

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **018104**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.05.30

(21) Номер заявки
201000993

(22) Дата подачи заявки
2008.12.12

(51) Int. Cl. **C07D 417/04** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) **КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТИАЗОЛЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

(31) **0724342.1**

(32) **2007.12.13**

(33) **GB**

(43) **2011.02.28**

(86) **PCT/GB2008/004114**

(87) **WO 2009/074812 2009.06.18**

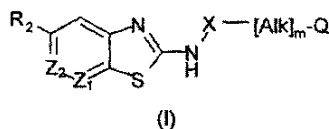
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИОТА ЮРОП ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
**Хайдон Дэвид Джон, Чаплевски
Ллойд Джорж (GB)**

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

(56) **WO-A-02060879
US-A-3725428
EP-A-1790640**

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I), или его соли, или N-оксиду. Такие соединения обладают антибактериальной активностью и могут использоваться для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения бактериальной инфекции или загрязнения, а также для уничтожения или предотвращения бактериального загрязнения субстрата. Кроме того, раскрыты антибактериальные композиции, содержащие такие соединения.

**B1****018104****018104****B1**

Данное изобретение относится к замещенным бензотиазолам, тиазолпиридинам и тиазолпиридазинам, которые пригодны в качестве антибактериальных агентов.

Область техники, к которой относится изобретение

Топоизомеразы типа II катализируют внутреннюю конверсию топоизомеров ДНК путем транспорта одного сегмента ДНК через другой. Бактерии кодируют два фермента топоизомеразы типа II, гиразу ДНК и топоизомеразу IV ДНК. Гирана контролирует сверхскручивание ДНК и облегчает топологический стресс. Топоизомераза IV декатенирует дочерние хромосомы после репликации и может также ослаблять сверхскрученную ДНК. Бактериальные топоизомеразы типа II образуют гетеротетрамерный комплекс, состоящий из двух подъединиц. Гирана образует комплекс A_2B_2 , состоящий из GyrA и GyrB, в то время как топоизомераза образует комплекс C_2E_2 , состоящий из ParC и ParE. В противоположность этому топоизомеразы эукариотического типа II представляют собой гомодимеры. В идеале антибиотики, основанные на ингибировании бактериальных топоизомераз типа II, являются селективными для ферментов бактерий и сравнительно неактивными в отношении эукариотических изомераз типа II. Топоизомеразы типа II являются высококонсервативными ферментами, которые дают возможность создать ингибиторы с широким спектром действия. Кроме того, подъединицы GyrB и ParE функционально подобны, содержат домен АТФазы в N-концевом домене и C-концевом домене, который взаимодействует с другой подъединицей (GyrA и ParC соответственно) и ДНК. Консервативность между активными сайтами гиразы и топоизомеразы IV предполагает, что ингибиторы сайтов могут одновременно таргетировать обе топоизомеразы типа II. Такие ингибиторы двойного таргетирования являются привлекательными, так как они способны уменьшать развитие стойкости мишени.

Топоизомеразы типа II являются мишенью для ряда антибактериальных агентов. Наиболее выдающимися из этих агентов являются хинолоны. Первоначальные хинолоновые антибиотики включали налидиксеновую кислоту, циноксацин и оксолиновую кислоту. Добавление фтора позволило получить новый класс лекарств, фторхинолоны, которые обладают более широким спектром антимикробного действия и улучшенными фармакокинетическими свойствами. Фторхинолоны включают норфлоксацин, цiproфлоксацин и хинолоны четвертого поколения гатифлоксацин и моксифлоксацин. Кумарины и циклотиалидины представляют собой дальнейшие классы антибиотиков, которые ингибируют топоизомеразы типа II, однако они не нашли широкого применения из-за низкой проницаемости в бактерии, эукариотической токсичности и низкой растворимости в воде. Примеры таких антибиотиков включают новобиоцин и кумермицин A1, циклотиалидин, цинодин и клероцидин. Однако непрерывное возникновение стойкости антибиотика требует продолжения создания новых классов антибиотиков и альтернативных соединений, которые ингибируют бактериальные топоизомеразы.

Предшествующий уровень техники

Данное изобретение основано на обнаружении того факта, что класс замещенных бензотиазолов, тиазолпиридинов и тиазолпиридазинов обладает антибактериальной активностью, о чем свидетельствует ингибирование роста бактерий членами этого класса. Эти соединения проявляют активность в отношении штаммов грамположительных и/или грамотрицательных типов, таких как стафилококки, энтерококки, стрептококки, пропионибактерии и моракселлы, например *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Соединения, которых касается данное изобретение, пригодны для лечения бактериальной инфекции или бактериального загрязнения, например, для лечения, наряду с другими инфекциями грамположительных инфекций, приобретенной пневмонии, обыкновенных (юношеских) угрей, импетиго (кожной сыпи) и инфекционного атопического дерматита.

Хотя данное изобретение не ограничивается какой-либо конкретной гипотезой о механизме действия соединений, в настоящее время полагают, что такая активность обусловлена, по меньшей мере частично, соединениями, ингибирующими бактериальные топоизомеразы типа II.

Таким образом, данное изобретение включает антибактериальное применение класса замещенных бензотиазолов, тиазолпиридинов и тиазолпиридазинов, определенных в данном патенте, и новые члены этого класса соединений.

Международные заявки WO 03/105846 и WO 2005/012292 относятся к бензимидазольным и пиридоимидазольным соединениям, которые ингибируют активность бактериальной гиразы. Были синтезированы многие бензимидазолы и один 1Н-имидазо[4,5-б]пиридин, они были охарактеризованы и испытаны на активность по отношению к гиразе и на антибактериальную активность. Хотя они были заявлены, 3Н-имидазо[4,5-с]пиридин не был получен. Следовательно, не было контрольно-проверочного эксперимента, показывающего, что 3Н-имидазо[4,5-с]пиридины обладают ингибирующим действием в отношении гиразы и антибактериальной активностью.

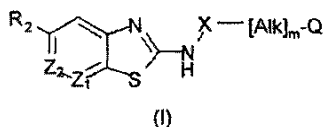
Сопутствующая заявка на патент PCT/GB2007/002314 описывает замещенные бензотиазолы и тиазолпиридины, которые ингибируют бактериальную активность гиразы. Бензотиазолы и тиазолпиридины по этой заявке содержат заместитель в 7-положении, и антибактериальная активность показана для этих 7-замещенных соединений.

Международная заявка WO 2001/057008 относится к бензотиазолам, пригодным для лечения рака и

состояний, при которых играет роль ангиогенез. Эта заявка не содержит утверждения или предположения, что соединения, которых она касается, имеют антибактериальную активность, в ней также не описаны замещенные бензотиазолы, тиазолпиридины и тиазолпиридазины.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы (I), или их солям, или N-оксидам



где m равен 1;

Q обозначает водород;

Alk обозначает двухвалентный (C₁-C₆)алкилен, алкенилен или алкинилен, который может содержать эфирную группу (-O-), тиоэфирную группу (-S-) или аминогруппу (-NR-), где R обозначает водород, -CN или (C₁-C₃)алкил;

X обозначает -C(=O)NR₆- или -C(=O)O-, где R₆ обозначает водород, возможно замещенный (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил или (C₂-C₆)алкинил;

Z₁ обозначает -N= или -CH=,

Z₂ обозначает -N= или -C(R₁)=;

R₁ обозначает водород, метил, этил, этенил, этинил, метокси, меркапто, меркаптометил, галоген, полностью или частично фторированный (C₁-C₂)алкил, (C₁-C₂)алкокси или (C₁-C₂)алкилтио, нитро или нитрильная группа (-CN);

R₂ обозначает группу Q¹-[Alk¹]_q-Q², где

q равен 0 или 1;

Alk¹ обозначает двухвалентный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкилен или (C₂-C₆)алкенилен или (C₂-C₆)алкинилен, который может содержать или заканчиваться эфирной группой (-O-), тиоэфирной группой (-S-) или аминогруппой (-NR-);

Q² обозначает возможно замещенный двухвалентный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий в кольце 5 или 6 атомов, или возможно замещенный двухвалентный бициклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий в кольце 9 или 10 атомов;

Q¹ обозначает водород, возможный заместитель или возможно замещенный карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий в кольце 3-7 атомов,

