал, такой как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активные ингредиенты смешаны с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активные ингредиенты присутствуют как таковые или смешаны с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Могут быть получены водные суспензии, которые содержат активные продукты в смеси с эксципиентами, подходящими для производства водных суспензий. Такие эксципиенты включают суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь; диспергирующими или смачивающими агентами могут быть природные фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации оксида алкилена с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксиэтанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например, этил- или N-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов, или один или более подсластителей, таких как сахараза или сахарин. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический хлорид натрия. Водные суспензии в соответствии с данным изобретением могут включать суспендирующие агенты, такие как производные целлюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон и трагакант, и смачивающий агент, такой как лецитин. Подходящие консерванты для водных суспензий включают этил- и N-пропил-п-гидроксibenзоат.

Масляные суспензии могут быть составлены суспендированием активных ингредиентов в омега-3 жирной кислоте, растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, конопляном масле или кокосовом масле, и в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для обеспечения приятного на вкус перорального препарата. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии добавлением воды, дают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты представлены уже указанными выше. Дополнительные эксципиенты, например, подсластители, ароматизаторы и красители, также могут присутствовать.

Сиропы и эликсиры, содержащие соединение в соответствии с данным изобретением, могут быть составлены с подсластителями, например, глицерином, сорбитом или сахарозой. Такие составы также могут содержать смягчители, консервант и ароматизаторы и красители.

Предпочтительно, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут вводиться парентерально, например, подкожно, внутривенно или внутримышечно, или методами вливания, в форме стерильных водных или масляных суспензий для инъекций. Такие суспензии могут быть составлены согласно известному уровню техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, таких как указаны выше, или других приемлемых агентов. Стерильным препаратом для инъекций может быть стерильный раствор или суспензия для инъекций в не токсичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут применяться, имеется вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может применяться любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут найти применение в препаратах для инъекций. Введение также может проводиться ингаляцией, в форме аэрозолей или растворов для небулайзеров, или ректально, в форме суппозитория, полученного смешиванием лекарственного средства с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым при обычной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с выделением лекарственного средства. Такими материалами являются масло какао и полиэтиленгликоли. Также в данное изобретение включены буккальное и подъязычное введение, включая введение в форме таблеток для рассасывания, пастилок или жевательной резинки, содержащей соединения, указанные здесь. Соединения могут быть вложены в ароматическую основу, обычно сахарозу и аравийскую камедь или трагакант.

Другие способы введения соединений общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или сложных эфиров включают кожные пластыри, которые выделяют лекарственные средства непосредственно в и/или через кожу субъекта.

Местные системы доставки также включены в данное изобретение и включают мази, порошки, спреи, кремы, желе, глазные примочки, растворы или суспензии.

В композиции в соответствии с данным изобретением могут быть добавлены дополнительные агенты, такие как, например, улучшители вязкости, консерванты, поверхностно-активные вещества и улучшители проникновения. Образующие вязкость агенты включают, например, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидоксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Такие агенты обычно применяют в количестве от около 0,01 до около 2 мас.% фармацевтической композиции.

Консерванты необязательно применяют для предотвращения роста микробов до или во время применения. Подходящие консерванты включают поликватерний-1, хлорид бензалкония, тимеросал, хлорбутанол, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, динатрийэдетат, сорбиновую кислоту или другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Обычно такие консерванты применяют в количестве от около 0,001 до около 1,0 мас.% фармацевтической композиции.

Растворимость компонентов данных композиций может быть улучшена поверхностно-активным веществом или другим подходящим соразтворителем в композиции. Такие соразтворители включают полисорбаты 20, 60 и 80, полиоксиэтиленовые/полиоксипропиленовые поверхностно-активные вещества (например, Pluronic F-68, F-84 и P-103), циклодекстрин или другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Обычно такие соразтворители применяют в количестве от около 0,01 до около 2 мас.% фармацевтической композиции.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты и носители включают все, указанные выше, и подобные. Приведенные выше соображения, касающиеся эффективных составов и методов введения, хорошо известны в данной области и описаны в стандартных учебниках. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Lippincott, Williams and Wilkins), 2000; Lieberman et al., ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y. (1980) и Kibbe et al., ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Edition), American Pharmaceutical Association, Washington (1999). Таким образом, в вариантах, где соединение в соответствии с данным изобретением составлено вместе с фармацевтически при-

емлемым эксципиентом, может быть использован любой подходящий эксципиент, включая, например, инертные разбавители, разрыхлители, связующие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция и лактозу, в то время как кукурузный крахмал и альгиновая кислота являются подходящими разрыхлителями. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин, в то время как смазывающий агент, если присутствует, обычно представляет собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Фармацевтические композиции могут принимать любую подходящую форму и включают, например, таблетки, эликсиры, капсулы, растворы, суспензии, порошки, гранулы, лаки для ногтей, лаки и виниры, кожные пластыри и аэрозоли.

Фармацевтическая композиция может принимать форму набора частей, причем этот набор может включать композицию в соответствии с данным изобретением вместе с инструкциями по применению и/или множеством различных компонентов в стандартной дозированной форме. Для перорального введения соединение в соответствии с данным изобретением может быть составлено в твердые или жидкие препараты, такие как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, таблетки для рассасывания, расплавы, порошки, гранулы, растворы, суспензии, дисперсии или эмульсии (где растворы, суспензии, дисперсии или эмульсии могут быть водными или не водными). Твердые единичные дозированные формы могут быть капсулами, которые могут быть обычными твердыми или мягкими желатиновыми капсулами, содержащими, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие агенты и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал. Таблетки для перорального применения могут включать соединение в соответствии с данным изобретением либо отдельно, либо вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, разрыхлители, связующие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция и лактозу, в то время как кукурузный крахмал и альгиновая кислота являются подходящими разрыхлителями. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин, в то время как смазывающий агент, если присутствует, обычно представляет собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При желании таблетки могут быть покрыты материалом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки всасывания в желудочно-кишечном тракте. Капсулы для перорального применения включают твердые желатиновые капсулы, в которых соединение в соответствии с данным изобретением смешано с твердым разбавителем, и мягкие желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло. Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат. Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или составов для распыления, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области техники как подходящие. Для внутримышечного, внутрибрюшинного, подкожного и внутривенного введения соединения в соответствии с данным изобретением, как правило, представлены в стерильных водных растворах или суспензиях, забуференных до подходящего pH и изотоничности.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры также могут быть представлены в виде липосомных составов.

В другом варианте, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры таблетированы с обычными основами для таблеток, такими как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал, в сочетании со связующими агентами, такими как аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин, разрыхлителями, предназначенными для способствования разрушению и растворению таблетки после введения, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая камедь, смазывающими агентами, предназначенными для улучшения текучести порошков для таблеток и для предотвращения прилипания материала таблетки к поверхностям пресс-форм и поршней для таблеток, например, тальком, стеариновой кислотой или стеаратом магния, кальция или цинка, красителями, пигментами и ароматизаторами, предназначенными для улучшения эстетических качеств таблеток и чтобы сделать их более приемлемыми для пациента.

Подходящие эксципиенты для применения в пероральных жидких дозированных формах включают разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты, с или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего агента или эмульгирующего агента.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры также могут вводиться парентерально, то есть, подкожно, внутривенно, внутримышечно или внутрибрюшинно. В таких вариантах соединение представлено в виде доз для инъекций в физиологически приемлемом разбавителе вместе с фармацевтическим носителем (который может быть стерильной жидкостью или смесью жидкостей). Подходящие жидкости включают воду, физиологический раствор, водную декстрозу и родственные соединения растворов, спирт (такой как этанол, изопропанол или гексадециловый спирт), гликоли (такие как пропиленгликоль или полиэтиленгли-

коль), глицеринкетали (такие как 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол), простые эфиры (такие как поли(этиленгликоль) 400), масло, жирную кислоту, сложный эфир или глицерид жирной кислоты, или ацетилированный глицерид жирной кислоты с или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества (такого как мыло или моющее средство), суспендирующий агент (такой как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза), или эмульгирующий агент и другие фармацевтические адьюванты. Подходящие масла, которые могут применяться в парентеральных составах в соответствии с данным изобретением, включают масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, конопляное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелин и минеральное масло.

Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту и изостеариновую кислоту. Подходящими эфирами жирных кислот являются, например, этилолеат и изопропилмири-стат. Подходящие мыла включают соли жирных щелочных металлов, аммония и триэтанолamina, а подходящие моющие средства включают катионные моющие средства, например, галогениды диметилдиалкиламмония, галогениды алкилпиридиния и ацетаты алкиламинов; анионные моющие средства, например, сульфаты алкила, арила и олефина, сульфаты алкила, олефина, простого эфира и моноглицерида, и сульфосукцинаты; неионные моющие средства, например, оксиды жирных аминов, алканоламиды жирных кислот и сополимеры полиоксипропиленполипропилена; и амфотерные моющие средства, например, алкил-бета-аминопропионаты и соли четвертичного аммония 2-алкилимидазолина, а также их смеси.

Парентеральные композиции в соответствии с данным изобретением обычно содержат от около 0,5 до около 25 мас.% соединения в соответствии с данным изобретением в растворе. Консерванты и буферы также могут применяться. Для минимизации или исключения раздражения в месте инъекции такие композиции могут содержать неионное поверхностно-активное вещество, имеющее гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) от около 12 до около 17. Количество поверхностно-активного вещества в таких составах варьируется от около 5 до около 15 мас.%. Поверхностно-активное вещество может быть отдельным компонентом, имеющим указанный выше ГЛБ, или может быть смесью двух или более компонентов, имеющих желаемый ГЛБ. Иллюстративные примеры поверхностно-активных веществ, применяемых в парентеральных составах, включают класс сложных эфиров жирных кислот с полиэтиленсорбитаном, например, сорбитан моноолеат и высокомолекулярные продукты присоединения этиленоксида к гидрофобным основаниям, образованные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры также могут вводиться местно, и при этом носитель может подходящим образом содержать раствор, мазь или гелевую основу. Основа, например, может содержать один или более из следующих: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и эмульгаторы и стабилизаторы. Местные составы могут содержать концентрацию соединения от около 0,1 до около 10% мас./об. (масса на единицу объема).

При дополнительном применении, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут быть составлены для применения с одним или более другими лекарственными средствами. В частности, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут применяться в сочетании с анальгетиками, противовоспалительными (например, стероидами), иммуномодулирующими агентами и противосудорожными.

Таким образом, дополнительное применение может быть отражено в конкретной единичной дозировке, разработанной чтобы быть совместимой (или синергизируемой) с другими лекарственными средствами, или в составах, в которых соединение смешано с одним или более противовоспалительными, цитокинами или иммунодепрессивными агентами (или же физически связано с другими лекарственными средствами в единичной дозированной форме). Дополнительные применения также могут быть отражены в композициях фармацевтических наборов в соответствии с данным изобретением, в которых соединение совместно упаковано (например, как часть ряда единичных доз) с антимикробными агентами и/или противовоспалительными. Дополнительное применение также может быть отражено в информации и/или инструкциях, относящихся к совместному введению соединения с антимикробными агентами и/или противовоспалительными.

Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры могут вводиться в сочетании с другими активными соединениями (например, противогрибковыми соединениями, противовирусными соединениями) и, в частности, с другими антибактериальными соединениями. Соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры и другой активный агент (например, другое антибактериальное соединение) могут быть введены в разных фармацевтических составах либо одновременно, либо последовательно с другим активным агентом. Альтернативно, соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры и другой активный агент (например, другое антибактериальное соединение) мо-

гут образовывать часть одного и того же фармацевтического состава.

Все публикации, патенты, заявки на патенты и другие ссылки, упомянутые в здесь, настоящим включены в качестве ссылки во всей их полноте для всех целей, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны для включения в качестве ссылки и их содержание изложено полностью.

Признаки, целые объекты, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом или примером в соответствии с данным изобретением, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту или примеру, описанным здесь, за исключением несовместимости с ними.

Примеры

Изобретение далее описано со ссылкой на конкретные примеры. Они являются только примерными и предназначены только для иллюстративных целей; они не должны рассматриваться как ограничивающие любым образом объем заявленных притязаний или описанное изобретение. Эти примеры составляют наилучший способ, рассматриваемый в настоящее время для практики изобретения.

Применяют следующие аббревиатуры:

Ac	ацетил
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
Ar	арил
Boc	трет-бутоксикарбонил
nBuLi	<i>N</i> -бутиллитий
рассч.	рассчитанный
КДИ	карбонилдимидазол
конц.	концентрированный
д	день
ДХЭ	дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
ГДИБАЛ	гидрид диизобутилалюминия
ДИПЭА	диизопропилэтиламин
ДМАП	4-диметиламинопиридин
ДМФ	диметилформамид
ЭДК	гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимида
ИЭ+	ионизация электрораспылением
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Пр.	Пример
ч	час (ы)
ГБТУ	гексафторфосфат <i>O</i> -бензотриазол- <i>N, N, N', N'</i> -тетраметилурония
НОВt	гидрат 1-гидроксибензотриазола
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
МСВР	масс-спектрометрия высокого разрешения
Пром.	Промежуточное соединение
ЖХМС	Жидкостная хроматография масс-спектрометрия
ДАЛ	диизопропиламид лития
М	моль
Me	метил
МХПБК	мета-хлорпербензойная кислота

MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мин	минута (ы)
Ms	метансульфонат
МС	масс-спектрометрия
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
NIS	N-йодсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
Rf	Время удержания
КТ (или кт)	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
СКО	сильный катионный обмен
ИМ	исходный материал
ТФК	трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран

Метод эксперимента.

Реакции проводят при комнатной температуре, если не указано иначе. Микроволновые реакции проводят с применением микроволнового реактора SEM Discover с применением технологических флаконов с алюминиевыми крышками и мембраной. Препаративную флэш-хроматографию проводят с применением силикагеля (100-200 меш).

Преп. ВЭЖХ проводят с применением одного из следующих способов: инструмент - Agilent-1260 infinity; колонка: Sunfire C8 (19×250) мм, 5 мк или Sunfire C18 (19×250) мм, 5 мк; растворители: растворитель А=5 мМ ацетата аммония в воде; растворитель В=ацетонитрил/растворитель А=0,1% ТФК; растворитель В=ацетонитрил/растворитель А; длина волны определения 214 нм. Инструмент Waters 2767 autoprер с датчиком 2998; колонка: X TERRA C18 (19×250) мм, 10 мк или Sunfire C18 (19×250) мм, 10 мк; растворители: растворитель А=5 мМ ацетат аммония в воде; растворитель В=ацетонитрил/растворитель А=ацетонитрил; растворитель В=0,1% ТФК в воде; длина волны определения 214 нм. Собирают самые чистые фракции, концентрируют и сушат в вакууме. Соединения обычно сушат в вакуумной печи при 40°С до анализа чистоты. Анализ соединения проводят на Waters Acquity СВЭЖХ, Waters 3100 PDA датчик, SQD; колонка: Acquity BEH C-18, 1,7 микрона (мкм), 2,1×100 мм; градиент [время (мин)/растворитель В в А (%): 0, 00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; растворители: растворитель А=5 мМ ацетат аммония в воде; растворитель В=ацетонитрил; объем впрыска 1 мкл; длина волны определения 214 нм; температура колонки 30°С; скорость потока 0,3 мл/мин или Waters Acquity СВЭЖХ, Waters 3100 PDA датчик, SQD; колонка: Acquity HSS-T3, 1,8 мкм, 2,1×100 мм; градиент [время (мин)/растворитель В в А (%): 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; растворители: растворитель А=0,1% трифторуксусная кислота в воде; растворитель В=ацетонитрил; объем впрыска 1 мкл; длина волны определения 214 нм; температура колонки 30°С; скорость потока 0,3 мл/мин.

400 МГц спектр ¹Н ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывают на спектрометре Avance Bruker AV400. В ЯМР спектре химические сдвиги (δ) выражены в ч/млн относительно пика остаточного растворителя. Аббревиатуры имеют следующие значения: ш=широкий сигнал, с=синглет, д=дублет, т=триплет, дд=дублет дублетов, ддд=дублет двойных дублетов. Аббревиатуры могут быть объединены и другие схемы не имеют сокращений.

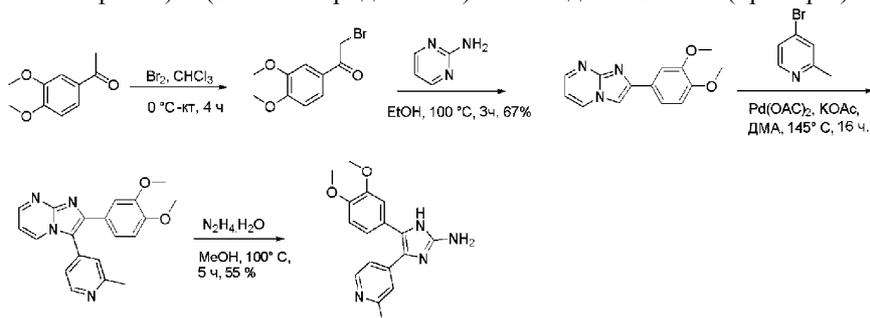
Полученные соединения называют с применением ChemBioDraw Ultra 13,0 от CambridgeSoft.

В отсутствие промежуточного синтеза соединения являются коммерчески доступными.

Примеры и промежуточные соединения.

Способ синтеза 1.

5-(3,4-Диметоксифенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин (пример 1)



2-Бром-1-(3,4-диметоксифенил)этан-1-он.

К раствору 1-(3,4-диметоксифенил)этан-1-она (5,0 г, 27,7 ммоль) в CHCl_3 (100 мл) добавляют раствор брома (1,4 мл, 27,7 ммоль) в CHCl_3 (25 мл) при 0°C по каплям в течение периода 1 ч. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч и нагревают до кт. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором бикарбоната (100 мл) и экстрагируют ДХМ (2×100 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(3,4-диметоксифенил)этан-1-она в виде коричневого твердого вещества. Выход: 3,1 г (неочищенный). Неочищенный продукт применяют без дальнейшей очистки.

2-(3,4-Диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиримидин.

К раствору 2-бром-1-(3,4-диметоксифенил)этан-1-она (3,0 г, 11,6 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляют пиримидин-2-амин (1,1 г, 11,6 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт. Твердый осадок фильтруют, промывают Et_2O (50 мл) и сушат при пониженном давлении с получением 2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиримидина в виде желтого твердого вещества. Выход: 2,01 г (67%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 256,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,20 (д, $J=6$, 6 Гц, 1H), 8,90 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,50-7,68 (м, 3H), 7,16 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,84 (с, 3H).

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин.

Смесь 2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиримидина (1,0 г, 3,92 ммоль), 4-бром-2-метилпиридина (539 мг, 3,13 ммоль) и ацетата калия (768 мг, 7,84 ммоль) в диметилацетамиде (10,0 мл) продувают N_2 газом в течение 10 мин и добавляют $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (43 мг, 0,19 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь продувают N_2 газом в течение 5 мин и перемешивают еще при 145°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют H_2O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл), объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенная ЖХМС показала образование двух региоизомеров с желаемой массой 60 и 33% соответственно. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 620 мг (неочищенный). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 347,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

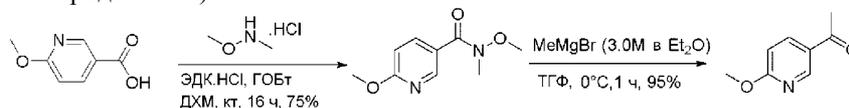
5-(3,4-Диметоксифенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин.

К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина (400 мг, 1,15 ммоль) добавляют гидрат гидразина (0,3 мл, 5,8 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 5 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (20 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают водой (25 мл) и сушат при пониженном давлении. Твердое вещество далее растирают с Et_2O (10 мл) и сушат при пониженном давлении с получением 5-(3,4-диметоксифенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин в виде желтого твердого вещества. Выход: 200 мг (55%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 311,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ЖХ чистота 99,7% (Врем. удерж. - 4,42 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,93 (шс, 1H), 8,19 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,93-7,45 (м, 5H), 5,37 (шс, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Промежуточное соединение 1.