причем возможно замещенный обозначает замещенный от одного до четырех совместимыми заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, гидрокси, гидрокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкила, меркапто, меркапто(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилтио, галогена, включая фтор, бром и хлор, полностью или частично фторированного (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)алкилтио, включая трифторметил, трифторметокси и трифторметилтио, нитро, нитрила (-CN), оксо (=O), фенила, фенил(C₁-C₃)алкила, фенокси, моноциклического гетероарила, гетероарил(C₁-C₃)алкила или гетероарилокси с 5 или 6 атомами в кольце, циклоалкила, содержащего в кольце 3-6 атомов углерода, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -CONHNH₂, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, -NHNH₂, -OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A или -NR^ACONR^AR^B, где R^A и R^B обозначают независимо водород или (C₁-C₆)алкил, гидрокси(C₁-C₆)алкил или (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкильную группу, или в случае, когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B, взятые вместе с этим атомом азота, могут образовывать циклическое аминное кольцо, включая морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-(C₁-C₆)алкилпиперазинил, включая 4-метилпиперазинил и когда заместитель представляет собой фенил, фенил(C₁-C₃)алкил, фенокси или моноциклический гетероарил, гетероарил(C₁-C₃)алкил или гетероарилокси с 5 или 6 атомами в кольце, фенильное или гетероарильное кольцо само может быть замещено любым из указанных выше заместителей кроме фенила, фенил(C₁-C₃)алкила, фенокси, гетероарила, гетероарил(C₁-C₃)алкила или гетероарилокси,

при этом гетероциклический радикал содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из S, N и O; и гетероарил относится к моно-, би- или трициклическому ароматическому радикалу с 5 или 6 атомами в кольце, содержащему от одного до четырех гетероатомов, выбранных из S, N и O, и включает радикалы, содержащие два таких моноциклических кольца или одно такое моноциклическое кольцо и одно моноциклическое арильное кольцо, которые непосредственно соединены ковалентной связью.

Соединения, к которым относится данное изобретение, могут иметь, например, следующие признаки в любой совместимой комбинации:

m равен 1, Q обозначает водород, Alk обозначает -CH₂CH₂- и X обозначает -C(O)NH-;

в заместителе R₂ Q² обозначает возможно замещенный пиридин, пиримидин, пиазин, пиран-2-он, пиримидин-4-он или пиридин-2-он;

в заместителе R₂ Q² обозначает возможно замещенное пиридин-3-ильное кольцо, возможно замещенное пиримидин-5-ильное кольцо, возможно замещенное пиазин-2-ильное кольцо, возможно заме-

щенное пиран-2-он-4-ильное кольцо или возможно замещенное пиридин-2-он-4-ильное кольцо;
 в заместителе R_2 содержится Alk^1 и он обозначает двухвалентный C_1 - C_3 -алкиленовый радикал;
 в заместителе R_2 Q^1 обозначает группу формулы $-NR^A R^B$, где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C_1-C_6) алкильную группу, гидроксигруппу (C_1-C_6) алкильную группу или (C_1-C_3) алкоксигруппу;
 в заместителе R_2 Q^1 обозначает группу формулы $-NR^A R^B$, где R^A и R^B , взятые вместе с атомом азота, образуют циклическое аминное кольцо;
 циклическое аминное кольцо представляет собой морфолинильное, пиперидинильное или пиперазинильное кольцо;
 в заместителе R_2 Q^2 обозначает возможно замещенный пиридилильный, пиримидинильный или пирозинильный радикал, q равен 0 и Q^1 обозначает возможно замещенный гетероциклический радикал, содержащий 3-7 атомов в кольце;
 Q^1 обозначает возможно замещенный оксадиазольный или тетразолильный радикал;
 Q^1 обозначает возможно замещенный пиперидинильный или пирролидинильный радикал;
 Q^1 замещен группой $-COOH$;
 в заместителе R_2 Q^2 обозначает возможно замещенный пиримидин-4-оновый или пиридин-2-оновый радикал, q равен 1 и Q^1 обозначает возможно замещенный гетероциклический радикал, содержащий в кольце 3-7 атомов;
 Alk^1 обозначает $-CH_2-$ и Q^1 обозначает возможно замещенный пиридиновый радикал.

Терминология.

Применяемый термин "алкил", если не указано иначе, относится к линейному или разветвленному алкильному радикалу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода, и включает, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил и *n*-гексил.

Используемый термин "двухвалентный (C_1-C_6) алкиленовый радикал", относится к насыщенной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода и две ненасыщенные валентности. Например, этот термин включает метилен, этилен, *n*-пропилен и *n*-бутилен.

Применяемый термин " (C_2-C_6) алкенил" относится к линейному или разветвленному алкенилу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь *E*- или *Z*-стереохимии, где это возможно. Например, этот термин включает винил, аллил, 1- и 2-бутенил и 2-метил-2-пропенил.

Применяемый термин "двухвалентный (C_2-C_6) алкениленовый радикал" обозначает углеводородную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь и две ненасыщенные валентности. Например, этот термин включает $-CH=CH-$ (винилен), $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$ и $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$.

Используемый термин " (C_2-C_6) алкинил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и, кроме того, по меньшей мере одну тройную связь. Этот термин включает, например, этинил, 1-пропинил, 1- и 2-бутинил, 2-метил-2-пропинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил.

Используемый в данном изобретении термин "двухвалентный (C_2-C_6) алкиниленовый радикал", относится к двухвалентной углеводородной цепи, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Например, этот термин включает $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$ и $-CH_2-C\equiv CH$.

Применяемый в данном изобретении термин "карбоциклический", если не указано иначе, относится к моно-, би- или трициклическому радикалу, содержащему в кольце до 16 атомов, все из которых являются атомами углерода, этот термин включает арил и циклоалкил.

Термин "циклоалкил", если не указано иначе, относится к моноциклическому насыщенному карбоциклическому радикалу, содержащему 3-8 атомов углерода, и включает, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и бицикло[2.2.1]-гепт-1-ил.

Термин "арил", если не указано иначе, относится к моно-, би- или трициклическому карбоциклическому ароматическому радикалу и включает радикалы, содержащие два моноциклических карбоциклических ароматических кольца, которые непосредственно соединены ковалентной связью. Примеры таких радикалов включают фенил, бифенил и нафтил.

Термин "гетероарил", если не указано иначе, относится к моно-, би- или трициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или несколько гетероатомов, выбранных из S, N и O, и включает радикалы, содержащие два таких моноциклических кольца или одно такое моноциклическое кольцо и одно моноциклическое арильное кольцо, которые непосредственно соединены ковалентной связью. Примерами таких радикалов являются тиенил, бензотиенил, фурил, бензфурил, пирролил, имидазолил, бензимидазолил, тиазолил, бензотиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, пиразолил, оксазолил, бензоксазолил, изоксазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, пиразолил, тиадиазолил, оксадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, индолил и индазолил.

Термин "гетероциклил", если не указано иначе, или "гетероциклический" включает "гетероарил", определенный выше, и в его неароматическом значении относится к моно-, би- или трициклическому неароматическому радикалу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O, и к

группам, состоящим из моноциклического неароматического радикала, содержащего один или несколько таких гетероатомов, который ковалентно соединен с другим таким радикалом или с моноциклическим карбоциклическим радикалом. Примеры таких радикалов включают азетидинил, пирролил, фуранил, тиенил, пиперидинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, пиримидинил, морфолинил, пиперазинил, индолил, морфолинил, бензфуранил, пиранил, изоксазолил, бензимидазолил, метилендиоксифенил, этилендиоксифенил, малеимидо и сукцинимидо.

Если иное не указано в контексте какого-либо варианта, термин "замещенный", применяемый в отношении любого радикала, означает замещенный до 4 заместителями, которые являются совместимыми, каждый из которых независимо может быть, например, (C₁-C₆)алкилом, (C₂-C₆)алкенилом, (C₂-C₆)алкинилом, (C₁-C₆)алкокси, гидроксид, гидроксид(C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкилом, меркапто, меркапто(C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкилтио, галоидом (включая фтор, бром и хлор), полностью или частично фторированным (C₁-C₃)алкилом, (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)алкилтио, таким как трифторметил, трифторметокси и трифторметилтио, нитро, нитрилом (-CN), оксо (=O), фенилом, фенил(C₁-C₃)алкилом, фенокси, моноциклическим гетероарил, гетероарил(C₁-C₃)алкилом или гетероарилокси с 5 или 6 атомами в кольце, циклоалкилом, содержащим в кольце 3-6 атомов углерода, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -CONHNH₂, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, -NHNH₂, -OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A или -NR^ACONR^AR^B, где R^A и R^B обозначают независимо водород или (C₁-C₆)алкил, гидроксид(C₁-C₆)алкил или (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкильную группу, или в случае, когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B, взятые вместе с этим атомом азота могут образовывать циклическое аминное кольцо, такое как морфолинил, пиперидинил, пиперазинил или 4-(C₁-C₆)алкилпиперазинил, такой как 4-метилпиперазинил. Когда заместитель представляет собой фенил, фенил(C₁-C₃)алкил, фенокси или моноциклический гетероарил, гетероарил(C₁-C₃)алкил или гетероарилокси с 5 или 6 атомами в кольце, фенильное или гетероарильное кольцо само может быть замещено любым из указанных выше заместителей, кроме фенила, фенил(C₁-C₃)алкила, фенокси, гетероарила, гетероарил(C₁-C₃)алкила или гетероарилокси. "Возможный заместитель" или "заместитель" может быть одной из указанных выше групп.

Применяемый в данном патенте термин "соль" включает соли присоединения к основаниям, соли присоединения к кислотам и четвертичные соли. Соединения по изобретению, являющиеся кислыми, могут образовывать соли, включая фармацевтически приемлемые соли, с основаниями, такими как гидроокиси щелочных металлов, например гидроокисями натрия и калия; гидроокисями щелочно-земельных металлов, например гидроокисями кальция, бария и магния; с органическими основаниями, например N-метил-D-глюкамином, холина трис-(гидроксиметил)аминометаном, L-аргинином, L-лизин, N-этилпиперидином, дибензиламином и т.п. Те соединения формулы (I), которые являются щелочными, могут образовывать соли, включая фармацевтически приемлемые соли, с неорганическими кислотами, например, с галоидводородными кислотами, такими как соляная или бромистоводородная кислоты, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота и т.п., и с органическими кислотами, например, с уксусной, винной, янтарной, фумаровой, малеиновой, малеовой, салициловой, лимонной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой, бензойной, бензолсульфоновой, глутаминовой, молочной и миндальной кислотами и т.п. Обзор различных молей см. в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Соединения по изобретению могут быть получены в кристаллической форме и могут быть в виде гидратов и сольватов. Термин "сольват" применяется для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по изобретению и стехиометрическое количество одного или нескольких молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" применяется, когда указанный растворитель представляет собой воду. Ссылка на соединение по изобретению должна пониматься как включающая его гидраты и сольваты.

Соединения, к которым относится данное изобретение, которые могут существовать в одной или нескольких стереоизомерных формах благодаря асимметричным атомам или ротационным ограничениям, могут существовать в виде ряда стереоизомеров с R- и S-стереохимией у каждого хирального центра или в виде атропизомеров с R- или S-стереохимией у каждой хиральной оси. Настоящее изобретение охватывает все такие энантиомеры и диастереомеры и их смеси.

Некоторые соединения формулы (I) могут вводиться в виде пролекарств, которые рассматриваются как производные соединений формулы (I), которые могут иметь небольшую фармакологическую активность или не иметь ее сами по себе, но которые при введении в организм или нанесении на поверхность тела превращаются в соединения формулы (I), обладающие желательной активностью, например, при гидролитическом расщеплении. Дальнейшую информацию о применении пролекарств можно найти в Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарства могут быть получены, например, путем замещения соответствующих функциональных групп, содержащихся в соединениях формулы (I) некоторыми группами, известными специалистам как "прогруппы", как описано, например, в Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Метаболиты соединений формулы (I), т.е. соединения, полученные in vivo при введении лекарства,

также могут иметь антибактериальную активность. Некоторые примеры метаболитов включают:

- (i) соединение формулы (I), содержащее метильную группу, гидроксиметилловое производное этой группы ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- (ii) соединение формулы (I), содержащее алкоксильную группу, его гидроксилсодержащее производное ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- (iii) соединение формулы (I), содержащее третичную аминогруппу, его производное с вторичной аминогруппой ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ или $-\text{NHR}^2$);
- (iv) соединение формулы (I), содержащее вторичную аминогруппу, его производное с первичной аминогруппой ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (v) соединение формулы (I), содержащее фенильную группу, его производное с фенольной группой ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); и
- (vi) соединение формулы (I), содержащее амидную группу, его производное с карбоксильной группой ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

Наиболее предпочтительные соединения по изобретению выбраны из:

- 1-этил-3-(5-пиридин-3-илбензотиазол-2-ил)мочевины;
- 2-{5-[2-(3-этилуридо)бензотиазол-5-ил]пиридин-2-ил}-N-метилацетамида;
- 1-этил-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензотиазол-2-ил]мочевины;
- 1-этил-3-(6-фтор-5-пиридин-3-илбензотиазол-2-ил)мочевины;
- 1-(5-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
- 1-этил-3-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(тетразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-(5-(3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
- 1-этил-3-(5-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(5-(2-оксопиридин-1(2Н)-ил)пирозин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(2-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-2-(5-(2-(3-этилуридо)бензо[d]тиазол-5-ил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)ацетата;
- 1-(5-(1-(2-этоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
- 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- метил 5-(2-(3-этилуридо)бензо[d]тиазол-5-ил)пиколината;
- 1-этил-3-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пирозол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-(5-(1Н-пирозол-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
- 1-этил-3-(5-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(изохинолин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-(5-(1Н-пирозол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
- 1-этил-3-(5-(2-метокситиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(2-гидрокситиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-(5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
- N-(5-(2-(3-этилуридо)бензо[d]тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)ацетамида;
- 1-этил-3-(5-(6-морфолинопиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-(5-(2-(1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
- 1-этил-3-(5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(1-(2-метоксиэтил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(1-(2-гидроксиэтил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(6-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
- этил 7-(2-(3-этилуридо)бензо[d]тиазол-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата;
- N-(5-(2-(3-этилуридо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)ацетамида;
- этил 2-(4-(2-(3-этилуридо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-1Н-пирозол-1-ил)ацетата;
- 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины гидрохлорида;

метил 1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

метил 1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата;

1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты;

метил 2-(4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата;

1-этил-3-(6-фтор-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

трет-бутил 2-((4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата;

1-(5-(1-(3-(диметиламино)пропил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-[6-фтор-5-(4-метоксипиридин-2-ил)бензотиазол-2-ил]мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(5-метоксипиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(5-гидроксипиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-N'-гидроксипиколинимидамида;

1-этил-3-(6-фтор-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-(5-(1-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;

трет-бутил 3-((4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-2,2'-диоксо-2H-1,4'-бипиридин-1'(2H)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата;

1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(морфолинометил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(2-оксо-1-(пирролидин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

2-{5-[2-(3-этилуреидо)-6-фторбензотиазол-5-ил]пиридин-2-ил}-N-метилацетамид;

1-этил-3-(6-фтор-5-(тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-метокси-5-(пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-метокси-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-метил-5-(пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-(пиридин-3-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины;

N-(5-(2-(3-этилуреидо)тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)ацетамида;

1-этил-3-(6-(6-метил-2-оксо-2H-пиран-4-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензотиазол-2-ил)мочевины;

1-этил-3-{6-фтор-5-[1-(3-метоксипиридин-2-илметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]бензотиазол-2-ил)мочевины,

их соли и N-окиси.

Применение и композиции.

Как уже указывалось, соединения, которых касается изобретение, являются антимикробными и, следовательно, могут применяться как топические антибактериальные дезинфицирующие вещества или при лечении инфекции, вызванной микробами, у людей и животных, например других млекопитающих, птиц и рыб. В связи с тем, что целевая топоизомераза типа II представляет собой универсальный фермент бактерий, соединения по изобретению ингибируют рост целого ряда бактерий, относящихся к грамположительным и грамотрицательным классам, таким как стафилококки, энтерококки, стрептококки, пропионибактерии, гемофилии и моракселлы, например *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Соединения, которых касается данное изобретение, поэтому пригодны для лечения бактериальной инфекции или загрязнения, например, при лечении, наряду с прочими, грамположительных инфекций, приобретенной пневмонии, обыкновенных угрей, импетиго и инфекционного атопического дерматита.

Следует иметь в виду, что конкретная величина дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретного соединения, возраст, вес, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, путь введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств и степень серьезности конкретного заболевания, подвергающегося лечению. Оптимальная величина доз и частота дозирования определяются в ходе клинических испытаний, как это требуется в данной области.