1-(6-Метоксипиридин-3-ил)этан-1-он



N,6-диметокси-N-метилникотинамид.

К раствору 6-метоксиникотиновой кислоты (5 г, 32,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют EDCl.HCl (12,5 г, 65,3 ммоль), ГОБТ (4,99 г, 32,6 ммоль) и триэтиламин (13,7 мл, 98,0 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 15 мин и добавляют гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (3,8 г, 39,2 ммоль). Реакционную смесь далее перемешивают при кт в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ДХМ (2×50 мл), и органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 10% EtOAc в гексане с получением N, 6-диметокси-N-метилникотинамида в виде желтой жидкости. Выход: 4,8 г (75%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 197,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,49 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,26 (с, 3H).

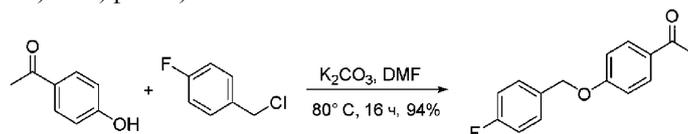
1-(6-Метоксипиридин-3-ил)этан-1-он.

К раствору N, 6-диметокси-N-метилникотинамида (4,8 г, 24,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют бромид метилмагния (3М в Et₂O, 24,4 мл, 73,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×25 мл), и органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 3,51 г (95%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 152,13 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).

Промежуточное соединение 2.

1-(4-((4-Фторбензил)окси)фенил)этан-1-он

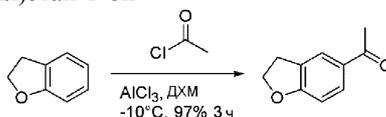


К раствору 1-(4-гидроксифенил)этан-1-она (5 г, 36,6 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют 1-(хлорметил)-4-фторбензол (5,3 г, 36,6 ммоль) и K₂CO₃ (15,17 г, 109,9 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт, разбавляют H₂O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирают с Et₂O (50 мл), фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением 1-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)этан-1-она в виде беловатого твердого вещества. Выход: 8,5 г (94%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 245,08 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47-7,57 (м, 2H), 7,18-7,27 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,18 (с, 2H), 2,52 (с, 3H).

Промежуточное соединение 3.

1-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этан-1-он

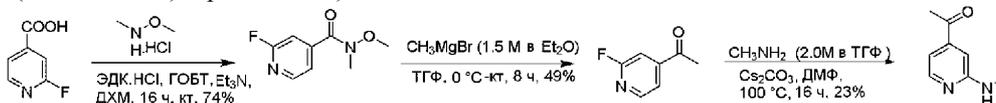


К раствору 2,3-дигидробензофурана (1 г, 8,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ацетилхлорид (1,3 г, 16,6 ммоль) и AlCl₃ (3,3 г, 24,6 ммоль) медленно при -10°C. Реакционную смесь перемешивают при -10°C в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют 5% водной HCl (10 мл) и экстрагируют ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором бикарбоната (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этан-1-она в виде коричневой жидкости. Выход: 1,34 г (97%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 163, 0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,86 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,66 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,25 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H).

Промежуточное соединение 4.

1-(2-(Метиламино)пиридин-4-ил)этан-1-он



2-Фтор-N-метокси-N-метилизоникотинамид.

К раствору 2-фторизоникотиновой кислоты (5,0 г, 36,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют гидрохлорид N-метоксиметанамина (5,3 г, 54,7 ммоль), ГОБТ (5,17 г, 38,32 ммоль), ЭДК·HCl (14,1 г, 91,2 ммоль) и Et₃N (20,4 мл, 146 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ДХМ (3×100 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на системе Combiflash с применением 40 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 20% EtOAc в гексане с получением 2-фтор-N-метокси-N-метилизоникотинамида в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 5,0 г (74%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 185,20 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,27-8,31 (м, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,55 (с, 3H).

1-(2-Фторпиридин-4-ил)этан-1-он.

К раствору 2-фтор-N-метокси-N-метилизоникотинамида (5,0 г, 27,0 ммоль) в сухом ТГФ (120 мл) добавляют MeMgBr (1,5M р-р в Et₂O, 27 мл, 40,5 ммоль) медленно при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 8 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят льдом-водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(2-фторпиридин-4-ил)этан-1-она в виде бледно-желтой жидкости, которую применяют для следующей реакции без дальнейшей очистки. Выход: 2,2 г (49,6%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 140,15 [M+H]⁺.

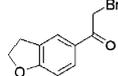
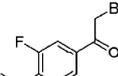
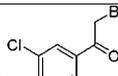
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,39 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,37 (шс, 1H), 2,63 (с, 3H).

1-(2-(Метиламино)пиридин-4-ил)этан-1-он.

К смеси 1-(2-фторпиридин-4-ил)этан-1-она (6,0 г, 42,9 ммоль) и CS₂CO₃ (41,9 г, 128,6 ммоль) в сухом ДМФ (60 мл) добавляют метиламин (2,0 M в ТГФ, 42,7 мл, 85,7 ммоль) при кт. Реакционный сосуд герметично закрывают, и реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют холодной водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на системе Combiflash с применением 40 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 10% EtOAc в гексане с получением 1-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,5 г (23,4%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 151, 10 [M+H]⁺.

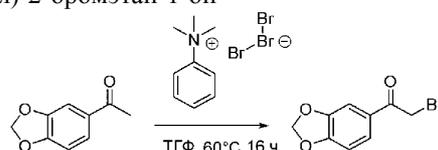
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,13 (д, J=5, 84 Гц, 1H), 6,85-6,87 (м, 2H), 6,79 (шс, 1H), 2,80 (шс, 3H), 2,49 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 2-бром-1-(3,4-диметоксифенил)этан-1-она.

Наименование	Пром .	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР & ЖХМС
2-Бром-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этан-1-он	5		50%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 241,09 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,81-7,96 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,65 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,24 (т, J=8,8 Гц, 2H)
2-Бром-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этан-1-он	6		70%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,76-7,89 (м, 2H), 7,24-7,41 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).
2-Бром-1-(3-хлор-4-метоксифенил)этан-1-он	7		56%	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 261,23 [M-H] ⁻

Промежуточное соединение 8.

1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-бромэтан-1-он



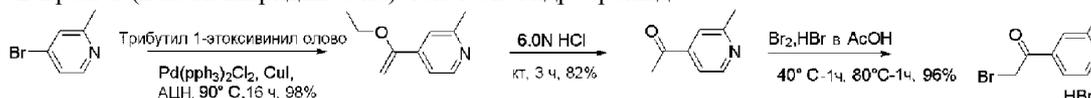
К раствору 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-она (1 г, 6,09 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют трибромид триметилфениламмония (2,75 г, 7,01 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-бромэтан-1-она в виде коричневого твердого вещества. Выход: 1,4 г (неочищенный); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 243,19 [M+H]⁺. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-бромэтан-1-она.

Наименование	Пром .	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
2-Бром-1-(4-(4-фторбензил)окси)фенил)этан-1-он	9		76%	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 321,02 [M-H] ⁻
2-Бром-1-(3-фтор-4-гидроксифенил)этан-1-он	10		40%	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 231,04 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,05 (шс, 1H), 7,55-7,94 (м, 2H), 6,95-7,18 (м, 1H), 4,82 (с, 2H)
2-Бром-1-(4-(4-фторбензил)окси)фенил)этан-1-он	11		94%	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 320,92 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,93-8,02 (м, 2H), 7,44-7,58 (м, 2H), 7,12-7,21 (м, 4H), 5,21 (с, 2H), 4,84 (с, 2H)
2-Бром-1-(4-гидроксифенил)этан-1-он	12		50%	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 212,94 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,52 (шс, 1H), 7,65-8,01 (м, 2H), 6,65-7,01 (м, 2H), 4,78 (с, 2H)

Промежуточное соединение 13.

2-Бром-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он. гидробромид



4-(1-Этоксивинил)-2-метилпиридин.

К смеси 4-бром-2-метилпиридина (2,5 г, 14,5 ммоль) и трибутил 1-этоксивинил олова (10,5 г, 29,1 ммоль) в толуоле (15 мл) продувают газом N₂ при кт в течение 10 мин и туда добавляют Pd(PPh₃)₄ (1/7 г, 1,45 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь продувают газом N₂ в течение 5 мин при кт и перемешивают еще при 110°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт, затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток перемешивают с гексаном (25 мл) и фильтруют через слой целита. Слой целита промывают гексаном (50 мл). Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля, элюируя 0-5% EtOAc в гексане с получением 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиридина в виде бесцветного масла. Выход: 2,35 г (98%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 164,10 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,41 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 8,41 (д, J=4,7 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,91 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H).

1-(2-Метилпиридин-4-ил)этан-1-он.

Суспензию 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиридина (2,6 г, 15,9 ммоль) в 6N HCl (10 мл) перемешивают при кт в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл), подщелачивают до pH 11 с 5N NaOH и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она в виде бесцветного масла. Выход: 1,8 г (82%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 136,05 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,65 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (д, J=4,2 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,57 (с, 3H).

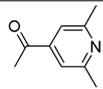
2-Бром-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он.

К раствору 1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она (1,85 г, 13,6 ммоль) в HBr (33% в AcOH, 15 мл) медленно добавляют раствор брома (0,7 мл, 13,6 ммоль) в HBr (33% в AcOH, 3,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 1 ч и затем дополнительно перемешивают при 80°C в течение

ние 1 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт, выливают в Et₂O (100 мл) и перемешивают при кт в течение 30 мин. Осадок фильтруют, промывают Et₂O (20 мл) и сушат при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она (соль HBr) в виде желтого твердого вещества. Выход: 2,8 г (96%).

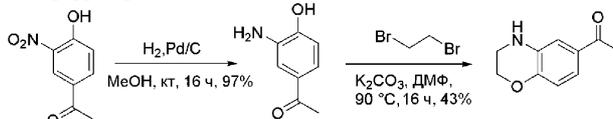
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,89 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,00 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,70 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она.

Наименование	Пром	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)этан-1-он	14		45%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 150,08 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 15.

1-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)этан-1-он



1-(3-Амино-4-гидроксифенил)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору 1-(4-гидрокси-3-нитрофенил)этан-1-она (10 г, 55 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляют 10% Pd/C (1,0 г) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в атмосфере H₂ (1 атм.) в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют через слой целита. Слой целита промывают MeOH (30 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на системе Combiflash с применением 40 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 10% EtOAc в гексане с получением 1-(3-амино-4-гидроксифенил)этан-1-она в виде коричневого твердого вещества. Выход: 8,1 г (97%); МС (ИЭР) для CHNOS m/z 150,02 [M-H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,1 (шс, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,11-7,14 (м, 1H), 6,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,76 (шс, 2H), 2,40 (с, 3H).

1-(3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)этан-1-он.

К раствору 1-(3-амино-4-гидроксифенил)этан-1-она (8,0 г, 52,6 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют K₂CO₃ (29 г, 210 ммоль) и 1,2-дибромэтан (39,5 г, 210 ммоль) при кт. Реакционную смесь далее перемешивают при 90 °С в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют холодной водой (200 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на системе Combiflash с применением 40 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 50% EtOAc в гексане с получением 1-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)этан-1-она в виде коричневого твердого вещества. Выход: 4,03 г (43%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 219,19 [M+H]⁺.

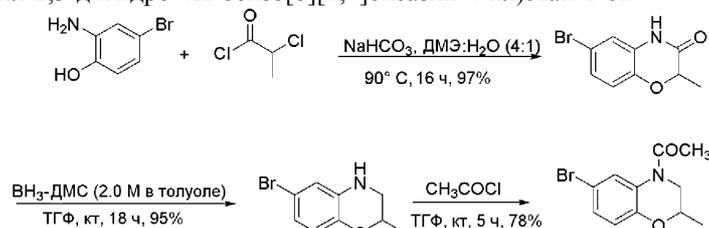
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,15-7,21 (м, 2H), 6,68-6,72 (д, J=8,12 Гц, 1H), 6,01 (шс, 1H), 4,15-4,21 (м, 2H), 3,25-3,31 (м, 2H), 2,51 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 2-бром-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она гидробромида.

Наименование	Пром	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
2-Бром-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)этан-1-он гидробромид	16		52%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 327,98 [M+H] ⁺
2-Бром-1-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)этан-1-он гидробромид	17		84%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 229,01 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,78 (шс, 1H), 8,09 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,11 (дд, J=5,24 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 2,96 (с, 3H)
2-Бром-1-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)этан-1-он гидробромид	18		62%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 256,03 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,15-7,28 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,31 (шс, 2H), 3,34 (шс, 2H)

Промежуточное соединение 19.

1-(6-Бром-2-метил-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он



6-Бром-2-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он.

К смеси 2-амино-4-бромфенола (2,0 г, 10,7 ммоль), NaHCO₃ (2,7 г, 32,1 ммоль) в ДМЭ:Н₂О (4:1, 20 мл) добавляют 2-хлорпропаноилхлорид (1,3 мл, 12,8 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 6-бром-2-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она в виде коричневого твердого вещества. Выход: 2,5 г (97%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,74 (шс, 1H), 6,88-7,12 (м, 3H), 4,68 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 1,41 (д, J=6,7 Гц, 3H). МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 239,93 [M-H]⁻.

6-Бром-2-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин.

К раствору 6-бром-2-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она (1,0 г, 4,14 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) медленно добавляют NH₃-ДМС (2,0 М в толуоле, 6,3 мл, 12,5 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят холодным метанолом (10 мл) и полученную смесь выпаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют насыщенным водн. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до 6-бром-2-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина в виде коричневого твердого вещества. Выход: 900 мг (95%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,50-6,77 (м, 3H), 6,06 (шс, 1H), 4,03-4,06 (м, 1H), 3,31 (шс, 1H), 2,86-2,93 (м, 1H), 1,25 (д, J=6,4 Гц, 3H). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 227,88 [M+H]⁺.

1-(6-Бром-2-метил-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он.

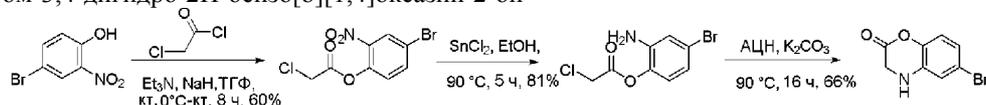
К раствору 6-бром-2-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина (800 мг, 3,52 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляют ацетилхлорид (0,5 мл, 7,01 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 5 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют холодной Н₂О (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Объединенный органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концен-

трируют при пониженном давлении с получением 1-(6-бром-2-метил-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она в виде коричневого твердого вещества. Выход: 830 мг (78%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,20 (шс, 1H), 7,10-7,23 (м, 1H), 6,84 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,29-4,40 (м, 1H), 4,10 (шс, 1H), 3,32 (шс, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,29 (д, $J=6,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 269,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 20.

6-Бром-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-он



4-Бром-2-нитрофенил 2-хлорацетат.

К суспензии NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,44 г, 36,7 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляют раствор 4-бром-2-нитрофенола (4,0 г, 18,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и туда медленно добавляют 2-хлорацетилхлорид (2,0 мл, 25,6 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают еще в течение 7 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют холодной H_2O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-10% EtOAc в гексане с получением 4-бром-2-нитрофенил 2-хлорацетата в виде желтого твердого вещества. Выход: 3,2 г (60%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,38 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=2,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,81 (с, 2H).

2-Амино-4-бромфенил 2-хлорацетат.

К раствору 4-бром-2-нитрофенил 2-хлорацетата (3,0 г, 10,3 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляют конц. HCl (2,5 мл) и SnCl_2 (9,8 г, 51,7 ммоль) при кт. Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 5 ч. ТСХ показала завершение реакции. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют до pH 7 с применением насыщенного водн. раствора Na_2CO_3 и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические фазы сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-20% EtOAc в гексане с получением 2-амино-4-бромфенил 2-хлорацетата в виде коричневого твердого вещества. Выход: 2,2 г (81%). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 264,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

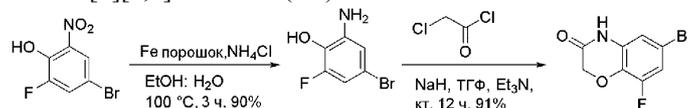
6-Бром-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-он.

К раствору 2-амино-4-бромфенил 2-хлорацетата (1,2 г, 4,58 ммоль) в CH_3CN (15 мл) добавляют K_2CO_3 (3,2 г, 22,9 ммоль) при кт. Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Растворитель выпаривают в вакууме. Остаток разбавляют H_2O (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Органические фазы сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-20% EtOAc в гексане с получением 6-бром-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-он в виде коричневого твердого вещества. Выход: 680 мг (66%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,08 (дд, $J=2,1, 8,5$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,59 (с, 2H). МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 226,01 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 21.

6-Бром-8-фтор-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он



2-Амино-4-бром-6-фторфенол.

К раствору 4-бром-2-фтор-6-нитрофенола (8,0 г, 33,9 ммоль) в $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 100 мл) добавляют порошок Fe (9,1 г, 169,4 ммоль) и AlCl_3 (22,5 г, 169,4 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют через слой целита. Слой целита затем промывают EtOH (50 мл). Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют H_2O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-5% EtOAc в гексане с получением 2-амино-4-бром-6-фторфенола в виде коричневого твердого вещества. Выход: 6,2 г (90%). МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 203,89 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

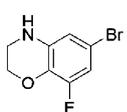
6-Бром-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин.

К раствору 2-амино-4-бром-6-фторфенола (5,0 г, 24,4 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляют Et_3N (5,1 мл, 36,6 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (2,1 мл, 26,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч. Через 2 ч реакционную смесь снова охлаждают до 0°C и порциями

добавляют NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 2,43 г, 6,10 ммоль). Реакционную смесь далее перемешивают при кт в течение 12 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют холодной H₂O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с Et₂O (50 мл) с получением 6-бром-8-фтор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина в виде коричневого твердого вещества. Выход: 5,3 г (91%).

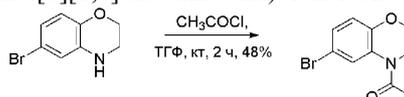
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,01 (шс, 1H), 7,18-7,29 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 243,98 [M-H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 1-(6-бром-2-метил-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она.

Наименование	Пром.	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
6-Бром-8-фтор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин	22		26%	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 230,10 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 6,49-6,63 (м, 2H), 6,38 (шс, 1H), 4,13 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,30 (шс, 2H)

Промежуточное соединение 23.

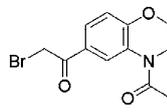
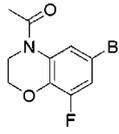
1-(6-Бром-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он

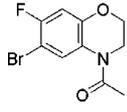
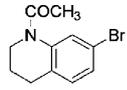


К раствору 6-бром-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина (600 мг, 2,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют ацетилхлорид (330 мг, 4,2 ммоль) медленно при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(6-бром-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 350 мг (48%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,21 (шс, 1H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,25-4,27 (м, 2H), 3,82-3,85 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

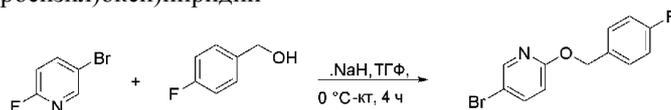
Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 1-(6-бром-2-метил-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она.

Наименование	Пром.	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
1-(4-Ацетил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-2-бромэтан-1-он	24		63%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 298,04 [M+H] ⁺
1-(6-Бром-8-фтор-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	25		68%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,01 (шс, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 4,34 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,66 (т, J=4,5 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H)

1-(6-Бром-7-фтор-2,3-дигидро-4Н-бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	26		65%	МС (ИЭР+) для CHNOS <i>m/z</i> 273,98 [M+H] ⁺
1-(7-Бром-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он	27		69%	МС (ИЭР+) для CHNOS <i>m/z</i> 254,16 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 28.