Соединения, которых касается данное изобретение, могут быть получены для введения любым путем, соответствующим их фармакокинетическим свойствам. Композиции, вводимые перорально, могут быть в виде таблеток, капсул, порошков, гранул, леденцов, жидких и гелевых препаратов, таких как оральные, топические или стерильные парентеральные растворы или суспензии. Таблетки и капсулы для орального введения могут быть в виде стандартных форм и могут содержать обычные эксципиенты, такие как связующие агенты, например сироп, смола акации, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например лактозу, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазочный агент, например, стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль или двуокись кремния; дезинтергранты, например картофельный крахмал или приемлемые смачивающие агенты, например лаурилсульфат натрия. Таблетки могут иметь покрытие, полученное методами, известными в обычной фармацевтической практике. Оральные жидкие препараты могут быть, например, в виде водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например сорбит, сироп, метилцеллюлоза, сироп глюкозы, желатин, гидрированные пищевые масла; эмульгирующие агенты, например лецитин, моноолеат сорбитана или смола акации; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), например миндальное масло, фракционное кокосовое масло, маслянистые эфиры, такие как глицерин, пропиленгликоль, или этиловый спирт; консерванты, например метил- или пропил-п-гидроксibenzoат или сорбиновую кислоту и, если желательно, обычные ароматизаторы или красители.

Для топического применения на коже лекарство может быть в виде крема, лосьона или суспензии в подходящей стерильной водной или неводной среде. Могут быть также включены добавки, например буферы, такие как метабисульфит натрия или динатрий эдеат; консерванты, включая бактерицидные или фунгицидные агенты, такие как фенилацетат ртути или нитрат ртути, бензалконий хлорид или хлоргексидин, и загущающие агенты, такие как гипромеллоза.

Активный ингредиент можно вводить путем ингаляции с применением подходящего устройства, такого как ингалятор для сухих порошков, небулайзер, дозирующий ингалятор или система для распыления жидкостей.

Активный ингредиент может быть также введен парентерально в стерильной среде. В зависимости от применяемых носителя и концентрации лекарство может быть суспендировано или растворено в носителе. Предпочтительно растворять в носителе такие адьюванты, как локальный анестетик, консервант и буферные агенты.

Синтез и примеры соединений.

Существуют многие пути синтеза соединений формулы (I), которых касается данное изобретение, все эти способы основаны на известных принципах химии, известных химику-органику. Так, соединения формулы (I) могут быть получены способами, описанными в обычной литературе и хорошо известными специалистам в данной области. Обычные источники включают "Advanced organic chemistry", 4th Edition (Wiley), J. March, "Comprehensive Organic Transformation", 2nd Edition (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2nd Edition (Pergamon), A.R. Katritzky, обзорные статьи в "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev." или первичные литературные источники, полученные в результате поиска online или указанные во вторичных источниках, таких как "Chemical Abstracts" или "Beilstein".

Примеры способов и схемы получения соединений формулы (I) приведены ниже в разделе примеров.

Данное изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Сокращения.

DMSO - диметилсульфоксид;

HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;

MS - масс-спектрометрия;

NMR - ядерный магнитный резонанс;

Rt - время удерживания;

THF - тетрагидрофуран;

TLC - тонкослойная хроматография;

HOBT - N-гидроксисбензотриазол;

Вос - трет-бутоксикарбонил;

EDC·HCl - гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида;

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ - трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0);

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ - дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II);

NMP - N-метилпирролидон;

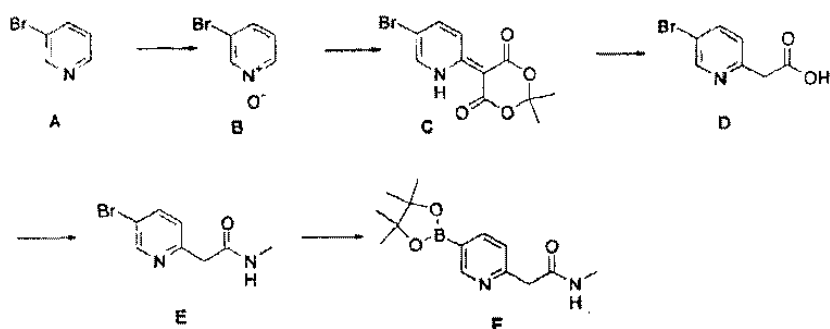
DMF - N,N-диметилформамид;

TBAB - тетра-н-бутиламмонийбромид;

EtOAc - этилацетат;

DCM - дихлорметан.

Схема 1



Синтез промежуточного соединения D: [(5-бромпиридин-2-ил)уксусной кислоты], ссылка Tetrahedron, 53, 24, 1997, 8257-8268.

Синтез промежуточного соединения E: [2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-метилацетамида].

К суспензии 5-бромпиридин-2-илуксусной кислоты (0,87 г, 4,0 ммоль) в THF (12 мл добавляли HOBT (0,74 г, 4,8 ммоль) и EDCI·HCl (0,85 г, 4,4 ммоль) и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15-20 мин с последующим добавлением по каплям метиламина (2,0 М в THF, 4,05 мл, 8,0 ммоль). Полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 6-7 ч. После завершения реакции добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Срог остаток очищали над двуокисью кремния (60-120 М), используя дихлорметан:метанол (97,5:2,5), с получением твердого продукта бледно-желтого цвета (0,25 г, 27%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2.58 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 7.33 (d, $J=1$ Hz), 7.96 (d, $J=2.4$ Hz & 8.4 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H) и 8.58 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

MS: 229.11 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Синтез промежуточного соединения F: N-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетрамethyl-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]ацетамида.

Раствор 2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-метилацетамида (0,5 г, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане дегазировали, пропуская азот в течение 15-20 мин с последующим последовательным добавлением $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,01 г, 0,01 ммоль), бис-пинаколатдибора (0,06 г, 0,24 ммоль), трициклогексилфосфина (0,007 г, 0,03 ммоль) и ацетата калия (0,03 г, 0,033 ммоль). Затем реакционную смесь дегазировали в течение 15-20 мин и нагревали до 80°C в течение ночи. После окончания реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целлита. Фильтрат сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и промывали гексаном. Сырое маслянистое соединение (60 мг) применяли без дальнейшей очистки.

MS: 277.26 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 2



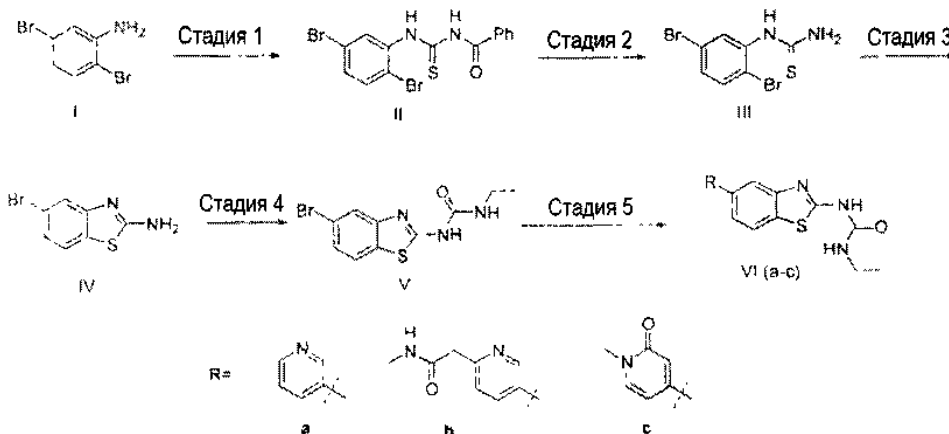
Получение промежуточного соединения H: (4-бром-1-метил-1H-пиридин-2-она).

К раствору 4-бром-2-гидроксипиридина (0,10 г, 0,57 ммоль) в THF (5,0 мл) порциями добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 0,02 г, 0,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре с последующим добавлением метилиодида (0,11 мл, 1,72 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции отгоняли THF, добавляли воду и обрабатывали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,10 г, 92%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.43 (s, 3H), 6.45 (dd, J=2.40 и 7.20 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.40 Hz, 1H) и 7.68 (d, J=7.20 Hz, 1H).

MS: 188.05 (M+H⁺).

Схема 3



Получение 1-бензоил-3-(2,5-дибромфенил)тиомочевины (стадия 1): (II).

К раствору 2,5-дибромфениламина (2,44 г, 9,72 ммоль) в ацетоне (60 мл) добавляли бензоилизотиоцианат (1,74 г, 26,0 мл, 10,6 ммоль) при комнатной температуре. Через 15 мин осаждался твердый продукт. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции (мониторинг TLC) ацетон отгоняли и отфильтровывали сырой твердый продукт с гексаном (100 мл) и снова промывали гексаном (100 мл) с получением желаемого соединения в виде твердого продукта бледно-желтого цвета (3,9 г, 97%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.47 (dd, J=6.4, 6.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.4 Hz), 11.91 (br s, 1H), 12.63 (br s, 1H).

Получение 2,5-дибромфенилтиомочевины (стадия 2): (III).

К раствору 1-бензоил-3-(2,5-дибромфенил)тиомочевины (II) (3,90 г, 11,8 ммоль) в THF (80 мл) добавляли раствор NaOH (1,13 г в 20 мл H₂O) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали до температуры 60-65°C в течение ночи. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли THF с последующим добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой остаток промывали смесью гексана и диэтилового эфира (95:5) и сушили в условиях высокого вакуума, получая желаемый продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (2,5 г, 86%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.35 (dd, J=8.80 и 2.80 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.60 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.40 Hz, 1H), 8.0 (br s, 1H) и 9.33 (br s, 1H).

MS: 308.98 (M+H⁺).

Получение 5-(бромбензотриазол-2-ил)амин (стадия 3): (IV).

К раствору (2,5-дибромфенил)тиомочевины (III) (2,0 г, 6,5 ммоль) в N-метилпирролидоне (10 мл) добавляли NaH (60% дисперсии в минеральном масле, 0,24 г, 9,70 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до температуры 160°C в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М) с применением гексана и этилацетат (80:20), получали желаемый про-

дукт в виде твердого вещества белого цвета (0,23 г, 16%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.15 (dd, $J=2.0$ и 8.40 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.40$ Hz, 1H) и 7.68 (br s, 2H).

MS: 229.01 ($M+H^+$).

Получение 1-(5-бромбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (стадия 4): (V).

К суспензии 5-бромбензотиазол-2-ил-амин (IV) (0,23 г, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксана (10 мл) добавляли этилизоцианат (0,36 г, 0,38 мл, 5,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 78-80°C в течение ночи. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли 1,4-диоксан и выпаривали вместе с гексаном. Полученный твердый продукт обрабатывали водой при температуре 60-70°C в течение 3-5 ч. Полученный твердый продукт отфильтровывали и снова промывали горячей водой, сушили в условиях высокого вакуума с получением желаемого продукта неправильного белого цвета (0,15 г, 50%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 7.36 (dd, $J=1.60$ и 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.60$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.40$ Hz, 1H) и 10.85 (br s, 1H).

MS: 300.07 ($M+H^+$).

Получение 1-этил-(3-(5-пиридин-3-ил)бензотиазол-2-ил)мочевины: (VI-a).

Пример 1.

К раствору 1-(5-бромбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,20 г, 0,67 ммоль) в N,N-диметилформамиде:H₂O (4:1, 5,0 мл) добавляли пиридин-3-бороновую кислоту (0,16 г, 1,30 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,28 г, 1,30 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали, пропуская азот в течение 15-20 мин и затем добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 г, 0,07 ммоль). Затем реакционную смесь снова дегазировали в течение 15-20 мин и затем нагревали до 90°C в течение 30 мин. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и обрабатывали этилацетатом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Сырой остаток промывали эфиром и получали желаемый продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,13 г, 65%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.56 (dd, $J=2.0$ и 8.40 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=2.0$ и 8.0 Hz, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.94 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) и 10.78 (br s, 1H).

MS: 299.23 ($M+H$).

Чистота HPLC (Acquity VEN C-18, 2.1×100 мм, 1.7 мкм, 253.0 нм): 98.15% ($R_t=4.93$ мин).

Получение 2-{5-[2-(3-этилуреидо)бензотиазол-5-ил]пиридин-2-ил}-N-метилацетамид (VI-b).

Пример 2.

К раствору 1-(5-бромбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,03 г, 0,10 ммоль) в N,N-диметилформамиде:H₂O (3:0,5, 3,5 мл) добавляли N-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]ацетамид F (0,09 г, 0,30 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,03 г, 0,12 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали, пропуская азот в течение 15-20 мин и затем добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,007 г, 0,01 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15-20 мин и затем нагревали до 110°C в течение 6 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха в условиях глубокого вакуума. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М), применяя смесь дихлорметан:метанол (88:12) с получением желаемого соединения (0,007 г, 20%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 7.09 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=1.6$ & 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H) и 10.75 (br s, 1H).

MS: 370.25 ($M+H^+$).

Колич. чистота HPLC (Acquity VEN C-18, 2.1×100 мм, 1.7 мкм, 254.0 нм): 85.81% ($R_t=4.47$ мин).

Получение 1-этил-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензотиазол-2-ил]мочевины: (VI-c).

Пример 3.

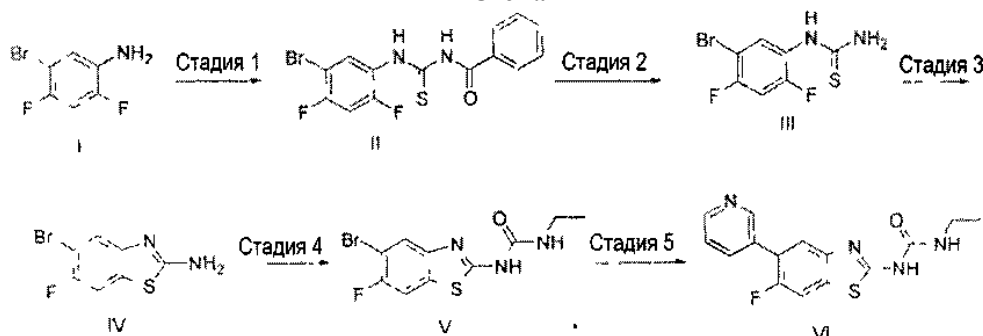
К раствору 1-(5-бромбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,13 г, 0,43 ммоль) в DMSO (4 мл) добавляли бис-неопентил-гликолядиборон (0,20 г, 0,86 ммоль) и ацетат калия (0,13 г, 1,30 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали путем пропускания азота в течение 15-20 мин, затем добавляли PdCl₂(dppf) (0,035 г, 0,043 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15-20 мин. Полученный раствор нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и последовательно добавляли 4-бром-1-метил-1H-пиридин-2-он H (0,13 г, 0,65 ммоль), раствор Cs₂CO₃ в воде (0,22 г, в 0,2 мл H₂O, 0,65 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,05 г, 0,043 ммоль). Полученную смесь дегазировали в течение 15 мин и нагревали до 100°C еще 18 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой (2×20 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха в условиях высокого вакуума. Сырой остаток (0,10 г) очищали методом препаративной HPLC и получали желаемый продукт (0,01 г, 7%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.18 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 6.65 (dd, $J=7.20$ Hz & 2.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 7.54 (dd, $J=8.0$ Hz & 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 10.37 (br s, 1H).

MS: 329.29 ($M+H^+$).

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 1.7 мкм, 264.0 нм): 91.08% ($R_t=4.45$ мин).

Схема 4



1-Бензоил-3-(5-бром-2,4-дифторфенил)тиомочевина (стадия 1): II.

К раствору 5-бром-2,4-дифторанилина (1,0 г, 4,81 ммоль) в ацетоне (25,0 мл) добавляли по каплям бензоилизотиоцианат (0,71 мл, 5,29 ммоль). Полученная реакционная смесь нагревается при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции (мониторинг TLC) растворитель выпаривали и промывали остаток гексаном и эфиром с получением желаемого соединения (1,70 г, колич. выход) в виде твердого продукта белого цвета.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.02-7.06 (m, 1H), 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=7.60$ Hz, 2H), 8.67 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H) и 12.65 (brs, 1H).

(5-Бром-2,4-дифторфенил)тиомочевина (стадия 2): III.

К раствору 1-бензоил-3-(5-бром-2,4-дифторфенил)тиомочевины (1,70 г, 4,60 ммоль) в THF (35,0 мл) добавляли раствор NaOH (0,97 г, 24,25 ммоль) в воде (13,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 15 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) выпаривали THF, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали, получая желаемое соединение (1,0 г, 83%).

MS: 267.03 ($M+H^+$).

5-Бром-6-фторбензотиазол-2-ил-амин (стадия 3): IV.

К раствору (5-бром-2,4-дифторфенил)тиомочевины (0,75 г, 2,80 ммоль) в NMP (5,0 мл) добавляли NaH (0,17 г, 4,21 ммоль, 60% дисперсия в масле). Реакционную смесь затем нагревали при температуре 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали на измельченный лед и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои выпаривали и получали сырой остаток, который очищали над силикагелем (100-200 М, 12% EtOAc-гексан) и получали желаемое соединение (0,36 г, 52%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 2H) и 7.79 (d, 8.80 Hz, 1H).

1-(5-Бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина (стадия 4): V.