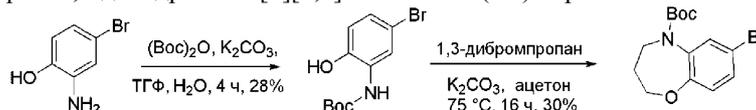
5-Бром-2-((4-фторбензил)окси)пиридин



К раствору (4-фторфенил)метанола (1 г, 5,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляют NaH (60% в минеральном масле, 455 мг, 11,36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и медленно добавляют 5-бром-2-фторпиридин (1,1 г, 8,52 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь далее перемешивают при 8 0°C в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят насыщенным водн. NH₄Cl (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-бром-2-((4-фторбензил)окси)пиридина в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,5 г (неочищенный). МС (ИЭР+) для CHNOS *m/z* 281,90 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 29.

трет-Бутил 7-бром-3,4-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилат



трет-Бутил (5-бром-2-гидроксифенил)карбамат

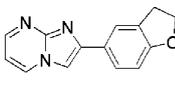
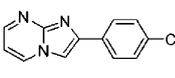
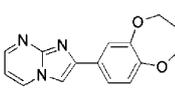
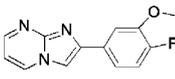
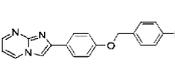
К перемешиваемому раствору 2-амино-4-бромфенола (5,0 г, 26,6 ммоль) в ТГФ:H₂O (1:1, 100 мл) добавляют K₂CO₃ (18,3 г, 133 ммоль), затем ди-трет-бутилдикарбонат (15,1 г, 69,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл).

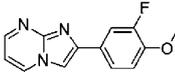
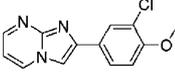
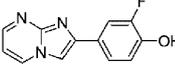
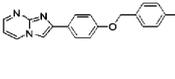
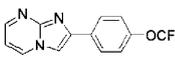
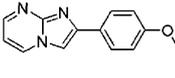
Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляют метанолом (10 мл) и 1,0 М водн. NaOH (20 мл) и H₂O (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при кт и MeOH удаляют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют до pH 7 с применением 1,0 N HCl и экстрагируют ДХМ (3×50 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-5% EtOAc в гексане с получением трет-бутил (5-бром-2-гидроксифенил)карбамата в виде коричневого твердого вещества. Выход: 2,1 г (28%). МС (ИЭР+) для CHNO *m/z* 187,92 [M-100+H]⁺.

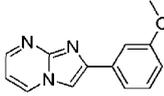
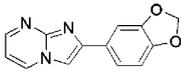
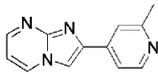
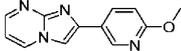
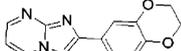
трет-Бутил 7-бром-3,4-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилат.

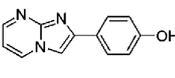
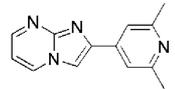
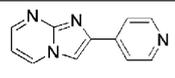
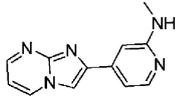
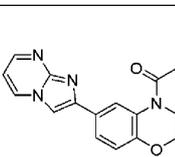
К перемешиваемому раствору трет-бутил (5-бром-2-гидроксифенил)карбамата (1,85 г, 6,42 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляют K₂CO₃ (7,0 г, 51,36 ммоль) и 1,3-дибромпропан (3,9 г, 19,26 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют через слой целита. Слой целита промывают ацетоном (20 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-5% EtOAc в гексане с получением трет-бутил 7-бром-3,4-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества. Выход: 620 мг (30%). МС (ИЭР+) для CHNO *m/z* 328,17 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-*a*]пиримидина.

Наименование	Пром	Структура	Вых од	Спектральные данные 1Н ЯМР & ЖМС
2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	30		72%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O m/z 238,08 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,24 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55-7,60 (м, 1H),
				6,90-7,01 (м, 1H), 4,64 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,27 (т, J=8,8 Гц, 2H)
2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	31		29%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₉ ClN ₄ m/z 230,11 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,7% (Врем. удерж. - 4,27 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,97 (дд, J=1,9, 6,7 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=1,9, 4,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, J=4,0, 6,7 Гц, 1H)
2-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]диоксепин-7-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	32		46%	МС (ИЭР+) для C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O m/z 268,16 [M+H] ⁺
2-(4-Фтор-3-метоксифенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	33		57%	МС (ИЭР+) для C ₁₄ H ₁₁ FN ₄ O m/z 244,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,11 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,55-7,65 (м, 1H), 7,25-7,41 (м, 2H), 3,96 (с, 3H).
2-(4-((4-Фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	34		33%	МС (ИЭР+) для C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O m/z 320,22 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,21 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,91 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,50-7,61 (м, 3H), 7,15-7,30 (м, 4H), 5,19 (с, 2H)

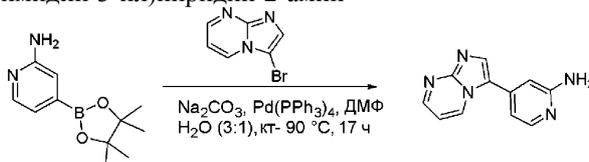
2-(3-фтор-4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	35		29%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₄ OFS m/z 244,15 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,94 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,73-7,87 (м, 2H), 7,19-7,31 (м, 1H), 7,02-7,07 (м, 1H), 3,89 (м, 3H)
2-(3-хлор-4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	36		80%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₄ OCl m/z 260,05 [M+H] ⁺
2-фтор-4-(имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)фенол	37		54%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₄ FO m/z 230,05 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,33 (шс, 1H), 9,09 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,50-7,90 (м, 2H), 7,20 (шс, 1H), 6,92-7,20 (м, 1H)
2-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	38		52%	МС (ИЭР+) для C ₁₈ H ₁₆ N ₄ FO m/z 320,07 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,98 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50-7,60 (м, 2H), 7,07-7,29 (м, 5H), 5,15 (с, 2H)
2-(4-(трифторметокси)фенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	39		78%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₄ OF ₃ m/z 280,15 [M+H] ⁺
2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	40		96%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₂ N ₄ OS m/z 226,12 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,28 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,97 (шс,

				1H), 8,66 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,58-7,63 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H)
2-(3-Метоксифенил)имидазо[1,2-а]пиримидин	41		51%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O m/z 226,06 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,3% (Врем. удерж. - 4,3 мин) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆), 9,20 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,56-7,62 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H)
2-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	42		48%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O m/z 240,06 [M+H] ⁺
2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	43		58%	(МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₁ N ₄ m/z 211,17 [M+H] ⁺
2-(6-Метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	44		4%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₁ N ₄ O m/z 227,06 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,97(д, J=6,5 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,53 (шс, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,01-7,08 (м, 1H), 6,87-6,96 (с, 1H), 3,85 (с, 3H)
2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	45		6%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₁ N ₄ O m/z 254,12 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,91(д, J=6,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,37-7,58 (м, 2H),

				6,83-7,09 (м, 2H), 4,29 (с, 4H)
4- (Имидазо[1,2- а]пиримидин- 2-ил) фенол	46		88%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 212,00 [M+H] ⁺
2-(2,6- диметилпириди н-4- ил) имидазо[1, 2-а]пиримидин	47		30%	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 225,12 [M+H] ⁺
2-(Пиридин-4- ил) имидазо[1, 2-а]пиримидин	48		43%	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 197,13 [M+H] ⁺
4- (Имидазо[1,2- а]пиримидин- 2-ил)-N- метилпиридин- 2-амин	49		36%	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 226,08 [M+H] ⁺
1-(6- (Имидазо[1,2- а]пиримидин- 2-ил)-2,3- дигидро-4Н- бензо[б][1,4] оксазин-4- ил) этан-1-он	50		нео чищ ен ный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 295,11 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 51.

4-(Имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-амин

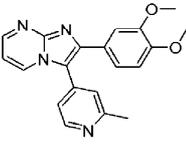
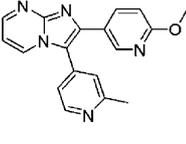
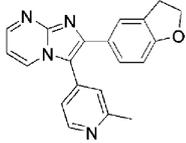


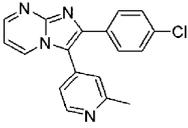
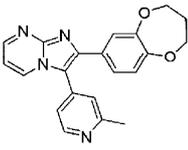
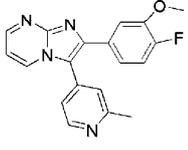
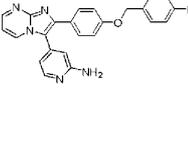
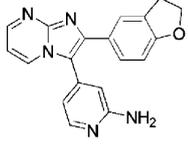
Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (1,0 г, 4,54 ммоль), 3-бромимидазо[1,2-а]пиримидина (899 мг, 4,54 ммоль) и Na₂CO₃ (963 мг, 9,09 ммоль) в ДМФ:Н₂О (3:1, 2,0 мл) дегазируют с N₂ в течение 15 мин при кт. Pd(PPh₃)₄ (525 мг, 0,45 ммоль) добавляют к этой дегазированной смеси при кт. Реакционную смесь снова продувают N₂ в течение 5 мин.

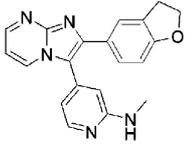
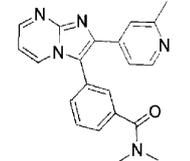
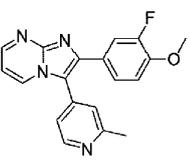
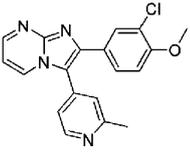
Реакционный сосуд герметично закрывают и перемешивают при 90 °С в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирают с MeOH (25 мл), и выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют через спеченную воронку. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на системе Combiflash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 10% MeOH в ДХМ с получением 4-(имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-амина в виде коричневого твердого вещества. Выход: 500 мг (51%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 212,0 [M+H]⁺.

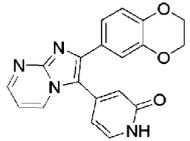
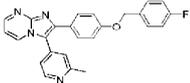
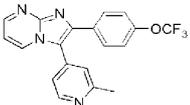
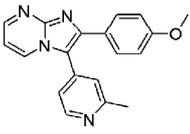
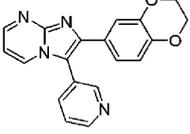
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,96-9,05 (м, 1H), 8,55-8,61 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94-8,01 (м, 1H), 6,98-7,15 (м, 3H), 6,05-6,15 (шс, 2H).

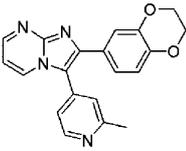
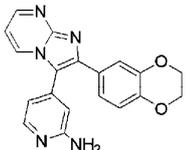
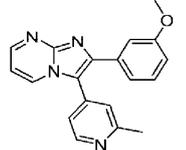
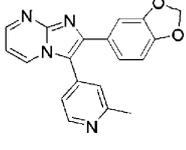
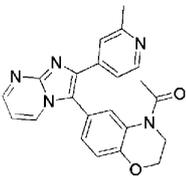
Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина.

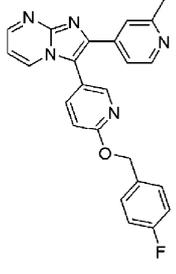
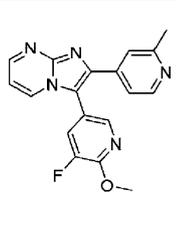
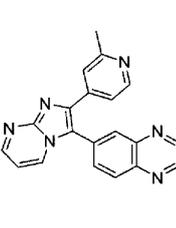
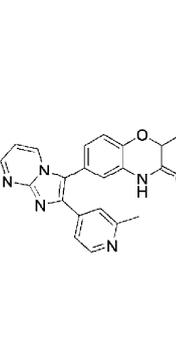
Наименование	Про м.	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	52		45%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 347,17 [M+H] ⁺
2-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	53		34%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 318,08 [M+H] ⁺
2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	54		53%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 329,10 [M+H] ⁺

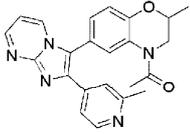
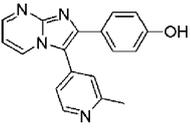
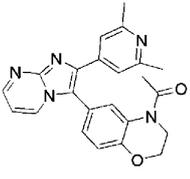
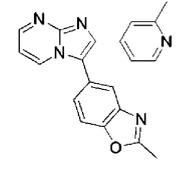
ил) имидазо [1,2-а] пиримидин				
2-(4-Хлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил) имидазо [1,2-а] пиримидин	55		92%	МС (ИЭР+) для СНNOS m/z 321,03 [M+H] ⁺
2-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4] диоксепин-7-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил) имидазо [1,2-а] пиримидин	56		51%	МС (ИЭР+) для СНNOS m/z 359,17 [M+H] ⁺
2-(4-Фтор-3-метоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил) имидазо [1,2-а] пиримидин	57		43%	МС (ИЭР+) для СНNOS m/z 335,23 [M+H] ⁺
4-(2-(4-(4-Фторбензил)окси)фенил) имидазо [1,2-а] пиримидин-3-ил) пиридин-2-амин	58		61%	МС (ИЭР+) для СНNOS m/z 412,08 [M+H] ⁺
4-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил) имидазо [1,2-а] пиримидин-3-ил) пиридин-2-амин	59		20%	МС (ИЭР+) для СНNOS m/z 330,10 [M+H] ⁺

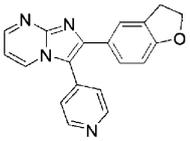
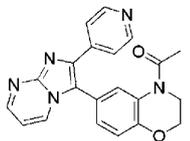
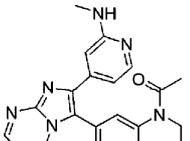
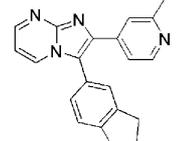
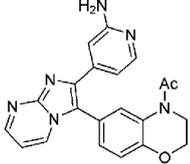
4-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-N-метилпиридин-2-амин	60		39%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 344,12 [M+H] ⁺
N, N-диметил-3-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)бензамид	61		24%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 358,09 [M+H] ⁺
2-(3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	62		53%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 335,11 [M+H] ⁺
2-(3-(3-Хлор-4-метоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	63		62%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 351,25 [M+H] ⁺
2-Фтор-4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)фенол	64		42%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 321,04 [M+H] ⁺

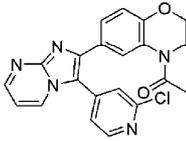
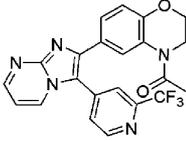
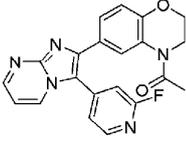
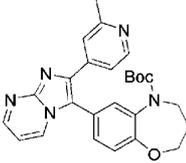
4-(2-(2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин -6-ил) имидазо [1,2-а] пиримидин-3-ил) пиридин-2(1H)-он	65		44%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 347,26 [M+H] ⁺
2-(4-(4-Фторбензил)окси)фенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо [1,2-а] пиримидин	66		31%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 411,26 [M+H] ⁺
3-(2-Метилпиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенил)имидазо [1,2-а] пиримидин	67		31%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 371,23 [M+H] ⁺
2-(4-Метоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо [1,2-а] пиримидин	68		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 317,27 [M+H] ⁺
2-(2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин -6-ил)-3-(пиридин-3-ил)имидазо [1,2-а] пиримидин	69		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 331,21 [M+H] ⁺

2-(2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин -6-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо [1,2-a] пиримидин	70		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 345,12 [M+H] ⁺
4-(2-(2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин -6-ил)имидазо [1,2-a] пиримидин-3-ил)пиридин-2-амин	71		Неочищенный	(МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 346,11 [M+H] ⁺
2-(3-Метоксифенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо [1,2-a] пиримидин	72		71%	Пик 1, МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 317,10 [M+H] ⁺
2-(Бензо [d] [1,3] диоксол-5-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо [1,2-a] пиримидин	73		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 331,27 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо [1,2-a] пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо [b] [1,4	74		46%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 386,47 [M+H] ⁺

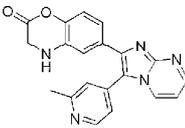
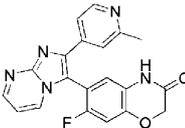
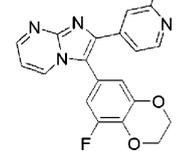
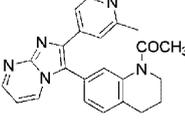
] оксазин-4-ил)этан-1-он				
3-(6-(4-Фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	75		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 412,18 [M+H] ⁺
3-(5-Фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	76		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 336,2 [M+H] ⁺
6-(2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)хиноксалин	77		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 339,09 [M+H] ⁺
2-Метил-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он Промежуточное соединение для	78		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 372,08 [M+H] ⁺

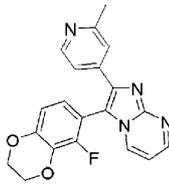
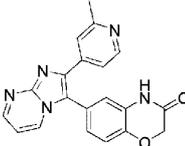
1-(2-Метил-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	79		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 400,2 [M+H] ⁺
4-(3-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)фенол	80		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 303,01 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	81		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 400,34 [M+H] ⁺
2-Метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)бензо[d]оксазол	82		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 341,96 [M+H] ⁺

2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин	83		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 314,96 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(Пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил	84		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 371,98 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2-(Метиламино)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	85		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 401,19 [M+H] ⁺
3-(2-Метил-2,3,3а,7а-тетрагидолбензофуран-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин	86		Неочищенный	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 343,14 [M-H] ⁺
1-(6-(2-(2-Аминопиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-	87		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 387,22 [M+H] ⁺

бензо[b][1,4] оксазин-4-ил)этан-1-он				
1-(6-(3-(2-Хлорпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4] оксазин-4-ил)этан-1-он	88		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 406,16 [M+H] ⁺
1-(6-(3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4] оксазин-4-ил)этан-1-он	89		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 440,18 [M+H] ⁺
1-(6-(3-(2-Фторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4] оксазин-4-ил)этан-1-он	90		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 390,12 [M+H] ⁺
трет-Бутил 7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидробензо[b]	91		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 458,18 [M+H] ⁺

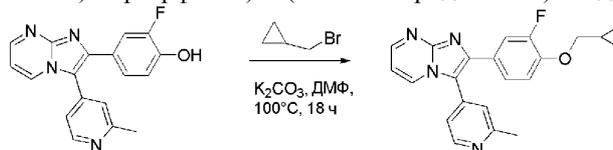
[1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилат				
1-(8-Фтор-6-(3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	92		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 404,14 [M+H] ⁺
8-Фтор-6-(3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	93		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 376,08 [M+H] ⁺
6-(3-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	94		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 358,12 [M+H] ⁺
1-(7-Фтор-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]	95		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 404,13 [M+H] ⁺

] оксазин-4-ил)этан-1-он				
6-(3-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-2-он	96		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 358,20 [M+H] ⁺
7-Фтор-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он	97		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 376,13 [M+H] ⁺
3-(8-Фтор-2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	98		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 363,21 [M+H] ⁺
1-(7-(2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)этан-1-он	99		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 384,27 [M+H] ⁺

2-(7-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин	100		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 363,18 [M+H] ⁺
3-(5-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин	101		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 363,15 [M+H] ⁺
6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он	102		ЖХМС неочищенного продукта показала 24% желаемого продукта. Неочищенный продукт обогащают вплоть до 88% на Combiflash с применением 40 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 0-12% MeOH в ДХМ, затем растирают с диэтиловым эфиром	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 358,04 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 103.

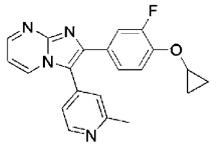
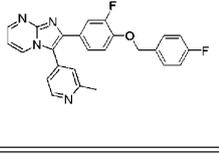
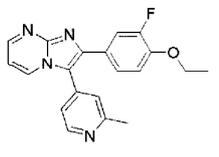
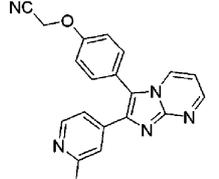
2-(4-(циклопропилметокси)-3-фторфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин



К раствору 2-фтор-4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил) фенола (350 мг, 1,09 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют K₂CO₃ (453 мг, 3,28 ммоль) и (бромметил)циклопропан (295 мг, 2,19 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч. ТСХ показывает завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(4-(циклопропилметокси)-3-фторфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина в виде коричневого воска. Выход: 380 мг (неочищенный). ЖХМС неочищенного продукта показала два пика с желаемой массой 25 и 67% соответственно. МС

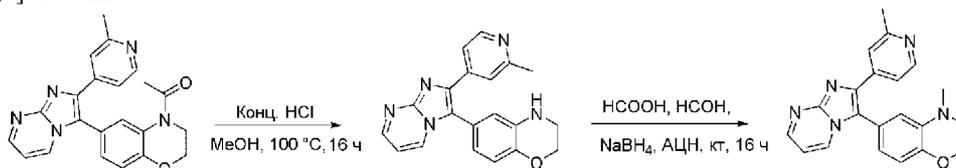
(ИЭР+) для CHNOS m/z 375,05 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 2-(4-(циклопропилметокси)-3-фторфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина.

Наименование	Пром	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
2-(4-Циклопропокси-3-фторфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	104		69%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 361,11 [M+H] ⁺
2-(3-фтор-4-(4-фторбензил)окси)фенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	105		45%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 429,23 [M+H] ⁺
ил)имидазо[1,2-а]пиримидин				
2-(4-Этоксис-3-фторфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин	106		64%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 349,09 [M+H] ⁺
2-(4-(2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)фенокси)ацетонитрил	107		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 342,00 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 108.

4-Метил-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин



6-(2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин.

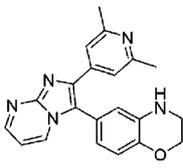
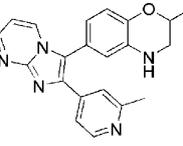
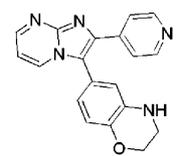
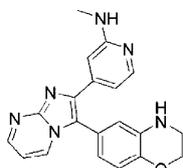
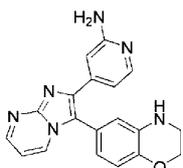
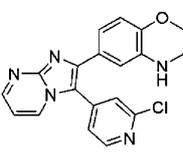
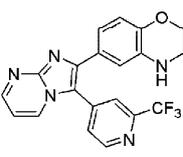
К раствору 1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она (3,5 г, 6,47 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляют конц. HCl (5 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт, нейтрализуют насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и экстрагируют 10% MeOH в ДХМ (3×50 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток обогащают вплоть до 82% хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-5% MeOH в ДХМ с получением 6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазина в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,7 г (смесь региоизомеров). ЖХМС показала два пика с желаемой массой 31 и 52% соответственно. (ИЭР+) для CHNOS m/z 344,12 [M+H]⁺.

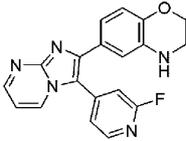
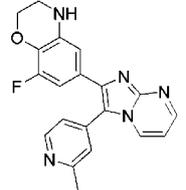
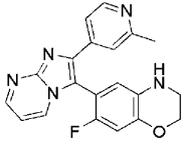
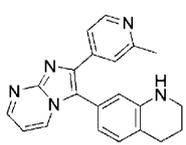
4-Метил-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин.

К раствору 6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазина (150 мг, 0,436 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляют формальдегид (136 мг, 4,36 ммоль), муравьиную кислоту (201 мг, 4,36 ммоль) и уксусную кислоту (0,1 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин и туда добавляют NaBH₄ (166 мг, 4,36 ммоль). Реакционную смесь далее перемешивают при кт в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют 10% MeOH в ДХМ (3×20 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пони-

женном давлении с получением 4-метил-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазина в виде желтого твердого вещества. Выход: 130 мг (неочищенный); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 358,15 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазина.

Наименование	Пром .	Структура	Выход	Спектральные данные 1Н ЯМР & ЖХМС
6-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин	109		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 358,13
2-Метил-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин	110		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 358,02 [M+H] ⁺
6-(2-(Пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин	111		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 329,98 [M+H] ⁺
4-(3-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)-N-метилпиридин-2-амин	112		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNO m/z 359,04 [M+H] ⁺
4-(3-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)пиридин-2-амин	113		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 345,19 [M+H] ⁺
6-(3-(2-Хлорпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин	114		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 364,01 [M+H] ⁺
6-(3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин	115		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 398,20 [M+H] ⁺

6-(3-(2-Фторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин	116		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 348,14 [M+H] ⁺
8-Фтор-6-(3-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин	117		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 362,13 [M+H] ⁺
7-Фтор-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин	118		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 362,13 [M+H] ⁺
7-(2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин	119		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 342,18 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 120.

7-(2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин

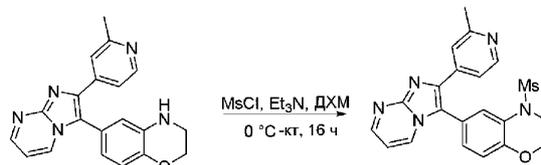


К раствору трет-бутил 7-бром-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (5, 350 мг, 0,765 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют 4,0 М НСl в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч.

Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, растирают с Et₂O (5,0 мл) и сушат при пониженном давлении с получением 7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепина в виде коричневого твердого вещества. Выход: 410 мг (неочищенный). МС (ИЭР+) для CHNO m/z 358,12 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 121.

6-(2-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-4-(метилсульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин

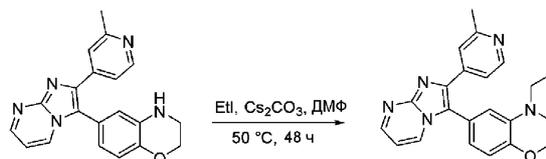


К 6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазину (200 мг, 0,58 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют Et₃N (117 мг, 1,16 ммоль) при 0°С. Реакционную смесь перемешивают при 0°С в течение 0,5 ч туда и добавляют мезилхлорид (100 мг, 0,87 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кт и затем перемешивают в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагируют 10% MeOH в ДХМ (3×20 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с Et₂O (5,0 мл) и сушат при пониженном давлении с получением 6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-4-(метилсульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазина в виде коричневого воскообразного твердого вещества. Данные неочищенного продукта показали продукт, и его применяют на

следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 122.

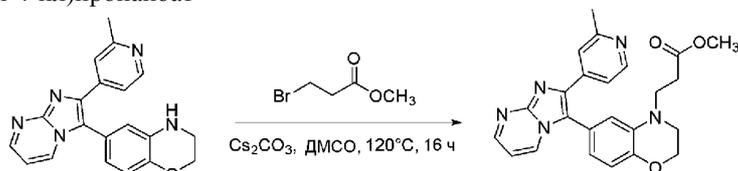
4-Этил-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин



К раствору 6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазина (300 мг, 0,87 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют Cs_2CO_3 (284 мг, 8,7 ммоль) и этилийодид (953 мг, 6,1 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 48 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток обогащают до 74% чистоты на Combiflash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 5% MeOH в ДХМ с получением 4-этил-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазина в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 71 мг (смесь региоизомеров); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 372,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ЖХМС показала два пика с желаемой массой 36 и 38% соответственно.

Промежуточное соединение 123.

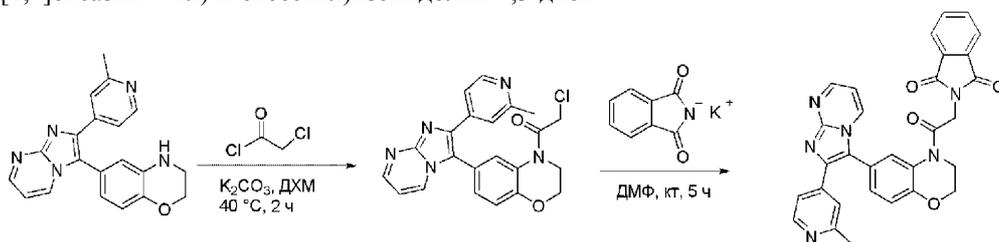
Метил 3-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)пропаноат



К раствору 6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазина (500 мг, 1,45 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) добавляют KI (50 мг, кат.), Cs_2CO_3 (1,49 г, 4,3 ммоль) и метил-3-бромпропаноат (243 мг, 1,45 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют холодной водой (20 мл) и экстрагируют 5% MeOH в ДХМ (3×25 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на системе Combiflash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 10% MeOH в ДХМ с получением метил 3-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)пропаноата в виде желтой воскообразной жидкости, которую обогащают вплоть до 33% растирированием с Et_2O . Выход: 398 мг (неочищенный); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 430,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ЖХМС неочищенного продукта показала два пика с желаемой массой 25 и 8% соответственно.

Синтез промежуточного соединения 124.

2-(2-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)-2-оксоэтил)изоиндолин-1,3-дион



2-Хлор-1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он.

К раствору 6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазина (400 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют Et_3N (0,5 мл, 3,4 ммоль), затем хлор-ацетилхлорид (197 мг, 1,7 ммоль) медленно при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют 10% MeOH в ДХМ (3×25 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на системе Combiflash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 5% MeOH в ДХМ с получением 2-хлор-1-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 320 мг (65%, смесь региоизомеров); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 419,97

$[M+H]^+$. ЖХМС показала два пика с желаемой массой 72 и 23% соответственно.

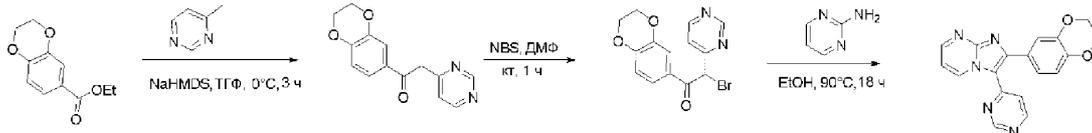
2-(2-(6-(2-(2-метилпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)-2-оксоэтил)изоиндолин-1,3-дион.

К раствору 2-хлор-1-(6-(2-(2-метилпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она (300 мг, 0,70 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют фталимид калия (198 мг, 1,07 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 5 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют 10% MeOH в ДХМ (3×10 мл).

Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с Et_2O (10 мл) с получением 2-(2-(6-(2-(2-метилпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)-2-оксоэтил)изоиндолин-1,3-диона в виде воскового твердого вещества. Выход: 180 мг (неочищенный, смесь региоизомеров); МС (ИЭР+) для $CHNOS$ m/z 531,03 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 125.

2-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-(пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин



1-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2-(пиримидин-4-ил)этан-1-он.

К раствору 4-метилпиримидина (543 мг, 5,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют NaHMDS (1М в ТГФ, 12 мл, 12 моль) медленно при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин и медленно добавляют раствор этил 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксине-6-карбоксилата (1 г, 4,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщенный водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагируют $EtOAc$ (3×50 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток обогащают вплоть до 80% чистоты растиранием с пентаном (25 мл), фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2-(пиримидин-4-ил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 1 г (81%). МС (ИЭР+) для $CHNOS$ m/z 257,18 $[M+H]^+$.

2-Бром-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2-(пиримидин-4-ил)этан-1-он.

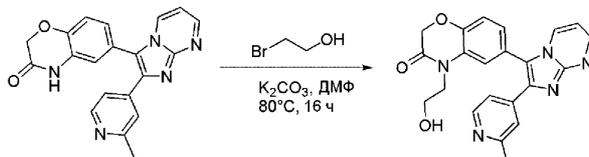
К раствору 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2-(пиримидин-4-ил)этан-1-она (1 г, 3,9 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют NBS (0,83 г, 4,7 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют $EtOAc$ (3×25 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2-(пиримидин-4-ил)этан-1-она в виде коричневого воскообразного твердого вещества. Выход: 1,2 г неочищенный (84% по ЖХМС). МС (ИЭР+) для $CHNOS$ m/z 335,05 $[M+H]^+$. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

2-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-(пиримидин-4-ил)имидазо[2-а]пиримидина.

К раствору 2-бром-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2-(пиримидин-4-ил)этан-1-она (1,2 г, 3,59 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляют пиримидин-2-амин (341 мг, 35,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 48 ч. ТСХ показала завершение реакции. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляют H_2O (25 мл) и экстрагируют $EtOAc$ (3×25 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-(пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина в виде коричневого воскового масла. Выход: 600 мг (неочищенный, 37% ЖХМС); МС (ИЭР+) для $CHNOS$ m/z 332,21 $[M+H]^+$. Неочищенный применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 126.

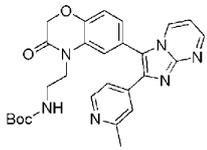
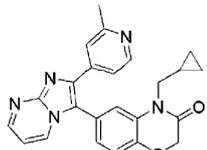
4-(2-Гидроксиэтил)-6-(2-(2-метилпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он

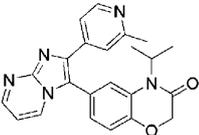
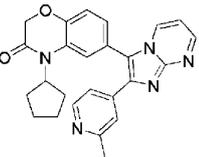
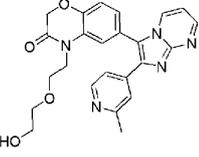


К раствору 6-(2-(2-метилпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она (600 мг, 1,68 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляют K_2CO_3 (1,16 г, 8,40 ммоль) и 2-бромэтан-1-ол (421 мг, 3,36 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. ТСХ показывает

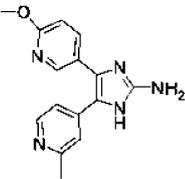
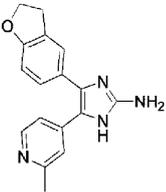
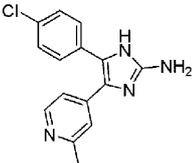
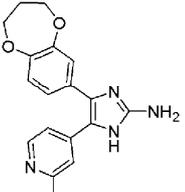
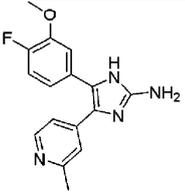
завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт, разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют 10% MeOH в ДХМ (3×50 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до 4-(2-гидроксиэтил)-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 470 мг (неочищенный, 74% по ЖХМС). Неочищенный продукт обогащают вплоть до 74% на Combiflash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 0-5% MeOH в ДХМ. МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 402,17 [M+H]⁺.

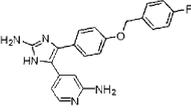
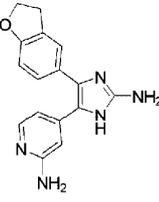
Следующие промежуточные соединения получают по методике, описанной для 4-(2-гидроксиэтил)-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она.

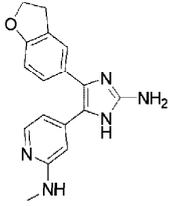
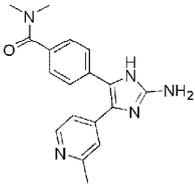
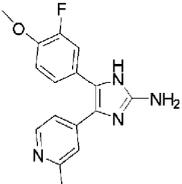
Наименование	Пром.	Структура	Выход	Спектральные данные 1Н ЯМР & ЖХМС
трет-Бутил (2-(6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этил)карбамат	127		33% ЖХМС неочищенного продукта показала ~46% превращения в желаемый продукт. Неочищенный продукт обогащают вплоть до 83% на Combiflash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 501,10 [M+H] ⁺
4-(Циклопропилметил)-6-(2-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он	128		Данные неочищенного продукта показали 32% желаемого продукта. Обогащают вплоть до 46% на Combiflash с применением 12 г колонки, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 412,21 [M+H] ⁺

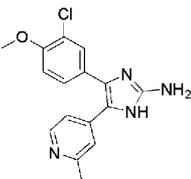
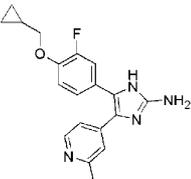
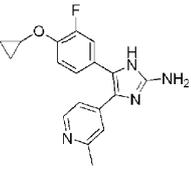
<p>4- Изопропил- 6-(2-(2- метилпириди н-4- ил)имидазо [1,2- а]пиримидин -3-ил)-2Н- бензо [b] [1, 4] оксазин- 3(4Н)-он</p>	129		<p>40%</p> <p>ЖХМС неочищенного продукта показала два пика с желаемой массой 11% и 20%, соответственн о. Обогащают вплоть до 65% смеси двух пиков с той же массой на CombiFlash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ</p>	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 400,19 [M+H]⁺</p>
<p>4- Циклопентил -6-(2-(2- метилпириди н-4- ил)имидазо [1,2- а]пиримидин -3-ил)-2Н- бензо [b] [1, 4] оксазин- 3(4Н)-он Для J23-453</p>	130		<p>59%</p> <p>ЖХМС неочищенного продукта показала два пика с желаемой массой 21% и 20% соответственн о. Обогащают вплоть до 90% смеси двух пиков с одинаковой массой по CombiFlash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ</p>	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 426,22 [M+H]⁺</p>
<p>4-(2-(2- Гидроксиэто кси)этил)- 6-(2-(2- метилпириди н-4- ил)имидазо [1,2- а]пиримидин -3-ил)-2Н- бензо [b] [1, 4] оксазин- 3(4Н)-он</p>	131		<p>38%</p> <p>ЖХМС неочищенного продукта показала ~43% превращения в желаемый продукт. Неочищенный продукт обогащают вплоть до 80% на CombiFlash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ</p>	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 446,11 [M+H]⁺</p>

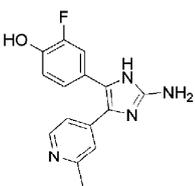
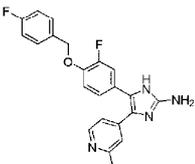
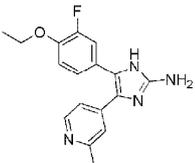
Следующие соединения получают с применением методики получения 5-(3,4-диметоксифенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин.