К раствору 5-бром-6-фторбензотиазол-2-иламина (0,36 г, 1,45 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) добавляли этилизоцианат (0,69 мл, 8,74 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) растворитель выпаривали. Полученный остаток перемешивали с водой при температуре 60°C в течение 5 ч. Затем раствор фильтровали и промывали эфиром, получая желаемое соединение (0,30 г, 69%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J=6.80$ Hz, 3H), 3.17 (m, 2H), 6.69 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J=8.40$ Hz, 1H) и 10.86 (brs, 1H).

1-Этил-3-(6-фтор-5-пиридин-3-илбензотиазол-2-ил)мочевина (стадия 5).

Пример 4.

К раствору 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,30 г, 0,94 ммоль) в DMF:H₂O (10:1, 11 мл) добавляли пиридин-3-бороновую кислоту (0,23 г, 1,88 ммоль) и K₃PO₄ (0,24 г, 1,13 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем реакционную смесь дегазировали в течение 0,5 ч и затем добавляли комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия (II) с CH₂Cl₂ (0,13 г, 0,16 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали в течение 0,5 ч и нагревали при 120°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли DMF, к реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М), применяя EtOAc-гексан (55:45), получая желаемое соединение в виде продукта бежевого цвета (0,21 г, 70%). Темп. плавления 199,10°C.

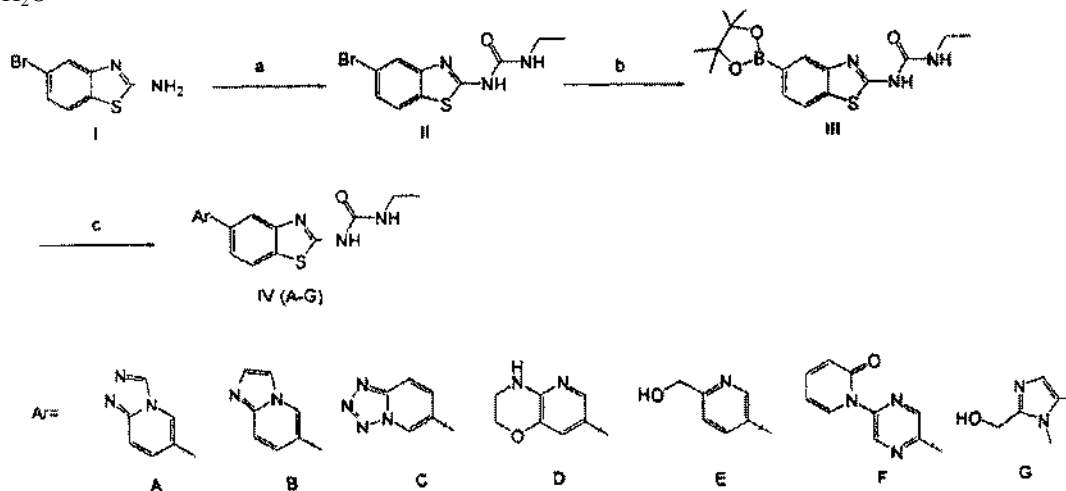
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.10 (t, $J=6.80$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.78 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=10.40$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=1.60$ и 8.0 Hz, соответственно 1H).

MS: 317.21 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Xbridge C18, 250×4.6 мм, 255 нм): 98.15 (Rt=13.49 мин).

Схема 5

(а) Этилизоцианат, 1,4-диоксан; (б) биспинаколятдиборон, KOAc, Pd₂(dba)₃, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (в) соответствующий галоидид, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (II).

К раствору 2-амино-6-бромбензотиазола (0,23 г, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) добавляли этилизоцианат (3,96 мл, 5,0 ммоль) и полученный раствор нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли 1,4-диоксан и затем отгоняли н-гексан (2 раза). Остаток затем перемешивали с водой при температуре 90°C в течение 2 ч и затем отфильтровывали, получая желаемый продукт, который затем промывали горячей водой и высушивали. Остаток промывали эфиром, получая желаемый продукт (0,18 г, 60%).

Получение 1-этил-3-(5-(4,4,5,5)-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III).

Раствор 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (II) (0,20 г, 0,69 ммоль), биспинаколятдиборона (0,19 г, 0,80 ммоль) и KOAc (0,082 г, 1,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,0023 г, 0,08 ммоль) и трис-(дипенилэдинакцион)дипалладий(0) (0,03 г, 0,03 мл), снова дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин полученную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч до 80-85°C. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат с получением сырого остатка, который применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

MS: 348.10 (M+H)⁺.

Получение 1-(5-([1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (IV-а).

Пример 5.

Раствор 6-бром-[1,2,4]триазол[4,3-а]пиридина (0,080 г, 0,40 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III) (0,21 г, 0,60 ммоль) и K₃PO₄ (0,13 г, 0,60 ммоль) в DMF-H₂O (7 мл, 2:1) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,04 г, 0,05 ммоль) и затем дегазировали азотом еще 15 мин. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (230-400 М, 3,50% MeOH-DCM), получая желаемый продукт (0,003 г, 2%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.55 (dd, J=1.60 и 8.40 Hz, 1H), 7.80-7.96 (m, 3H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.25 (s, 1H) и 10.82 (br s, 1H).

MS: 339.24 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 255 нм): 99.03 (Rt=4.63 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-B): пример 6.

Раствор 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин (0,062 г, 0,32 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III) (0,10 г, 0,29 ммоль) и K₃PO₄ (0,07 г, 0,34 ммоль) в DMF-H₂O (6,0 мл, 2:1) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин; дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,01 г, 0,014 ммоль) добавляли к реакционной смеси и дегазировали

азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 100°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, после чего экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 2,0% MeOH-DCM), получая желаемый продукт (0,014 г, 14%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.93-7.99 (m, 3H), 8.99 (s, 1H) и 10.82 (br s, 1H).

MS: 338.24 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 257 нм): 94.35% (Rt=4.78 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(тетразол-[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-C): пример 7.

Раствор 6-бромтетразола[1,5-а]пиридина (0,05 г, 0,24 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]-2-ил)мочевины (III) (0,08 г, 0,22 ммоль) и K₃PO₄ (0,054 г, 0,25 ммоль) в DMF-H₂O (6,0 мл, 2:1) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин; затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,007 г, 0,009 ммоль) и затем дегазировали азотом еще в течение 15 мин; полученную реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и затем проводили экстракцию при помощи EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2,0% MeOH-DCM) и получали ожидаемый продукт (0,003, 4%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 9.75 (s, 1H) и 10.82 (br s, 1H).

MS: 338.03 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 254 нм): 98.57% (Rt=4.95 мин).

Получение 1-(5-(3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b]оксазин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (IV-D): пример 8.

Раствор 6-бромтетразола[1,5-а]пиридин-7-бром-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b]-[1,4]оксазина (0,10 г, 0,46 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III) (0,16 г, 0,46 ммоль) и K₃PO₄ (0,20 г, 0,93 ммоль) в DMF-H₂O (6 мл, 2:1) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,033 г, 0,04 ммоль) и проводили затем дегазацию азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, затем проводили экстракцию EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 3,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,012 г, 7%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.43 (br s, 2H), 4.03 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.20 Hz, 1H) и 10.71 (br s, 1H).

MS: 356.19 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 235 нм): 87.51% (Rt=4.99 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-E): пример 9.

Раствор 5-бром-2-гидроксиметилпиридина (0,054 г, 0,29 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]-2-ил)мочевины (III) (0,10 г, 0,29 ммоль) и K₃PO₄ (0,09 г, 0,43 ммоль) в DMF-H₂O (5 мл, 3:2) дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,02 г, 0,03 ммоль) и дегазировали азотом снова в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь затем нагревали до температуры 85°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 2,50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,007 г, 5%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 4.62 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.46 (t, J=5.60 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.56 (d, J=8.40 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.0 и 8.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H) и 10.76 (br s, 1H).

MS: 329.25 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 254 нм): 97.81% (Rt=4.52 мин).

Получение 1-этил-3-[5-(5-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)бензо[d]-тиазол-2-ил]мочевины (IV-F): пример 10.

Раствор 2-бром-5-(1H-пиридин-2-он)пиразина (0,03 г, 0,12 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III) (0,082 г, 0,24 ммоль) и K_3PO_4 (0,04 г, 0,18 ммоль) в DMF- H_2O (9,0 мл, 2:1) дегазировали путем промывки азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,009 г, 0,012 ммоль) и проводили дегазацию при помощи азота в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 2,50% MeOH-DCM) и получали желаемый продукт (0,012 г, 26%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.46 (t, J=7.20 Hz, 1H), 6.59 (d, J=9.20 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.38 (s, 1H) и 10.87 (br s, 1H).