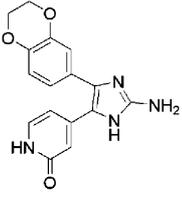
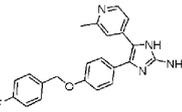
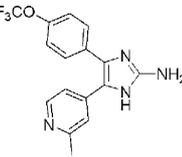
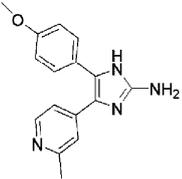
Наименование	Пр.	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖМС
4-(6-Метоксипирidin-3-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	2		17%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 282,06 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 97,6% (Врем. удерж. - 3,67 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,09 (шс, 1H), 8,18-8,23 (м, 2H), 7,68 (дд, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,21 (шс, 1H), 7,04 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,51 (шс, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,36 (с, 3H)
4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	3		18%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 293,7 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 96,1% (Врем. удерж. - 3,96 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,64 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,60-4,67 (м, 2H), 3,20-3,26 (м, 2H), 2,63 (с, 3H)
5-(4-Хлорфенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	4		56%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 284,98 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 97,3% (Врем. удерж.- 4,49 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,55 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,72 (шс, 1H), 7,20-7,50 (м, 5H), 2,57 (с, 3H)
4-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4] диоксепин-7-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	5		9%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 323,03 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 95,4% (Врем. удерж.- 4,05 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,63 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,56 (шс, 1H), 7,04-7,20 (м, 3H), 4,16-4,21 (м, 4H), 2,61 (с, 3H), 2,14 (шс, 2H)
5-(4-Фтор-3-метоксифенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	6		30%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 299,03 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,3% (Врем. удерж.- 3,75 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,09 (шс, 1H), 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1H),

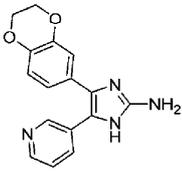
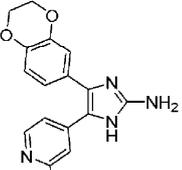
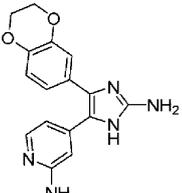
				7,05-7,30 (м, 4H), 6,97 (с, 1H), 5,50 (шс, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,36 (с, 3H)
4-(2-Амино- 4-(4-(4- фторбензил)окси)фенил)- 1H-имидазол- 5- ил) пиридин- 2-амин	7		58%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 376,02 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 97,9% (Врем. удерж.- 4,86 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 7,74 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,15-7,23 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H)
4-(2-Амино- 4-(2,3- дигидробензо фуран-5-ил)- 1H-имидазол- 5- ил) пиридин- 2-амин	8		6%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 294,04 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 93,1% (Врем. удерж.- 3,58 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,76 (с, 1H), 7,66 (шс, 1H), 7,00-7,40 (м, 2H), 6,55-6,90 (м, 2H), 6,10-6,55 (м, 1H), 5,60 (шс, 2H), 5,20 (шс, 2H), 4,53 (шс, 2H), 3,16 (шс, 2H)

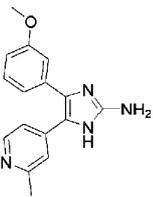
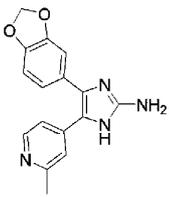
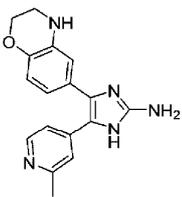
<p>4-(2-Амино-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-N-метилпиридин-2-амин</p>	9		6%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 308,04 [M+H]⁺; ЖХ чистота 92,2% (Врем. удерж.- 3,82 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,87 (шс, 1H), 7,75 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,42-6,52 (м, 2H), 6,20 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,26 (шс, 2H), 4,53 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,15 (т, J=8,6 Гц, 2H), 2,68 (д, J=4,8 Гц, 3H)</p>
<p>4-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-N,N-диметилбензамид</p>	10		8%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 322,02 [M+H]⁺; ЖХ чистота 97,9% (Врем. удерж.- 4,63 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,22 (шс, 1H), 8,23 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,34-7,42 (м, 2H), 7,24 (шс, 1H), 7,07-7,16 (м, 1H), 5,56 (шс, 2H), 2,97 (шс, 6H), 2,36 (с, 3H)</p>
<p>5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин</p>	11		21%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 299,00 [M+H]⁺; ЖХ чистота 97,4% (Врем. удерж.- 4,02 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,31 (шс, 1H), 8,23 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,11-7,29 (м, 4H), 7,08 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,62 (шс, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,37 (с, 3H)</p>

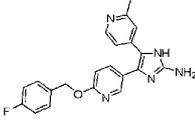
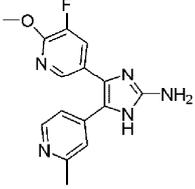
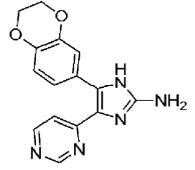
4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	12		19%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 315,00 [M+H]⁺; ЖХ чистота 98,4% (Врем. удерж.- 4,34 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,07 (шс, 1H), 8,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,05-7,40 (м, 4H), 5,48 (шс, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,37 (с, 3H)</p>
5-(4-(Циклопропилметокси)-3-фторфенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	13		26%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 339,03 [M+H]⁺; ЖХ чистота 96,7% (Врем. удерж.- 4,87 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,04 (шс, 1H), 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,02-7,40 (м, 5H), 5,46 (шс, 2H), 3,90 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,21-1,25 (м, 1H), 0,56-0,60 (м, 2H), 0,32-0,35 (м, 2H)</p>
5-(4-Циклопропокси-3-фторфенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	14		22%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 325,02 [M+H]⁺; ЖХ чистота 97,2% (Врем. удерж.- 4,54 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,00 (шс, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,91-7,51 (м, 5H), 5,36-5,60 (м, 2H), 3,96 (шс, 1H), 2,37 (с, 3H), 0,59-0,90 (м, 4H)</p>

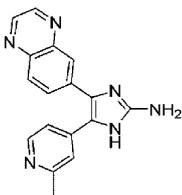
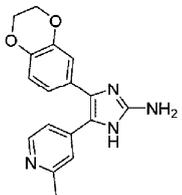
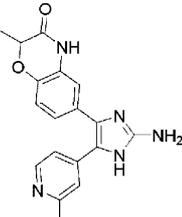
4-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-2-фторфенол	15		28%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 285,02 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,3% (Врем. удерж.- 3,50 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,64 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,05-7,19 (м, 2H), 2,61 (с, 3H)
5-(3-Фтор-4-(4-фторбензил)окси)фенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	16		55%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 393,03 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 90% (Врем. удерж.- 5,27 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,01 (шс, 1H), 8,16-8,29 (м, 1H), 7,49-7,58 (м, 2H), 7,01-7,36 (м, 7H), 5,51 (шс, 1H), 5,38 (шс, 1H), 5,14-5,20 (м, 2H), 2,36 (с, 3H)
5-(4-Этоксифторфенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	17		62%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 313,03 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 92,7% (Врем. удерж.- 4,53 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,99 (шс, 1H), 9,19-8,30 (м, 1H), 7,01-7,39 (м, 5H), 5,35-5,50 (м, 2H), 4,11 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,35 (т, J=6,3 Гц, 3H)

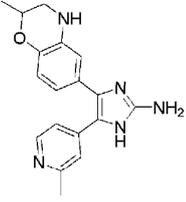
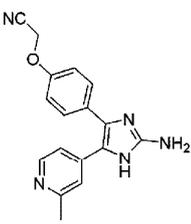
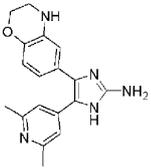
4-(2-Амино-4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1Н-имидазол-5-ил)пиридин-2(1Н)-он	18		16%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 310,97 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 96,0% (Врем. удерж.- 4,65 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 7,76 (шс, 1Н), 6,78-7,08 (м, 4Н), 6,71 (шс, 1Н), 4,22 (с, 4Н)
4-(4-(4-Фторбензил)окси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	19		82%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 375,03 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 96,9% (Врем. удерж.- 5,14 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,93 (шс, 1Н), 8,12-8,23 (м, 1Н), 7,48-7,58 (м, 2Н), 7,19-7,42 (м, 5Н), 6,94-7,16 (м, 3Н), 5,29-5,56 (м, 2Н), 5,07-5,15 (м, 2Н), 2,33 (с, 3Н)
5-(2-Метилпиридин-4-ил)-4-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-имидазол-2-амин	20		37%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 334,94 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,3% (Врем. удерж.- 4,09 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,09 (шс, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,0-7,65 (м, 6Н), 5,50 (шс, 2Н), 2,36 (с, 3Н)
5-(4-Метоксифенил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	21		26%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 281,16 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 97,4% (Врем. удерж.- 3,95 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ при 369,2К): δ 11,09 (шс, 1Н), 8,19 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,24 (с, 1Н), 7,08 (шс, 1Н), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 5,06

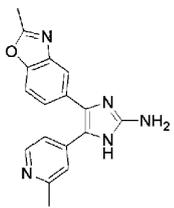
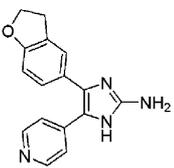
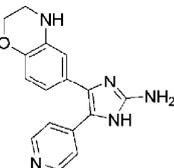
				(шс, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,36 (с, 3H)
4-(2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин -6-ил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-2-амин	22		28%	МС (ИЭР+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O m/z 295,03 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,4% (Врем. удерж.- 3,90 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,37 (шс, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,35 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,390 (дд, J=4,8, 7,6 Гц, 1H), 6,80-6,90 (м, 3H), 5,69 (шс, 2H), 4,23 (с, 3H)
4-(2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин -6-ил)-5-(2-метилпиридин -4-ил)-1H-имидазол-2-амин	23		11%	МС (ИЭР+) для C ₁₃ H ₁₂ N ₃ O m/z 309,16 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,7% (Врем. удерж.-3,57 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,92 (шс, 1H), 8,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,01-7,91 (м, 2H), 6,82-6,99 (м, 3H), 5,34 (шс, 2H), 4,26 (с, 4H), 2,36 (с, 3H)
4-(2-Амино-4-(2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин -6-ил)-1H-имидазол-5-ил) пиридин-2-амин	24		19%	МС (ИЭР+) для C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O m/z 310,03 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 91,8% (Врем. удерж.-3,53 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,79 (шс, 1H), 7,70 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,74-6,94 (м, 3H), 5,38-6,62 (м, 2H), 5,70 (шс, 2H), 5,26 (шс, 2H), 4,24 (с, 4H)

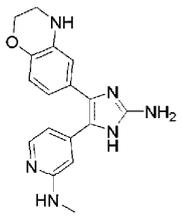
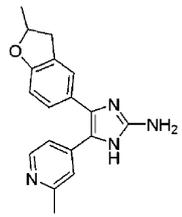
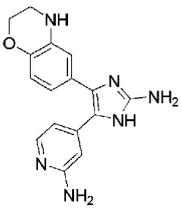
4-(3-Метоксифенил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	25		18%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 281,16 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 96,4% (Врем. удерж.- 4,03 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,07 (шс, 1H), 8,22 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,20-7,31 (м, 2H), 7,12 (шс, 1H), 6,98 (шс, 2H), 6,84 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)
4-(Бензо [d] [1,3] диоксол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	26		56%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 295,03 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 95,3% (Врем. удерж.- 3,94 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,16 (шс, 1H), 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,08 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,86-6,95 (м, 3H), 6,08 (с, 2H), 5,51 (шс, 2H), 2,36 (с, 3H)
4-(3,4-дигидро-2Н-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	27		36%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 308,05 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 93,8% (Врем. удерж.- 3,85 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,81 (шс, 1H), 8,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,12 (шс, 1H), 6,63 (шс, 2H), 6,50 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,81 (шс, 1H), 5,28 (шс, 2H), 4,12-4,15 (м, 2H), 3,23-3,38 (м, 2H), 2,35 (с, 3H)

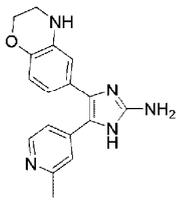
<p>4-(6-(4-Фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин</p>	28		22%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 376,02 [M+H]⁺; ЖХ чистота 91,8% (Врем. удерж.- 4,94 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,17 (шс, 1H), 8,19-8,29 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,59 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 3H), 7,05 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,58 (шс, 2H), 5,35 (с, 2H), 2,36 (с, 3H)</p>
<p>4-(5-Фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин</p>	29		21%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 300,0 [M+H]⁺; ЖХ чистота 98,2% (Врем. удерж.- 3,97 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,33 (шс, 1H), 8,26 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,07 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,64 (шс, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,38 (с, 3H)</p>
<p>2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-3-(пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин</p>	30		5%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 295,97 [M+H]⁺; ЖХ чистота 92,6% (Врем. удерж.- 3,96 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,21 (шс, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,34 (шс, 1H), 7,02-7,15 (м, 2H), 6,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,76 (шс, 2H), 4,28 (с, 4H)</p>

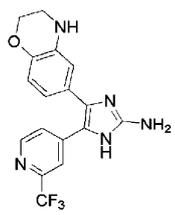
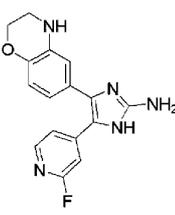
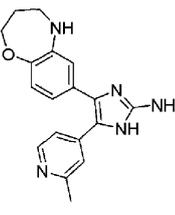
<p>5-(2-Метилпиридин-4-ил)-4-(хиноксалин-6-ил)-1H-имидазол-2-амин</p>	31		5%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 300,00 [M+H]⁺; ЖХ чистота 98,9% (Врем. удерж.- 4,72 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,49 (шс, 1H), 8,90 (д, J=10 Гц, 2H), 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,17 (д, J=4,4 Гц, 1H), 5,72 (шс, 2H), 2,40 (с, 3H)</p>
<p>4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин</p>	32		11%	<p>Очищено с применением 100-200 меш силикагеля в 5% MeOH/ДХМ. МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 309,16 [M+H]⁺; ЖХ чистота 99,7% (Врем. удерж.-3,57 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,92 (шс, 1H), 8,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,01-7,91 (м, 2H), 6,82-6,99 (м, 3H), 5,34 (шс, 2H), 4,26 (с, 4H), 2,36 (с, 3H)</p>
<p>6-(2-Амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метил-бензо[1,4]оксазин-3(4H)-он</p>	33		6%	<p>Очищено преп. ВЭЖХ. МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 336,04 [M+H]⁺; ЖХ чистота 98,7% (Врем. удерж.- 3,88 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,28 (шс, 1H), 10,67 (с, 1H), 8,23 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,09 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,93-7,02 (м, 3H), 5,59 (шс, 2H), 4,69</p>

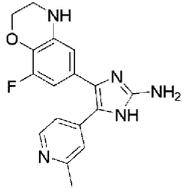
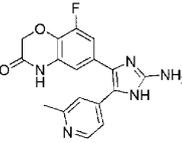
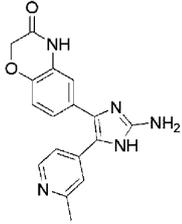
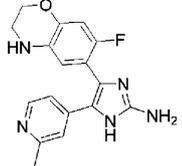
				(кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,43 (д, $J=5,4$ Гц, 3H)
4-(2-Метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	34		45%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 322,10 $[M+H]^+$; ЖХ чистота 97,1% (Врем. удерж.- 4,04 мин); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,06 (шс, 1H), 8,17 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,12 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,60-6,64 (м, 2H), 6,50 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,84 (шс, 1H), 5,41 (шс, 2H), 4,09- 4,14 (м, 1H), 3,33 (шс, 1H), 2,89-2,96 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,28 (д, $J=6,1$ Гц, 3H)
2-(4-(2-Амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)фенокси)ацетонитрил	35		29%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 306,06 $[M+H]^+$; ЖХ чистота 98,5% (Врем. удерж.- 3,96 мин); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,04 (шс, 1H), 8,19 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,22 (шс, 1H), 6,99-7,13 (м, 3H), 5,44 (шс, 2H), 5,20 (с, 2H), 2,34 (с, 3H).
4-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	36		14%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 322,10 $[M+1]^+$; ЖХ чистота 99,4% (Врем. удерж.- 3,75 мин); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , d -ТФК): 7,53 (с, 2H), 6,70- 6,82 (м, 2H), 6,65 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,20 (шс, 2H), 3,34

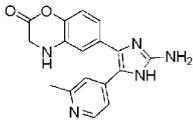
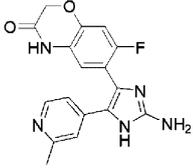
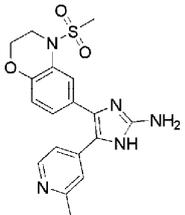
				(шс, 2H), 2,56 (с, 6H)
4-(2-Метилбензо[d] оксазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	37		9%	МС (ИЭР+) для СНNOS m/z 306,06 [M+1] ⁺ ; ЖХ чистота 90,0% (Врем. удерж.- 4,70 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,46 (шс, 1H), 8,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,62-7,67 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,04 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,69 (шс, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,35 (с, 3H)
4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	38		8%	МС (ИЭР+) для СНNOS m/z 279,04 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,6% (Врем. удерж.- 3,48 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,79 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,81 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,62 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,23 (т, J=8,8 Гц, 2H)
4-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4] оксазин-6-ил)-5-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	39		2%	МС (ИЭР+) для СНNOS m/z 294,08 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,7% (Врем. удерж.- 4,62 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 8,64 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,65 (д, J=6,4 Гц, 2H), 6,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=1,7, 8,1 Гц, 1H), 4,16 (шс, 2H), 3,28 (шс, 2H)

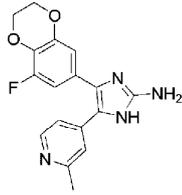
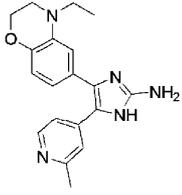
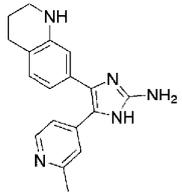
4-(2-Амино-4-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-N-метилпиридин-2-амин	40		18%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 323 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 92,5% (Врем. удерж.- 4,79 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 7,80 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 6,74-6,98 (м, 4Н), 6,60 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 4,22 (шс, 2Н), 3,39 (шс, 2Н), 2,87 (с, 3Н)
4-(2-Метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	41 Раце- миче- ское		19%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 307,06 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 93,6% (Врем. удерж.- 4,09 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,91 (шс, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 6,98-7,38 (м, 4Н), 6,65-6,69 (м, 1Н), 5,28-5,46 (м, 2Н), 4,94 (шс, 1Н), 3,26-3,29 (м, 1Н), 2,74-2,79 (м, 1Н), 2,34 (с, 3Н), 1,40 (д, J=6,0 Гц, 3Н)
4-(2-Амино-4-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1Н-имидазол-5-ил)пиридин-2-амин	42		12%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 309,2 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,1% (Врем. удерж.- 3,27 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,68 (шс, 1Н), 7,66 (д, J=4,7 Гц, 1Н), 6,41-6,69 (м, 5Н), 5,77 (шс, 1Н), 5,64 (шс, 2Н), 5,20 (шс, 2Н), 41,2 (шс, 2Н), 3,28 (шс, 2Н)

4-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	43		36%	<p>CHNOS m/z 308,17 [M+H]⁺; ЖХ чистота 99,3% (Врем. удерж.- 3,79 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,13 (шс, 1H), 8,18 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,13 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,63 (шс, 2H), 6,50 (дд, $J=1,6, 8,1$ Гц, 1H), 5,83 (шс, 1H), 5,47 (шс, 2H), 4,13 (шс, 2H), 3,32 (шс, 2H), 2,35 (с, 3H)</p>
4-(4-Метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	44		6%	<p>CHNOS m/z 322,09 [M+H]⁺; ЖХ чистота 97,3% (Врем. удерж.- 4,05 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆+D₂O): δ 8,17 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,14 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 6,56-6,70 (м, 3H), 4,22 (шс, 2H), 3,21 (шс, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,34 (с, 3H)</p>
5-(2-Хлорпиридин-4-ил)-4-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1Н-имидазол-2-амин	45		11%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 328,10 [M+H]⁺; ЖХ чистота 98,3% (Врем. удерж.- 4,41 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,14 (шс, 1H), 8,11 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,32 (шс, 1H), 6,60-6,70 (м, 2H), 6,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,90 (шс, 1H), 5,52 (шс, 2H), 4,15 (шс, 2H), 3,29 (шс, 2H)</p>

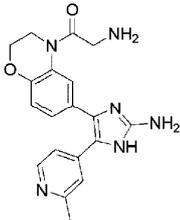
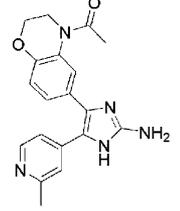
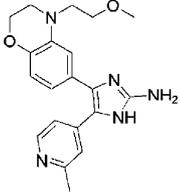
4-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	46		25%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 362,12 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,1% (Врем. удерж.- 4,71 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,65 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,52 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,81-6,89 (м, 2H), 6,76 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,22 (шс, 2H), 3,34 (шс, 2H)
4-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-фторпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	47		19%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 312,06 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,4% (Врем. удерж.- 4,14 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,80-6,89 (м, 2H), 6,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,23 (шс, 2H), 3,38 (шс, 2H)
5-(2-Метилпиридин-4-ил)-4-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-1H-имидазол-2-амин	48		16%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 322,17 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,7% (Врем. удерж.- 3,84 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,68 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,17 (шс, 2H), 3,36 (шс, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,16 (шс, 2H)

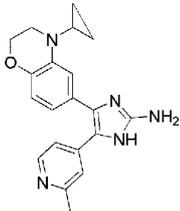
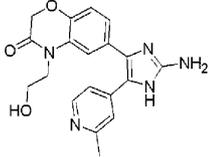
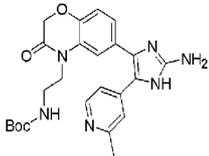
4-(8-Фтор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	49		15%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 326,15 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,2% (Врем. удерж.- 3,92 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ ,d-ТФК): δ 8,65 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,60 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 6,52-6,58 (м, 2Н), 4,22 (шс, 2Н), 3,35 (шс, 2Н), 2,63 (с, 3Н)
6-(2-Амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-8-фтор-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он	50		12%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 340,14 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,6% (Врем. удерж.- 3,83 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 8,21 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 7,07 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 6,76-6,88 (м, 2Н), 4,64 (с, 2Н), 2,36 (с, 3Н)
6-(2-Амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он	51		9%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 322,24 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,8% (Врем. удерж.- 3,50 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,65 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,58 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 6,68-7,10 (м, 3Н), 4,65 (с, 2Н), 2,62 (с, 3Н)
4-(7-Фтор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	52		9%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 326,21 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 92,9% (Врем. удерж.- 3,54 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 8,12 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,15 (шс, 1Н), 6,97 (шс, 1Н), 6,50-6,70 (м, 2Н), 4,15

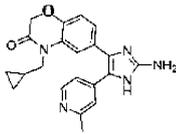
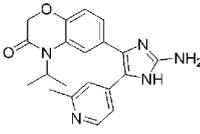
				(шс, 2H), 3,35 (шс, 2H), 2,31 (с, 3H)
6-(2-Амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-он	53		11%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 322,14 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,6% (Врем. удерж.- 3,57 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ ,d-ТФК): δ 8,62 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,57 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,67-7,09 (м, 3H), 4,63 (с, 2H), 2,61 (с, 3H)
6-(2-Амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-7-фтор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	54		9%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 340,14 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,3% (Врем. удерж.- 3,55 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 8,43 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,05-7,10 (м, 1H), 6,95 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,54 (с, 3H)
5-(2-Метилпиридин-4-ил)-4-(4-(метилсульфонил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1H-имидазол-2-амин	55		18%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 386,17 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 96,3% (Врем. удерж.- 3,71 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ ,D ₂ O): δ 8,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,03-7,16 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,78 (шс, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,34 (с, 3H)

<p>4-(8-фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин</p>	56		13%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 327,12 [M+H]⁺; ЖХ чистота 97,6% (Врем. удерж.- 3,68 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆+D₂O): δ 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,70-6,79 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,26 (шс, 4H), 2,37 (с, 3H)</p>
<p>4-(4-Этил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин</p>	57		30%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 336,24 [M+H]⁺; ЖХ чистота 91,8% (Врем. удерж.- 4,01 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 10,92 (шс, 1H), 8,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,29 (шс, 1H), 7,15 (шс, 1H), 6,62-6,78 (м, 2H), 6,56 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,32 (шс, 2H), 4,18 (шс, 2H), 3,30 (шс, 2H), 3,23 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H)</p>
<p>5-(2-Метилпиридин-4-ил)-4-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-1H-имидазол-2-амин</p>	58		22%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 306,28 [M+H]⁺; ЖХ чистота 98,2% (Врем. удерж.- 4,55 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆+d-ТФК): δ 8,66 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,30-3,35 (м, 2H), 2,78-2,85 (м, 2H), 2,63 (с,</p>

				3H), 1,90-1,95 (м, 2H)
4-(7-Фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	59		21%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 327,19 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,8% (Врем. удерж.- 3,68 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +ТФК): δ 8,63 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,53 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,89-7,15 (м, 2H), 4,24-4,34 (м, 4H), 2,62 (с, 3H)
4-(5-Фтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	60		38%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 327,20 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 95,1% (Врем. удерж.- 4,03 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,19 (шс, 1H), 8,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,95 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,73-6,88 (м, 2H), 5,57 (шс, 2H), 4,34 (с, 4H), 2,35 (с, 3H)
Метил 3-(6-(2-амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил) пропаноат	61		3%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 394,30 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,4% (Врем. удерж.- 4,72 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 8,13 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,13 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,60-6,74 (м, 2H), 6,53 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,12 (шс, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,40 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,26 (шс, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (т, J=6,5 Гц, 2H)

<p>2-Амино-1-(6-(2-амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он</p>	62		16%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 365,21 [M+H]⁺; ЖХ чистота 98,4% (Врем. удерж.- 2,95 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆+<i>d</i>-ТФК): δ 8,67 (д, <i>J</i>=6,1 Гц, 1H), 8,16 (шс, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,65 (д, <i>J</i>=4,4 Гц, 1H), 7,29 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 7,14 (д, <i>J</i>=5,3 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,88 (шс, 2H), 2,63 (с, 3H)</p>
<p>1-(6-(2-Амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он</p>	63		43%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 350,16 [M+H]⁺; ЖХ чистота 97% (Врем. удерж.- 1,32 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,09 (шс, 1H), 8,19 (д, <i>J</i>=6,1 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,05-7,18 (м, 3H), 6,89 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,52 (шс, 2H), 4,29 (шс, 2H), 3,86 (шс, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H)</p>
<p>4-(4-(2-Метоксиэтил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин</p>	64		13%	<p>МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 366,26 [M+H]⁺; ЖХ чистота 96,1% (Врем. удерж.- 4,59 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 11,12 (шс, 1H), 8,19 (д, <i>J</i>=5,3 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,14 (д, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 6,64-6,74 (м, 2H), 6,56 (дд, <i>J</i>=1,2, 8,0 Гц, 1H), 5,50 (шс, 2H), 4,15 (шс, 2H), 3,30-3,46 (м, 6H),</p>

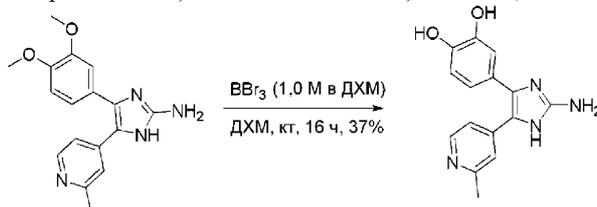
				3,19 (с, 3H), 2,36 (с, 3H)
4-(4-Циклопропил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин	65		15%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 348,25 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,5% (Врем. удерж.- 4,16 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,95 (шс, 1H), 8,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,17 (шс, 2H), 6,62-6,78 (м, 2H), 5,39 (шс, 2H), 4,21 (шс, 2H), 3,25 (шс, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,12 (шс, 1H), 0,35-0,60 (м, 4H)
6-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4-(2-гидроксиэтил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	66		27%	Очищено Combiflash (4 г колонка), элюируя 0-15% MeOH в ДХМ с последующим растиранием с Et ₂ O МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 366,21 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 98,6% (Врем. удерж.- 3,38 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-TФК): δ 8,64 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,60 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,11-7,19 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,92 (шс, 2H), 3,52-3,56 (м, 2H), 2,62 (с, 3H)
трет-бутил (2-(6-(2-амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-	Пр. 132		23%	Очищено Combiflash (4 г колонка), элюируя 0-10% MeOH в ДХМ с последующим растиранием с Et ₂ O МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 465,13 [M+H] ⁺

бензо[b][1,4] оксазин-4-ил) этил) карбамат				
6-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-4-(циклопропил метил)-2Н-бензо[b][1,4] оксазин-3(4Н)-он	67		23%	<p>Обогащено вплоть до 92% на Combiflash (12 мг колонка), элюируя 0-10% MeOH в ДХМ с последующим растиранием с Et₂O</p> <p>МС (ИЭР+) для C₂₈H₂₈N₆O m/z 376,21 [M+H]⁺; ЖХ чистота 96,9% (Врем. удерж.- 4,31 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+d-ТФК): δ 8,64 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,11-7,20 (м, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,79 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,13 (шс, 1H), 0,37-0,42 (м, 2H), 0,29-0,33 (м, 2H)</p>
6-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-4-изопропил-2Н-бензо[b][1,4] оксазин-3(4Н)-он	68		22%	<p>Обогащено вплоть до 70% на Combiflash (12 г колонка), элюируя 0-10% MeOH в ДХМ с последующим растиранием с Et₂O</p> <p>МС (ИЭР+) для C₂₈H₂₈N₆O m/z 364,20 [M+H]⁺; ЖХ чистота 98,9% (Врем. удерж.- 3,89 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,08 (шс, 1H), 8,24 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,24 (шс, 2H), 7,05-7,18 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,50 (шс, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,46-4,53 (м, 1H), 2,36 (с,</p>

				3Н), 1,36 (д, J=6,9 Гц, 6Н)
6-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-4-циклопентил-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он	69		39%	Очищено Combiflash (4 г колонка), элюируя 0-10% MeOH в ДХМ с последующим растиранием с Et ₂ O МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 390,27 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 93,6% (Врем. удерж.- 4,47 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,12 (шс, 1Н), 8,25 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 7,07-7,20 (м, 3Н), 7,02 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 5,51 (шс, 2Н), 4,69-4,50 (м, 1Н), 4,58 (с, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 1,86-1,93 (м, 2Н), 1,70-1,80 (м, 2Н), 1,59 (шс, 2Н), 1,39-1,50 (м, 2Н)
6-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-4-(2-(2-гидроксиэтоксипропил)-этил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он	70		16%	Обогащено вплоть до 90% на Combiflash (12 мг колонка), элюируя 0-10% MeOH в ДХМ с последующим растиранием с Et ₂ O МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 410,25 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 97,5% (Врем. удерж.- 4,72 мин); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,64 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,58 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,11-7,19 (м, 2Н), 4,73 (с, 2Н), 4,03 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 3,57 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 3,32-3,85 (м, 4Н), 2,63 (с, 3Н)
				2Н), 3,32-3,85 (м, 4Н), 2,63 (с, 3Н)

Способ синтеза 2.

4-(2-Амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)бензол-1,2-диол (пример 71)

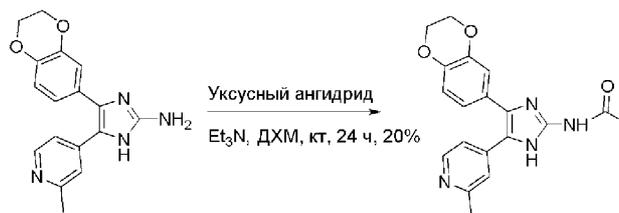


К раствору 4-(3,4-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин (300 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют бор ВВг₃ (1М в ДХМ, 3 мл, 0,29 ммоль) медленно при 0°С. Реакционную смесь нагревают до кт и затем перемешивают в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакцию гасят MeOH и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток обогащают растиранием с Et₂O (20 мл). Обогащенный остаток затем очищают преп. ВЭЖХ с получением 4-(2-амино-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)бензол-1,2-диола в виде серого твердого вещества. Выход: 100 мг (37%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 282,99 [M+H]⁺; ЖХ чистота 95,6%.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ +d-ТФК): δ 8,60 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,56 (дд, J=1,6, 6,4 Гц, 1Н), 6,85-6,91 (м, 2Н), 6,78 (дд, J=2,0, 8,1 Гц, 1Н), 2,49 (с, 3Н).

Способ синтеза 3.

N-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)ацетамид (пример 72)

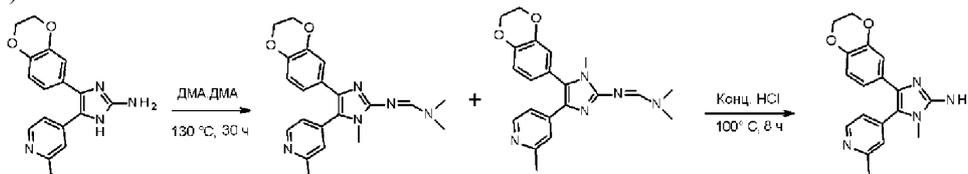


К раствору 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амина (300 мг, 0,97 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют триэтиламин (197 мг, 1,95 ммоль) и уксусный ангидрид (14,9 мг, 1,46 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 24 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют ДХМ (3×20 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-100% EtOAc в гексане с получением N-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)ацетамида в виде желтого твердого вещества. Выход: 70 мг (20%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 351,00 [M+H]⁺; ЖХ чистота 96,2%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,71 (шс, 1H), 11,13 (шс, 1H), 8,22-8,38 (м, 1H), 7,27-7,37 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 6,77-6,98 (м, 3H), 4,24-4,28 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

Способ синтеза 4.

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин (пример 73)



N'-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)-N,N-диметилформимид и N'-(5-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)-N,N-диметилформимид.

Раствор 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амина (700 мг, 0,22 ммоль) в ДМФ-ДМА (3 мл) перемешивают при 130°C в течение 30 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением смеси N'-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)-N,N-диметилформимид и N'-(5-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)-N,N-диметилформимид в виде коричневого твердого вещества. Выход: 840 мг (неочищенный). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 253,17 [M+H]⁺. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

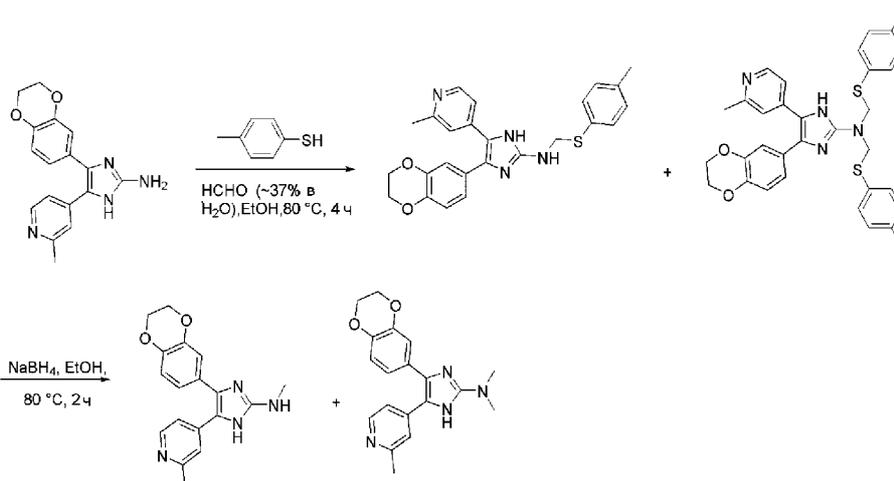
4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин.

Неочищенную смесь N'-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)-N,N-диметилформимид и N'-(5-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)-N,N-диметилформимид (68 мг, 0,18 ммоль) добавляют к концентрированному раствору гидрохлорида (2 мл) и перемешивают при 100°C в течение 8 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением смеси двух региоизомеров. Оба региоизомера выделяют преп. ВЭЖХ с получением 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амина в виде желтого твердого вещества, выход=5 мг; МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 323,06 [M+H]⁺; ЖХ чистота 97%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 5,66 (шс, 2H), 4,28-4,31 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

Способ синтеза 5.

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N-метил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин (пример 74) и 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N,N-диметил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин (пример 75)



4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-((п-толилтио)метил)-1H-имидазол-2-амин и 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-N,N-бис((п-толилтио)метил)-1H-имидазол-2-амин.

К раствору 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амина (600 мг, 1,94 ммоль), 4-метилбензолтиола (484 мг, 3,89 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляют формальдегид (37% в H₂O, 0,6 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 90 °С в течение 4 ч. ТСХ показала завершение реакции. Растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением ~1:1 смеси двух соединений в виде коричневого воскообразного твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 1,3 г (неочищенная смесь).

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-((п-толилтио)метил)-1H-имидазол-2-амин МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 445,03 [M+H]⁺ (20% по ЖХМС неочищенного продукта).

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-N,N-бис((п-толилтио)метил)-1H-имидазол-2-амин МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 581,04 [M+H]⁺ (18% по ЖХМС неочищенного продукта).

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N-метил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин и 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N,N-диметил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин

К неочищенной смеси 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-((п-толилтио)метил)-1H-имидазол-2-амина и 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-N,N-бис((п-толилтио)метил)-1H-имидазол-2-амина (1,2 г) в EtOH (50 мл) добавляют NaBH₄ (770 мг, 20,3 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют льдом-водой (30 мл), перемешивают в течение 15 мин и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают преп. ВЭЖХ.

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N-метил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин
Желтое твердое вещество. Выход: 35 мг (4%). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 323,18 [M+H]⁺; ЖХ чистота 99,7% (Врем. удерж. - 4,11 мин).

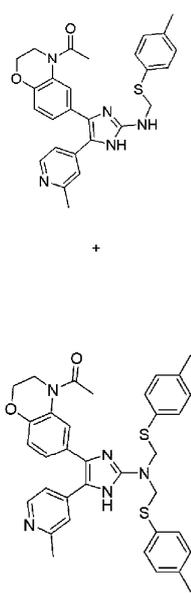
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+d-ТОК): δ 8,60 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,90-7,01 (м, 2H), 4,27 (шс, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).

4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N,N-диметил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин

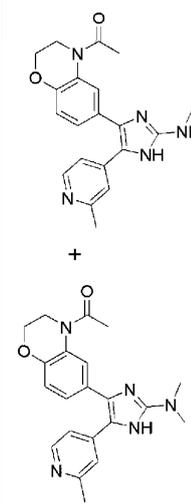
Желтое твердое вещество. Выход: 70 мг (8%). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 337,22 [M+H]⁺; ЖХ чистота 93,7% (Врем. удерж. - 4,22 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+d-ТОК): δ 8,65 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,60 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,89-7,01 (м, 2H), 4,28 (шс, 4H), 3,18 (с, 6H), 2,62 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-((п-толилтио)метил)-1H-имидазол-2-амина и 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-N,N-бис((п-толилтио)метил)-1H-имидазол-2-амина.

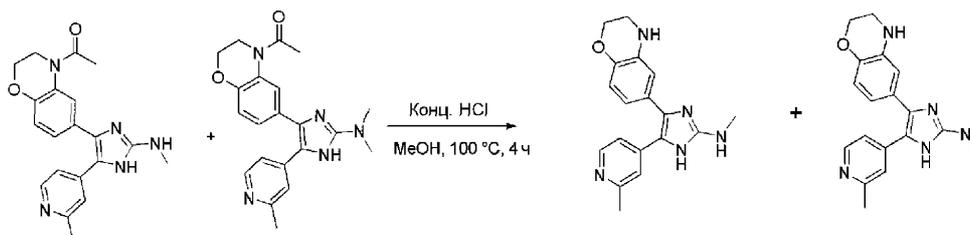
Наименование	Пром.	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
1-(6-(5-(2-Метилпиридин-4-ил)-2-((п-толилтио)метил)амино)-1H-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он & 1-(6-(2-(бис((п-толилтио)метил)амино)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	133&134		Неочищенная смесь ~1:1	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 486,12 [M+H] ⁺ МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 622,23 [M+H] ⁺ .

Следующие соединения получают с применением методики получения 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин и 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6'-ил)-N,N-диметил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин.

Наименование	Пр.	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
1-(6-(5-(2-Метилпиридин-4-ил)-2-((п-толилтио)метил)амино)-1H-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он & 1-(6-(2-(Толлилтио)метил)амино)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	76 & 77		Неочищенная смесь ~1:1	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 362,17 [M-H] ⁺ ; МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 378,20 [M+H] ⁺

Способ синтеза 6.

4-(3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-N-метил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин (пример 78) и 4-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-N,N-диметил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-амин (пример 79)



К раствору 1-(6-(2-(метиламино)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она и 1-(6-(2-(диметиламино)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она (500 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют конц. HCl (5,0 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 4 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт, нейтрализуют насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и экстрагируют 10% MeOH в ДХМ (3×10 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-10% MeOH в ДХМ с последующим растирианием с Et₂O и сушкой в вакууме с получением 4-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)-N,N-диметил-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин и 4-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)-N,N-диметил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин.

4-(3,4-Дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)-N,N-диметил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин

Желтое твердое вещество. Выход: 40 мг (15%). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 322,06 [M+H]⁺; ЖХ чистота 92,8% (Врем. удерж. - 3,81 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,44 (шс, 1H), 8,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,14 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,59-6,72 (м, 2H), 6,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,97 (шс, 1H), 5,86 (шс, 1H), 4,14 (шс, 2H), 3,26 (шс, 2H), 2,80 (д, J=4,9 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H).