MS: 393.20 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 261 нм): 95.76% (Rt=4.94 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(2-(гидроксиметил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-G): пример 11.

Раствор 5-бром-2-(гидроксиметил)-1-метил-1H-имидазола (0,06 г, 0,32 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III) (0,21 г, 0,64 ммоль) и H_3PO_4 (0,10 г, 0,48 ммоль) в смеси DMF- H_2O (6,0 мл, 2:1) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин; затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,023 г, 0,032 ммоль) и затем снова дегазировали в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 3% MeOH-DCM) и получали желаемый продукт (0,007 г, 7%).

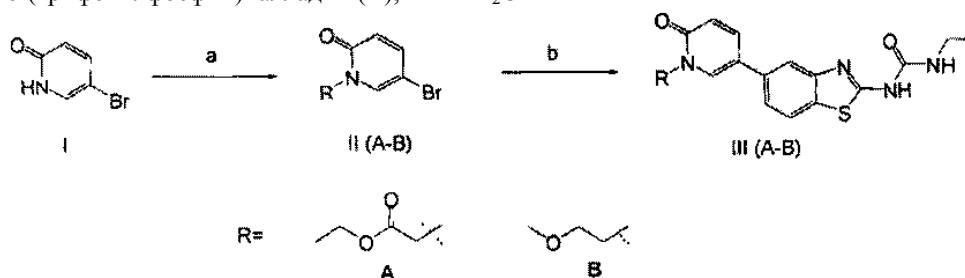
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.56 (d, J=4.40 Hz, 2H), 5.36 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H) и 10.74 (br s, 1H).

MS: 332.11 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 256 нм): 94.64% (Rt=4.25 мин).

Схема 6

(а) NaN, этилбромацетат, DMF (для II-A) и K_2CO_3 , 2-бромэтилметиловый эфир, ацетон (для II-B);
(б) 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевина, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF- H_2O



Получение этил-2-(5-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата (II-A).

К ледяному раствору 5-бром-2(1H)пиридола (1,0 г, 5,75 ммоль) в DMF (5,0 мл) порциями добавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле, 0,25 г, 10,30 ммоль) и полученный раствор нагревали до 80°C в течение 90 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли этилбромацетат (1,92 г, 11,50 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли DMF, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 20% EtOAc-гексан) и получали желаемый продукт (0,90 г, 60%).

MS: 260.10 (M+H)⁺.

Получение 5-бром-1-(2-метоксиэтил)пиридин-2(1H)-она (II-B).

К раствору 5-бром-2-(1H)пиридола (0,10 г, 0,57 ммоль) в ацетоне (5,0 мл) добавляли K_2CO_3 (0,18 г, 2,60 ммоль) и затем 2-бромэтилметиловый эфир (0,24 г, 1,70 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли ацетон, добав-

ляли воду и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (60-120 М, 1% MeOH-DCM) и получали желаемый продукт (0,10 г, 75%).

MS: 232.01 (M+H)⁺.

Получение этил-2-(5-(2-(3-этилуридо)бензо[d]тиазол-5-ил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата (III-A): пример 12.

Раствор 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (0,20 г, 0,58 ммоль), этил-2-(5-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата (II-A) (0,30 г, 1,16 ммоль) и K₃PO₄ (0,23 г, 1,08 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,02 г, 0,03 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 45 мин. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 4% MeOH-DCM) и получали желаемый продукт (0,02 г, 9%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.17 (q, J=7.20 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.54 (d, J=9.20 Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=2.80 и 9.60 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H) и 10.77 (br s, 1H).

MS: 401.23.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 261 нм): 89.81% (Rt=4.89 мин).

Получение 1-(5-(1-(2-этоксипиридин-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (III-B): пример 13.

Раствор 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (0,30 г, 0,86 ммоль), 5-бром-1-(2-метоксипиридин-2(1H)-она (II-B) (0,16 г, 0,65 ммоль) и K₃PO₄ (0,21 г, 0,97 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,04 г, 0,065 ммоль) и затем дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали в течение 15 ч до 85°C. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, затем экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические соли промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 2% MeOH-DCM) и получали желаемый продукт (0,064 г, 19%).

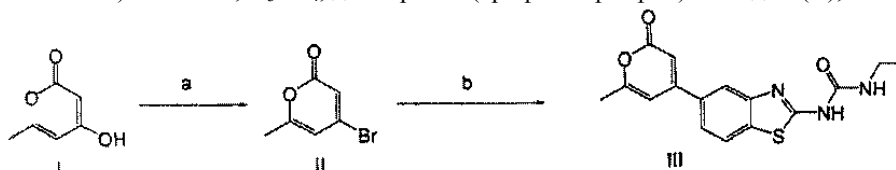
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.20 Hz, 2H), 4.15 (t, J=5.60 Hz, 2H), 6.50 (d, J=9.60 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.07 (d, J=2.40 Hz, 1H) и 10.72 (br s, 1H).

MS: 371.10 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 262 нм): 81.75% (Rt=4.61 мин).

Схема 7

(а) P₂O₅, TBAB, толуол, 100°C, 2 ч; (б) 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение 4-бром-6-метил-2H-пиран-2-она (II).

К раствору 4-гидрокси-6-метил-2-пирана (0,20 г, 1,60 ммоль) в толуоле (5,0 мл) добавляли P₂O₅ (0,56 г, 4,0 ммоль) и TBAB (0,62 г, 1,90 ммоль) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат промывали 5% раствором NaHCO₃ и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,18 г, 60%).

MS: 189.10 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-2H-пиран-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III): пример 14.

Раствор 4-бром-6-метил-2H-пиран-2-она (II) (0,18 г, 0,95 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (0,50 г, 1,43 ммоль) и K₃PO₄ (0,30 г, 1,43 ммоль) в смеси DMF-H₂O (6,0 мл, 2:1) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,07 г, 0,095 ммоль) и затем дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 4 ч.

После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (230-400 М, 1,20% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,15 г, 50%).

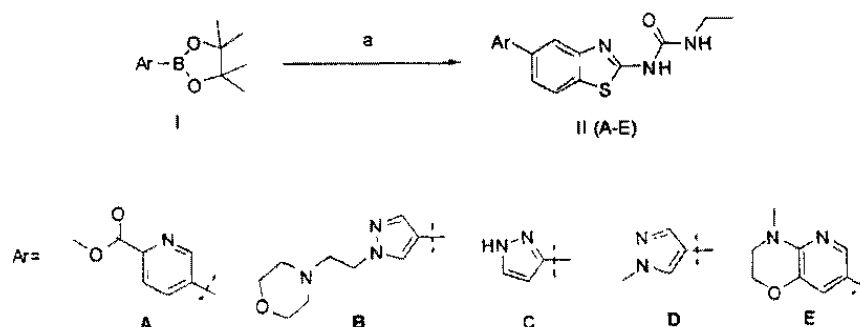
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.0-8.03 (m, 2H) и 10.81 (br s, 1H).

MS: 330.18 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 238 нм): 97.55% (Rt=5.13 мин).

Схема 8

(a) 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение метил-5-(2-3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил)пиколината (II-A): пример 15.

Раствор 2-метоксикарбонил-5-пиридинбороновой кислоты, пинаколового эфира (0,20 г, 0,75 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,15 г, 0,50 ммоль) и K₃PO₄ (0,21 г, 1,0 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем промывки азотом в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,03 г, 0,05 ммоль) и снова дегазировали при помощи азота в течение 15 мин. Затем полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 100% EtOAc) с получением желаемого продукта (0,01 г, 6%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 7.66 (d, J=9.60 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.14 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.11 (s, 1H) и 10.78 (br s, 1H).

MS: 357.15 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 266 нм): 92.29% (Rt=4.99 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II-B): пример 16.

Раствор 1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-бороновой кислоты, пинаколового эфира (0,08 г, 0,25 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,05 г, 0,16 ммоль) и K₃PO₄ (0,053 г, 0,25 ммоль) в смеси DMF-H₂O (3,0 мл, 2:1) дегазировали путем промывки азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,012 г, 0,016 ммоль) и затем дегазировали снова азотом в течение 15 мин. Затем полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 2% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,015 г, 23%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.42 (br s, 4H), 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H), 3.20 (quintet, J=6.80 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 4.23 (t, J=6.40 Hz, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H) и 10.66 (br s, 1H).

MS: 401.22 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 254 нм): 98.63% (Rt=4.68 мин).