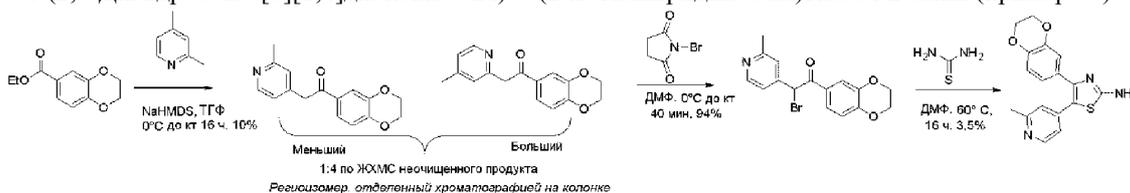
4-(3,4-Дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)-N,N-диметил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин.

Желтое твердое вещество. Выход: 30 мг (17%). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 33 6,06 [M+H]⁺; ЖХ чистота 96,2% (Врем. удерж. - 4,14 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (шс, 1H), 8,18 (д, J=5, 1 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,14 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,59-6,74 (м, 2H), 6,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,85 (шс, 1H), 4,14 (шс, 2H), 3,26 (шс, 2H), 2, 93 (с, 6H), 2,37 (с, 3H).

Способ синтеза 7.

4-(2,3-Дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиазол-2-амин (пример 80)



1-(2,3-Дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-2-(4-метилпиридин-2-ил)этан-1-он.

К раствору 2,4-диметилпиридина (1,7 г, 15,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляют NaHMDS (1М в ТГФ, 36 мл, 36,2 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч и туда медленно добавляют этил 2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-карбоксилат (3 г, 14,41 ммоль) при кт. Реакционную смесь далее перемешивают при кт в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в водн. NH₄Cl (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. ЖХМС неочищенного продукта показала образование двух региоизомеров в виде меньшего и большего в соотношении 1:4. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-50% EtOAc в гексане для выделения обоих региоизомеров.

1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он

Желтое твердое вещество. 400 мг (18%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 270,20 [M]⁺; ЖХ чистота 81,6%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,05 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,27-4,35 (м, 6H), 2,42 (с, 3H).

Точная структура далее устанавливается по эксперименту.

1-(2,3-Дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-2-(4-метилпиридин-2-ил)этан-1-он.

Желтое твердое вещество. Выход: 1,4 г (63%). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 270,20 [M]⁺.

2-Бром-1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он.

К раствору 1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она (400 мг,

51,5 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют NBS (278 мг, 1,56 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 40 мин. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирают с диэтиловым эфиром с получением 2-бром-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 605 мг (95%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 347,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиазол-2-амин.

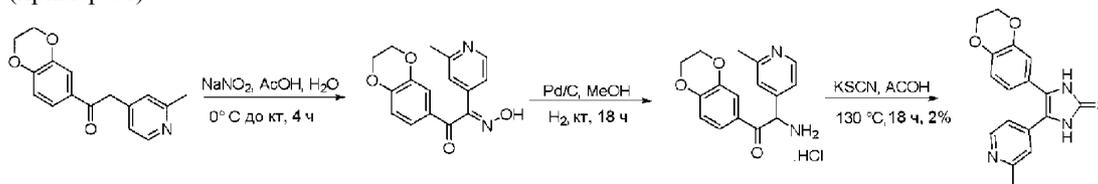
К раствору 2-бром-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она (500 мг, 1,44 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют тиомочевину (131 мг, 1,72 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют ДХМ (3×20 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-50% EtOAc в гексане с получением 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиазол-2-амин в виде желтого твердого вещества. Выход: 16 мг (3,5%); CHNOS m/z 325,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ЖХ чистота 89,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,24 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,88 (шс, 2H), 6,76-6,84 (м, 2H), 4,22-4,24 (м, 4H), 2,37 (с, 3H).

Точную структуру подтверждают пОе экспериментом.

Способ синтеза 8.

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тион (пример 81)



(E)-3-(диметиламино)-1-(4-(4-фторфенокси)фенил)-2-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она (2 г, 7,4 ммоль) в ледяной уксусной кислоты (15 мл) добавляют раствор NaNO_2 (1,6 г, 22,2 ммоль) в H_2O (15 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (25 мл), экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Органические фазы сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя гексаном до 40% EtOAc в гексане с получением (E)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(гидроксиимино)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества.

Выход: 560 мг (60% по ЖХМС). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 299,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение применяют на следующей стадии без очистки.

2-Амино-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он.HCl.

К раствору (E)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(гидроксиимино)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он (225 мг, 0,76 ммоль) в ИПС (100 мл) добавляют 6N HCl в ИПС (3 мл) Pd/C (200 мг) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт под давлением H_2 баллона в течение 18 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют через слой целита. Слой целита затем промывают ИПС (25 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-амино-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он.HCl в виде желтого твердого вещества. Выход: 300 мг (неочищенный). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 285,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

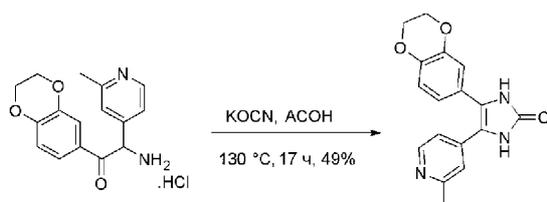
4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазоле-2-тион.

К раствору 2-амино-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он.HCl (300 мг, 1,06 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) добавляют тиоцианат калия (308 мг, 3,16 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 130°C в течение 18 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Органические фазы сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают преп. ВЭЖХ с получением 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тиона в виде беловатого твердого вещества. Выход: 8 мг (2%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO): δ 12,56 (шс, 2H), 8,33 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,80-6,92 (м, 3H), 4,27 (шс, 4H), 2,39 (с, 3H); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 325,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ синтеза 9.

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (пример 82)

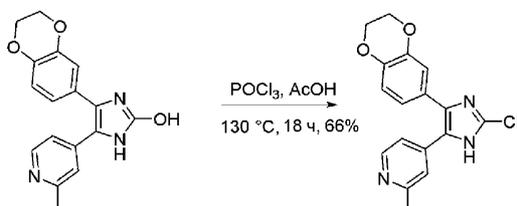


К раствору 2-амино-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она.HCl (600 мг, 37% по ЖХМС, 2,11 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) добавляют цианат калия (514 мг, 6,33 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 130°C в течение 17 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-5% MeOH в ДХМ с получением 4-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 120 мг (49%). МС (ИЭР+) для CHNOS *m/z* 309,96 [M+1]⁺; ЖХ чистота 98,9%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,56 (шс, 2H), 8,26 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,01 (д, J=5, 0 Гц, 1H), 6,79-7,01 (м, 3H), 4,26 (с, 4H), 2,36 (с, 3H).

Способ синтеза 10.

4-(2-Хлор-4-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-5-ил)-2-метилпиридин (пример 83)

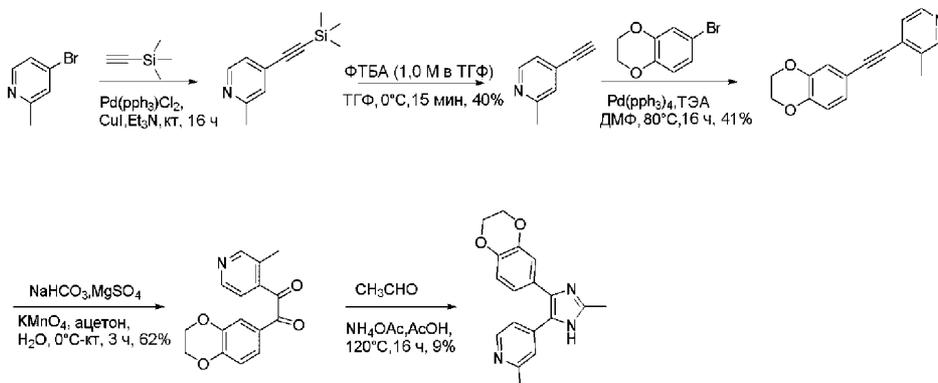


Раствор 4-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ола (300 мг, 0,970 ммоль) в POCl₃ (5,0 мл) перемешивают при 130°C в течение 18 ч. ТСХ показала завершение реакции. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток подщелачивают до pH 8 с применением насыщенного водн. раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 0-10% MeOH в ДХМ с получением 4-(2-хлор-4-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-5-ил)-2-метилпиридина в виде беловатого твердого вещества. Выход: 210 мг (66%). МС (ИЭР+) для CHNOS *m/z* 328,13 [M+H]⁺; ЖХ чистота 99,2% (Врем. удерж. - 4,77 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ при 353,2 К): δ 12,98 (шс, 1H), 8,30 (шс, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,15 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,83-6,98 (м, 3H), 4,28 (с, 4H), 2,41 (с, 3H).

Способ синтеза 11.

4-(4-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2-метил-1H-имидазол-5-ил)-2-метилпиридин (пример 84)



2-Метил-4-((триметилсилил)этинил)пиридин.

К раствору 4-бром-2-метилпиридина (5 г, 29,2 ммоль) в триметилаmine (41 мл, 29,2 ммоль) добавляют ТМС-ацетилен (6,2 мл, 43,8 ммоль) и Pd(PPh₃)Cl₂ в атмосфере N₂ при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь пропускают через слой целита, который промывают EtOAc (150 мл). Фильтрат промывают льдом-холодной водой (2×200 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄),

фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-метил-4-((триметилсилил)этинил)пиридина в виде черной жидкости. Выход: 6,01 г (неочищенный); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 190,11 $[M+H]^+$. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

4-Этинил-2-метилпиридин.

К раствору неочищенного 2-метил-4-((триметилсилил)этинил)пиридина (6,0 г, 31,7 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляют ФТБА (1М в ТГФ, 35 мл, 34,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором соли (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 10% EtOAc в гексане. Растворитель удаляют при 35°C при пониженном давлении с получением 4-этинил-2-метилпиридина в виде желтого полутвердого вещества. Выход: 1,51 г (40%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 117,98 $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,45 (д, J=5, 0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,24 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 2,46 (с, 3H).

4-((2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этинил)-3-метилпиридин.

К раствору 4-этинил-2-метилпиридина (1 г, 8,5 ммоль) в ДМФ добавляют 6-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин (1,82 г, 8,5 ммоль) и триэтиламин (7,2 мл, 51,2 ммоль) при кт. Реакционную смесь продувают газом N₂ в течение 10 мин и туда добавляют Pd(PPh₃)₄. Реакционную смесь снова продувают газом N₂ в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывают и перемешивают при 80°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют льдом-холодной водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 22% EtOAc в гексане с получением 4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этинил)-3-метилпиридина в виде желтого твердого вещества. Выход: 880 мг (41%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 252,09 $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,45 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,23-7,53 (м, 2H), 7,05-7,10 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,28 (шс, 4H), 2,47 (с, 3H).

1-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)этан-1,2-дион.

К раствору 4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этинил)-3-метилпиридина (870 мг, 3,5 ммоль) в смеси ацетона и воды (1:1, 20 мл) добавляют NaHCO₃ (174 мг, 2,07 ммоль) и MgSO₄·7H₂O (1,34 г, 5,19 ммоль) при кт. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и порциями добавляют KMnO₄. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасят водным насыщенным раствором бисульфита натрия (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)этан-1,2-диона в виде желтого твердого вещества. Выход: 610 мг (62%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 284,14 $[M+H]^+$.

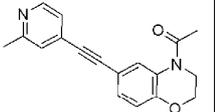
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,72-8,79 (м, 1H), 7,54-7,69 (м, 2H), 7,48 (с, 2H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,38 (шс, 2H), 4,27 (шс, 2H), 2,57 (с, 3H).

4-(4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метил-1H-имидазол-5-ил)-2-метилпиридин.

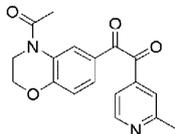
К раствору 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)этан-1,2-диона (300 мг, 1,06 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляют ацетат аммония (816 мг, 10,6 ммоль) и ацетальдегид (55 мг, 1,27 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт, разбавляют льдом-холодной водой (25 мл), нейтрализуют до pH 5-6 водным раствором аммиака и экстрагируют EtOAc (2×25 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают преп. ВЭЖХ с получением 4-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метил-1H-имидазол-5-ил)-2-метилпиридина в виде беловатого твердого вещества. Выход: 30 мг (9%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 308,02 $[M+H]^+$; ЖХ чистота 99,8%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+d-ТФК): δ 8,77 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (дд, J=1,5, 6,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,96-7,04 (м, 2H), 4,28-4,34 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,66 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этинил)-3-метилпиридина.

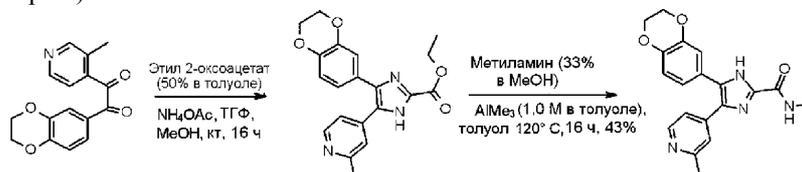
Наименование	Пром	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
1-(6-(2-Метилпиридин-4-ил)этинил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-он	135		59%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 293,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆): 8,46 (д, J=5,1 Гц 1H), 7,95 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,26-7,31 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,3 Гц 1H), 4,30-4,38 (м, 2H), 3,85-3,90 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)этан-1,2-диона.

Наименование	Пром	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
1-(4-Ацетил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1,2-дион	136		Неочищенный	MS (ИЭР+) для CHNOS m/z 325,12 [M+H] ⁺

Способ синтеза 12.

5-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксамид (пример 85)



Этил 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат.

К раствору 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)этан-1,2-диона (500 мг, 1,76 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют NH₄OAc (1,36 г, 17,6 ммоль), MeOH (2 мл) и этил 2-оксоацетат (50% в толуоле, 0,54 мл, 2,64 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (25 мл) и промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. ЖХМС неочищенного продукта показала ~12% превращение в желаемое соединение. Неочищенный остаток очищают преп. ВЭЖХ с получением этил 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 366,04 [M+H]⁺; ЖХ чистота 99,7%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆+d-TAK): δ 8,53 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,69 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 4,34 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,27 (шс, 4H), 2,64 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,0 Гц, 3H).

5-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксамид.

К раствору этил 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (180 мг, 60% по ЖХМС, 0,49 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляют метиламин (33% в MeOH, 0,1 мл, 0,98 ммоль) и триметилалюминий (2M в толуоле, 0,74 мл, 1,47 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с применением силикагеля (100-200 меш), элюируя 3-5% MeOH в ДХМ с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество далее растирают с Et₂O (5 мл) с получением 5-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-N-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. Выход: 45 мг (43%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 351,00 [M+H]⁺; ЖХ чистота 99,7%.

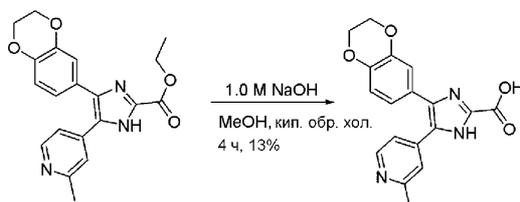
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + d-ТФК): δ 8,57 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,72 (д, J=5, 6 Гц, 1H), 6,92-7,09 (м, 3H), 4,28 (шс, 4H), 2,82 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получают по методике получения этил 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата.

Наименование	Пром	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖМС
трет-Бутил ((4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)метил)карбамат	137		Неочищенный	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 423,38 [M+H] ⁺
трет-Бутил ((4-(4-ацетил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)метил)карбамат	138		Неочищенный	МС (ИЭР-) для CHNOS m/z 462,34 [M-H] ⁺

Способ синтеза 13.

4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат (пример 86)

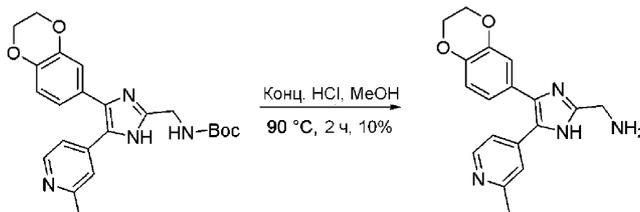


К раствору этил 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (160 мг, 0,43 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют 1M NaOH (1,3 мл, 1,31 ммоль) при кт. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 4 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный остаток обогащают растиранием Et₂O (5 мл). Продукт затем очищают очисткой преп. ВЭЖХ с получением 4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. Выход: 20 мг (13%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 337,99 [M+H]⁺; ЖХ чистота 96,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,27 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,14 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,83-6,89 (м, 2H), 4,26 (с, 4H), 2,40 (с, 3H).

Способ синтеза 14.

(4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)метанамин (пример 87)

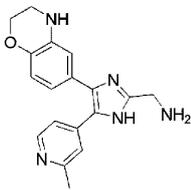


К раствору трет-бутил ((4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)метил)карбамата (370 мг, 0,87 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляют конц. HCl (2,0 мл) при кт. Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют водн. насыщенным

раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органические фазы сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают Combiflash с применением 12 г колонки с двуокисью кремния, элюируя 0-12% MeOH в ДХМ с последующим растированием полученного твердого вещества с Et_2O (5 мл) и сушкой при пониженном давлении с получением 4-(4-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)метанамина в виде желтого твердого вещества. Выход: 30 мг (10%); МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 323,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ЖХ чистота 95,2% (Врем. удерж. - 3,83 мин).

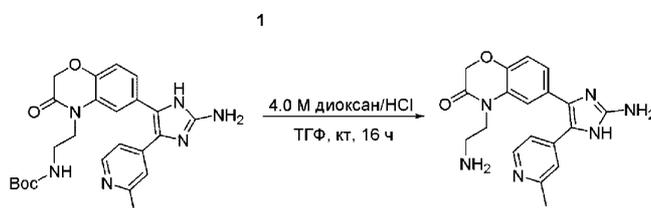
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6+d$ -ТФК): δ 8,58 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,93-7,09 (м, 3H), 4,30 (шс, 4H), 4,16 (с, 2H), 2,63 (с, 3H).

Следующее соединение получают по методике получения 4-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)метанамина.

Наименование	Пр.	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР & ЖХМС
4-(4-(3,4-дигидро-2H-бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)метанамина (метилтио)пиримидин	88		32%	МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 322,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ЖХ чистота 97,0% (Врем. удерж. - 4,81 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6+d_2\text{O}$): δ 8,41 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,77 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,16 (шс, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,29 (шс, 2H), 2,59 (с, 3H)

Способ синтеза 15.

6-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4-(2-аминоэтил)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он(пример 89)

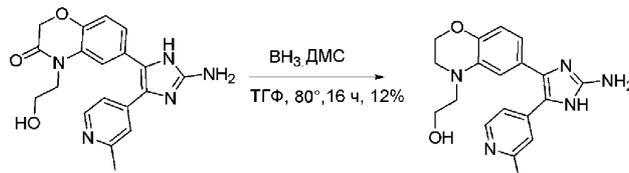


К раствору трет-бутил 2-(6-(2-амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)этил)карбамата (200 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляют раствор HCl (1,0 мл, 4,0 М в диоксане) при кт. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и растируют с Et_2O с получением 6-(2-амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4-(2-аминоэтил)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-она в виде оранжевого твердого вещества. Выход (150 мг, 89% по ЖХМС и ^1H ЯМР). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 365,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ЖХ чистота 98,1% (Врем. удерж. - 4,47 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6+d$ -ТФК): δ 8,64 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,60 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,11-7,20 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,15 (шс, 2H), 3,02 (шс, 2H), 2,63 (с, 3H).

Способ синтеза 16

2-(6-(2-Амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-2,3-дигидро-4H-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-ол (пример 90)



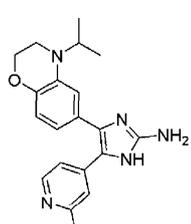
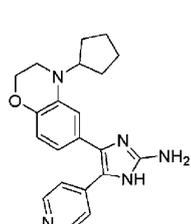
К раствору 6-(2-амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-4-(2-гидроксиэтил)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-она (247 мг, 0,676 ммоль) в сухом ТГФ (5,0 мл) добавляют NH_3 . ДМС (0,3 мл, 3,38 ммоль) при кт. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. ТСХ показала заверше-

ние реакции. Реакционную смесь охлаждают до кт и гасят медленно MeOH (1,0 мл). Полученную смесь выпаривают при пониженном давлении, растирают с Et₂O, сушат и далее очищают препаративной ВЭЖХ с получением 2-(6-(2-амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-ола в виде желтого твердого вещества. 28 мг (12%). МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 352,22 [M+H]⁺; ЖХ чистота 97,7% (Врем. удерж.-3,67 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+d-ТФК): δ 8,62 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,62 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,78-6,83 (м, 2H), 6,62 (дд, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 4,16-4,21 (м, 2H), 3,48-3,55 (м, 2H), 3,41-3,46 (м, 2H), 3,27-3,32 (м, 2H), 2,61 (с, 3H).

Следующие соединения получают с применением методики получения 2-(6-(2-амино-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-ола

Наименование	Пр .	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР & ЖХМС
4-(4-(2-Аминоэтил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	91		8%	Очищено преп. ВЭЖХ МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 351,21 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 99,3% (Врем. удерж.- 4,65 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +d-ТФК): δ 8,62 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,61 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=1,4, 8,1 Гц, 1H), 4,28 (шс, 2H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,39 (шс, 2H), 2,97-3,02 (м, 2H), 2,62 (с, 3H)
4-(4-(Циклопропилметил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-амин	92		11%	Очищено преп. ВЭЖХ МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 362,25 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 94,1% (Врем. удерж.- 5,56 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,15 (шс, 1H), 8,27 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,15-7,69 (м, 2H), 6,58-6,88 (м, 3H), 5,47 (шс, 2H), 4,22 (шс, 2H), 3,40 (шс, 2H), 3,06 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 0,94

				(шс, 1H), 0,40-0,52 (м, 2H), 0,14-0,22 (м, 2H)
4-(4- Изопропил- 3,4-дигидро- 2H- бензо[b][1,4] оксазин-6- ил)-5-(2- метилпиридин- 4-ил)-1H- имидазол-2- амин	93		8%	Очищено преп. ВЭЖХ МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 350,23 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 95,5% (Врем. удерж.- 5,52 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d6+d-ТФК): δ 8,53 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,78 (д, J=8,13 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=1,4, 8,1 Гц, 1H), 4,19 (шс, 2H), 3,90-4,01 (м, 1H), 3,22 (шс, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 6H)
4-(4- Циклопентил- 3,4-дигидро- 2H- бензо[b][1,4] оксазин-6- ил)-5-(2- метилпиридин- 4-ил)-1H- имидазол-2- амин	94		10%	Очищено преп. ВЭЖХ МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 376,27 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 95,8% (Врем. удерж.- 5,71 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d6+d-ТФК): δ 8,55 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,34 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,61- 6,66 (м, 1H), 4,21 (шс, 2H), 3,99-4,05 (м, 1H), 3,24 (шс, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,47-1,80 (м, 8H)
2-(2-(6-(2- Амино-5-(2- метилпиридин- 4-ил)-1H- имидазол-4- ил)-2,3- дигидро-4H- бензо[b][1,4] оксазин-4- ил)этокси)этан- 1-ол	95		14%	Очищают преп. ВЭЖХ МС (ИЭР+) для CHNOS m/z 396,32 [M+H] ⁺ ; ЖХ чистота 96,4% (Врем. удерж.- 4,81 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d6+ D2O): δ 8,27 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,49 (шс, 1H), 7,32 (шс, 1H), 6,61-6,79 (м, 2H), 6,56 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,14 (шс, 2H), 3,31-3,52 (м, 10H), 2,46 (с, 3H)

Пример А. Антибактериальная восприимчивость.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) к планктонным бактериям определяют методом микроразведения в бульоне согласно инструкциям Clinical and Laboratory Standards Institute (Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-tenth Edition. CLSI document M07-A10, 2015). Метод разведения в бульоне включает двукратное серийное разведение соединений в 96-луночных титровальных микропланшетах с получением интервала конечной концентрации 0,39-200 мкМ и максимальной конечной концентрации 2% ДМСО. Применяемые бактериальные штаммы включают Escherichia coli K12 (EC), E. coli NCTC 13441 (UPEC), Staphylococcus aureus ATCC 35556 (SA), Acinetobacter baumannii ATCC 17978 (AB), Pseudomonas aeruginosa ATCC 33359 (PA), Enterobacter cloacae DUM 30054 (Ecl), Serratia marcescens SL1344 (Sm), Salmonella typhimurium XNAA5 (St), Klebsiella pneumoniae ATCC 10031 (KP2), K. pneumoniae NCTC 13438 (KP1), K. pneumoniae ATCC 700603 (KP3), Klebsiella pneumoniae ATCC 51504 (KP4), K. pneumoniae H154680676 (KP5), K. pneumoniae H154020667 (KP6), K. pneumoniae H154640784 (KP7), K. pneumoniae H154600588 (KP8), K. pneumoniae H154300688 (KP9), K. pneumoniae H151440671 (KP10). Штаммы выращивают в катион-скорректированном бульоне Muller-Hinton или на агаре Luria

Bertoni при 37°C в атмосфере окружающей среды. МИК определяют как наименьшую концентрацию соединения, которая ингибирует рост после 20-24-часового периода инкубации. Результаты показаны в табл. 1. В табл. 1 МИК (мкМ) менее или равная 1 обозначена буквой А; МИК от 1 до 10 обозначена буквой В; МИК от 10 до 100 обозначена буквой С; и МИК более 100 обозначена буквой D.

Таблица 1

Значения МИК для грамотрицательных и грамположительных бактериальных штаммов, включая бактериальные штаммы Enterobacteriaceae

Соединение	AB	PA	EC	SA	KP1	KP2	KP3	KP4	KP5	KP6	KP7	KP8	KP9	KP10	UPEC	Ecl	St	Sm
CIP	A	B	A	B	D	A	A		D	D	C	D	D	C	D	A	A	A
CST	B	B	A	D	B	A	B		D	B	A	B	A	A	A	A	A	D
DOX	A	C	B	A	C	A	C		C	C	C	C	C	B	C	B	B	B
IPM	A	B	A	A	C	B	B		B	B	C	D	D	C	A	B	B	B
TZP	C	B	B	B	D	B	C		C	C	C	D	D	D	C	B	C	B
TOB	B	B	B	B	C	B	D		D	D	B	D	D	B	D	C	B	A
1	D	D	C	D	D	A									C			
2	D	D	B	D	C	A									B			
3	D	D	A	D	B	A	B		B	B	B	B	B	B	A	A	A	B
4	D	D	A	D	C	A									B	B	B	C
5	D	D	B	D	C	A									B			
6	D	D	B	D	C	A									B			
7	D	D	A	C	B	A	B		A	A	B	B	A	A	A	A	A	A
8	D	D	A	D	C	A									A			
9	D	D	A	D	B	A	B		B	A	B	B	B	A	A	A	A	C
10	D	D	D	D	D	B									D			
11	D	D	B	D	C	A									B			
12	D	D	B	D	C	A	C		B	B	C	C	B	B	B			
13	D	D	B	D	C	A									B			
14	D	D	A	D	B	A									A			
15	D	D	C	D	C	A									B			
16	D	D	A	D	A	A	A		A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
17	D	D	B	D	C	A									B			
18	D	D	C	D	D	B									C			
19	C	D	A	C	A	A	A		A	A	B	B	A	A	A	A	A	A
20	D	D	B	D	C	A									B			
21	D	D	B	D	C	A									B	D	D	D
22	D	D	D	D	D	B									D			
23	D	D	A	D	B	A	B		A	A	B	B	A	A	A	A	A	B
24	D	D	B	D	C	A	C		B	B	C	C	C	B	B			
25	D	D	C	D	C	A									C			
26	D	D	A	D	C	A	C		B	B	C	C	B	B	B			
27	D	D	A	D	B	A	B		A	A	B	B	B	A	A	A	A	B
28	D	D	A	D	B	A	B		A	A	B	B	A	A	A	A	A	A
29	D	D	A	D	C	A	C		B	B	C	C	B	B	A			
30	D	D	C	D	D	B									C			
31	D	D	B	D	C	A									B			
32	D	D	A	D	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A			

33	D	D	B	D	C	A											B				
34	D	D	B	D	B	A												B			
35	D	D	B	D	C	A												B			
36	D	D	B	D	B	A												A			
37	D	D	B	D	C	A												B			
38	D	D	A	D	B	A												A			
39	D	D	A	D	C	A												A			
40	D	D	B	D	B	A												A			
41	D	D	A	D	B	A												A			
42	D	D	B	D	C	A												B			
43	D	D	A	D	B	A												A			
44	D	D	B	D	B	A												B			
45	D	D	A	D	B	A	B	B	B	B	B	C	B	B				A			
46	D	D	B	D	C	A												B			
47	D	D	B	D	C	A												B			
48	D	D	B	D	C	A												B			
49	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	B				B			
50	D	D	B	D	C	A												B			
51	D	D	B	D	C	A												B			
52	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A				A			
53	D	D	B	D	C	A												B			
54	D	D	B	D	C	A												B			
55	D	D	B	D	C	A	B	B	B	B	B	B	B	B				B			
56	D	D	B	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A				B			
57	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A				B			
58	D	D	B	D	C	A	C	B	B	B	C	C	B	B				A			
59	D	D	A	D	C	A												A			
60	D	D	B	D	C	A												B			
61	D	D	B	D	B	A												B			
62	D	D	B	D	B	A	B	B	B	B	B	C	B	B				A			
63	D	D	C	D	D	B												C			
64	D	D	B	D	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B				A			
65	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	A	A				B			
66	D	D	B	D	C	A												B			
67	D	D	B	D	C	A												B			
68	D	D	B	D	C	A												B			
69	D	D	B	D	C	A												B			
70	D	D	B	D	C	A												B			
71	D	D	C	D	D	B												C			
72	D	D	D	D	D	B												D			

73	D	D	D	D	D	D											D			
74	D	D	B	D	C	A											B			
75	D	D	C	D	D	B											C			
76	D	D	B	D	C	A											B			
79	D	D	C	D	D	B											B			
80	D	D	D	D	D	B											D			
81	D	D	C	D	D	A											C			
82	D	D	C	D	D	A											C			
83	D	D	B	D	D	A											B			
84	D	D	B	D	C	A	C		B	B	C	C	C		B		B			
85	D	D	D	D	D	B											D			
86	D	D	D	D	D	B											D			
87	D	D	B	D	C	A											B			
88	D	D	B	D	C	A											B			
89	D	D	B	D	C	A											B			
90	D	D	B	D	B	A											A			
91	D	D	A	D	A	A											A			
92	D	D	A	D	B	A	B	B	A	A	B	B	B	B	B		B			
93	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A			A			
94	D	D	A	D	B	A											A			
95	D	D	B	D	C	A											B			

CIP: ципрофлоксацин, CST: колистин, DOX: доксициклин, IPM: имипенем, TZP: пиперацillin/тазобактам, TOB: тобрамицин.

Таким образом, тестированные соединения обладают очень хорошей эффективностью (А или В) против всех тестированных штаммов *Enterobacteriaceae*, включая те, которые обладают множественной лекарственной резистентностью.

Пример В. Жизнеспособность человеческих клеток.

Соединения оценивают на потенциальные не специфические цитотоксические эффекты против колонии клеток гепатокарциномы человека АТСС НВ-8065 (НерG2). Клетки НерG2 высевают в количестве 20000 клеток/лунку в 96-луночные титровальные микропланшеты в минимальной питательной среде (МПС) с добавлением конечной концентрации 10% ФТС. Через 24 ч разведения соединений готовят в МПС с добавлением конечной концентрации 1% ФТС и добавляют к клеткам. Соединения тестируют в двукратных серийных разведениях с интервалом конечной концентрации 0,2-100 мкМ в конечной концентрации ДМСО 1% об./об. Тиоридазин применяют в качестве положительного контроля. Клетки инкубируют с соединением при 37°C и 5% CO₂ в течение еще 24 ч, после чего добавляют реагент CellTiter-Glo (Promega). Люминесценцию измеряют на планшетном ридере Perkin Elmer Envision. Данные анализируют с применением 4-параметрической логистической регрессии для определения концентрации соединения, которая ингибирует жизнеспособность клеток на пятьдесят процентов (IC₅₀). Результаты представлены в табл. 2. В табл. 2 IC₅₀ (мкМ) менее 25 обозначена буквой С; IC₅₀ от 25 до 100 обозначена буквой В; и IC₅₀ более 100 обозначена буквой А.

Таблица 2
Значения IC₅₀ против колонии клеток НерG2

Соединение	IC ₅₀
CST	A
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A

041456

10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	B
20	B
21	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	B
29	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A

43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
71	A
74	A
75	A
80	A
81	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	B
93	B
94	B

CST: колистин.

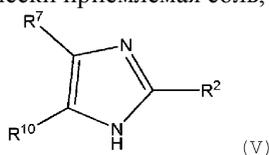
Таким образом, большинство протестированных соединений не демонстрирует токсичность (A) против колонии клеток печени человека, как продемонстрировано против клеток HepG2.

Эквиваленты

Вышеприведенное описание подробно описывает предпочтительные в настоящее время варианты осуществления настоящего изобретения. Ожидается, что специалистам в данной области техники при рассмотрении этих описаний будут видны многочисленные модификации и изменения в их практике. Эти модификации и варианты должны быть включены в прилагаемую формулу изобретения.

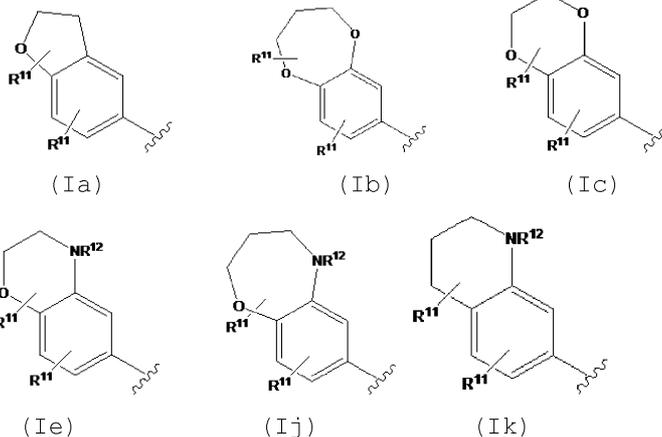
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее общую формулу (V)



где R^2 является NH_2 или метилом ($-CH_3$);

R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода и галогена, и R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила и COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$;

R^{13} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилгидроксила;

R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , C_{1-2} алкил- NR^5R^6 ;

R^5 и R^6 независимо выбирают из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{10} представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $=O$ (оксо), $=S$, C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$ и COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 является NH_2 .

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода и F, предпочтительно каждый R^{11} является водородом.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCF_3 и гидроксила; предпочтительно пиридинская группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 , $NHMe$ и C_{1-2} алкила.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из представленных выше пунктов или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

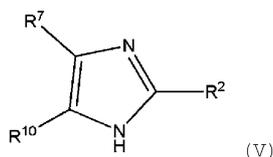
6. Применение соединения по пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для профилактики инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae.

7. Применение соединения по пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для лечения инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae.

8. Применение соединения по пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для производства лекарственного средства для лечения инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae.

9. Способ лечения инфекции или заболевания, вызванного Enterobacteriaceae, у субъекта, нуждающегося в таковом лечении, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по пп.1-4 или композиции по п.5.

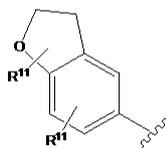
10. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции или заболевания, вызванного бактерией Enterobacteriaceae, имеющего общую формулу (V)



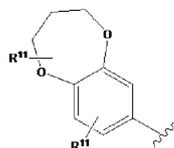
где R^2 выбирают из группы, состоящей из NHR^3 или метила (CH_3);

R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила;

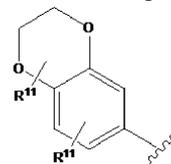
R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



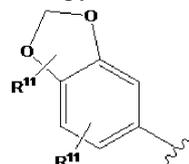
(Ia)



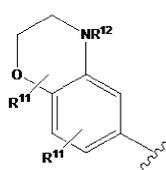
(Ib)



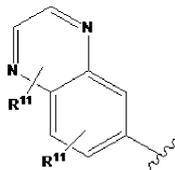
(Ic)



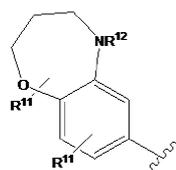
(Id)



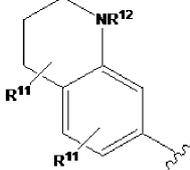
(Ie)



(If)



(Ij)



(Ik)

где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода, F, O (оксо), метила и этила; и

R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила, COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$;

R^{13} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилгидроксила;

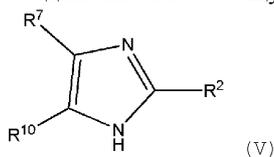
R^4 выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , C_{1-2} алкил- NR^5R^6 ;

R^5 и R^6 независимо выбирают из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{10} представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, =O (оксо), =S, C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$ и COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$.

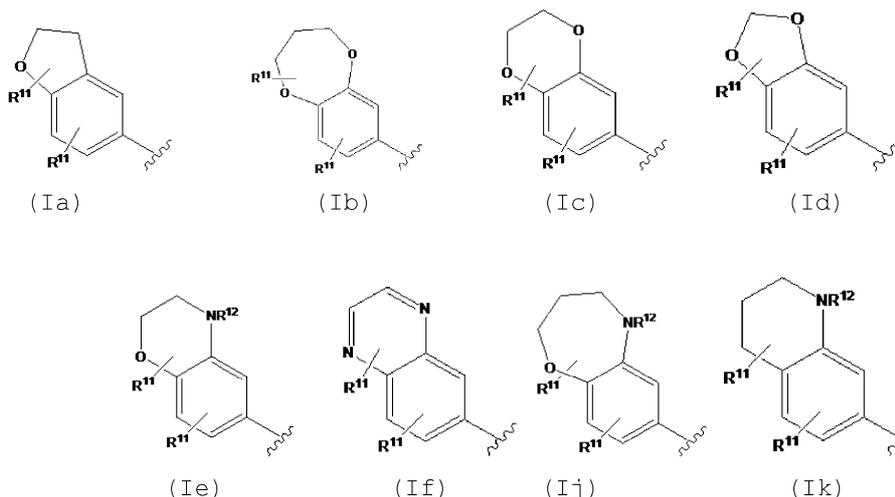
11. Применение по п.10, где R^2 является NHR^3 .

12. Применение по п.10 или 11, где соединение имеет общую формулу (V)



где R^2 является NH_2 или метилом (CH_3);

R^7 является конденсированной бициклической системой, выбранной из группы, состоящей из:



где каждый R^{11} независимо выбирают из водорода и F, и R^{12} выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} алкил- C_{3-7} циклоалкила и COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$; R^{13} представляет собой C_{1-4} алкил; R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилгидроксила; и R^{10} представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, =O (оксо), =S, C_{1-4} алкокси, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , гидроксила, OCF_3 , $-CF_3$, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} алкил- CO_2R^{14} , C_{1-4} алкил- OR^{14} , C_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$ и COC_{1-4} алкил- $NR^{14}R^{15}$.

13. Применение по п.12, где R^2 является NH_2 .

14. Применение по п.12 или 13, где каждый R^{11} является водородом.

15. Применение по любому из пп.12-14, где R^{10} представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCF_3 и гидроксила, предпочтительно пиридинная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, NH_2 , $NHMe$ и C_{1-2} алкила.