Получение 1-(5-(1H-пиразол-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (II-C): пример 17.

Раствор 1H-пиразол-3-бороновой кислоты, пинаколового эфира (0,072 г, 0,37 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,075 г, 0,25 ммоль) и K₃PO₄ (0,11 г, 0,50 ммоль) в смеси DMF-H₂O (6,0 мл, 2:1) дегазировали путем промывки азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной сме-

си добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,017 г, 0,025 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 80% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта (0,001 г, 14%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.20 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H) и 10.82 (br s, 1H).

MS: 288.10 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 252 нм): 93.64% (Rt=4.66 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II-D): пример 18.

Раствор 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты, пинаколового эфира (0,10 г, 0,38 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,075 г, 0,25 ммоль) и K₃PO₄ (0,16 г, 0,75 ммоль) в смеси DMF-H₂O (6,0 мл, 2:1) дегазировали путем промывки азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,018 г, 0,03 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 2,50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,015 г, 20%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.71 (br s, 1H), 7.42 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H) и 10.66 (br s, 1H).

MS: 302.17 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 253 нм): 96.66% (Rt=4.76 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II-E): пример 19.

Раствор 4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-бороновой кислоты, пинаколового эфира (0,096 г, 0,34 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,07 г, 0,23 ммоль) и K₃PO₄ (0,097 г, 0,46 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,016 г, 0,023 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 2,50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,05 г, 59%).

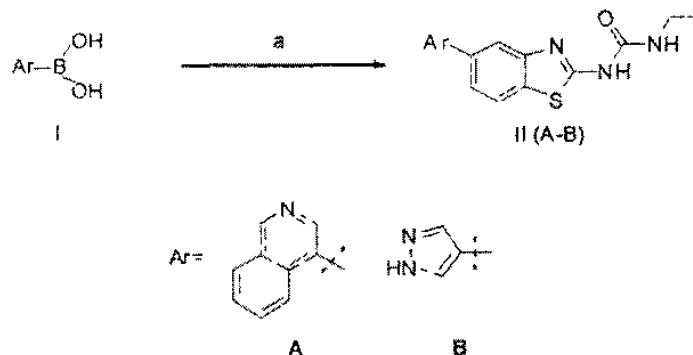
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.46 (t, J=4.40 Hz, 2H), 4.25 (t, J=4.0 Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.29 (d, J=1.60 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.60 Hz, 1H) и 10.68 (br s, 1H).

MS: 370.21 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 236 нм): 95.95% (Rt=5.22 мин).

Схема 9

(a) 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение 1-этил-3-(5-(изохинолин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II-A): пример 20.

Раствор 4-изохинолин бороновой кислоты (0,052 г, 0,30 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,075 г, 0,25 ммоль) и K₃PO₄ (0,08 г, 0,37 ммоль) в смеси DMF-H₂O (3,0 мл, 2:1) дегазиро-

вали путем промывки азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,016 г, 0,023 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 3% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,04 г, 46%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (квинтет, J=6.80 Hz, 2H), 6.75 (br s, 1H), 7.37 (d, J=9.20 Hz, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.36 (s, 1H) и 10.80 (br s, 1H).

MS: 349.14.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 218 нм): 98.45% (Rt=5.50 мин).

Получение 1-(5-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (II-B): пример 21.

Раствор 1H-пиразол-4-бороновой кислоты (0,037 г, 0,33 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,05 г, 0,17 ммоль) и K₃PO₄ (0,11 г, 0,49 ммоль) в смеси DMF-H₂O (6,0 мл, 2:1) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,011 г, 0,016 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 3% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,01 г, 21%).

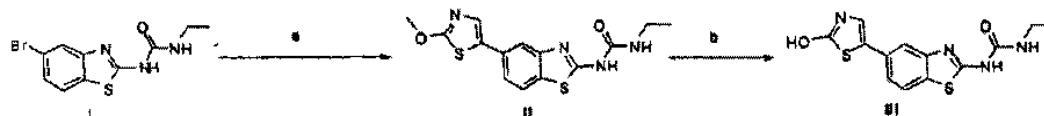
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.18 (quintet, J=6.80 Hz, 2H), 6.76 (br s, 1H), 7.48 (dd, J=1.60 и 8.40 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.11 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H) и 10.67 (br s, 1H).

MS: 288.20.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 251 нм): 96.91% (Rt=4.52 мин).

Схема 10

(a) 2-Метокси-5-(трибутилстаннил)тиазол, Pd(PPh₃)₄, DMF; (б) BBr₃ - DCM



Получение 1-этил-3-(5-(2-метокситиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II): пример 22.

К раствору 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,05 г, 0,17 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли 2-метокси-5-(трибутилстаннил)тиазол (0,14 г, 0,33 ммоль) и полученный раствор дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к раствору добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,02 г, 0,017 ммоль) и опять дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 5 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали над силикагелем (230-400 М, 1,50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,035 г, 63%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=6.80 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 6.72 (br s, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H) и 10.76 (br s, 1H).

MS: 335.09 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 268 нм): 97.44% (Rt=5.81 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(2-гидрокситиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III): пример 23.

К раствору 1-этил-3-(5-(2-метокситиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II) (0,025 г, 0,075 ммоль) в DCM при температуре -78°C добавляли трибромид бора (71,0 мкл, 0,75 ммоль) и полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1-2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до температуры -30°C и затем резко охлаждали ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 2,10% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,07 г, 29%).

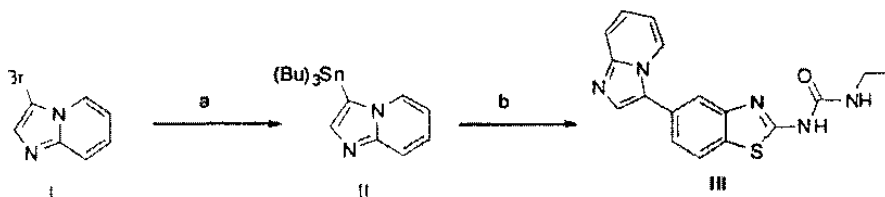
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.30 (dd, J=1.60 и 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.40 Hz, 1H), 10.74 (br s, 1H) и 11.44 (br s, 1H).

MS: 321.12 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 237 нм): 97.26% (Rt=4.68 мин).

Схема 11

(а) *n*-BuLi, трибутилоловохлорид, THF; (б) 1-(5-бромбензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-этилмочевина, Pd(PPh₃)₄, DMF



Получение 3-(трибутилстаннил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (II).

Раствор 3-бромимидазол[1,2-*a*]пиридина (0,10 г, 0,51 ммоль) в THF (7,0 мл) в атмосфере азота охлаждали до температуры -78°C с последующим добавлением по каплям *n*-BuLi (1,30 М в гексане, 0,46 мл, 0,66 ммоль). Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 45 мин и затем добавляли трибутилоловохлорид (0,14 мл, 0,53 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры (45 мин). После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь снова охлаждали до температуры -78°C и резко охлаждали путем добавления по каплям насыщенный раствор NH₄Cl. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток применяли без дальнейшей очистки.

MS: 409,10 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)бензо[*d*]тиазол-2-ил) мочевины (III): пример 24.

К раствору 1-(5-бромбензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,075 г, 0,25 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли 3-(трибутилстаннил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (II) (0,204 г, 0,50 ммоль) и полученный раствор дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к раствору добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,02 г, 0,017 ммоль) и опять дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 3% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,007 г, 8%).

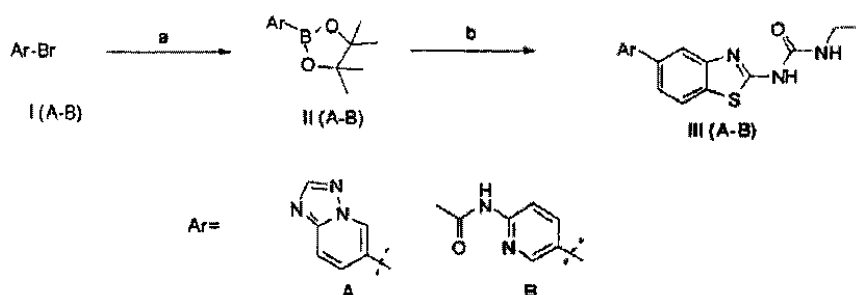
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.96 (t, J=6.80 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.49 (dd, J=1.60 и 8.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=6.80 Hz, 1H) и 10.77 (br s, 1H).

MS: 338.18.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 254 нм): 99.01% (R_t=5.0 мин).

Схема 12

(а) бис-пинаколатдиборон, KOAc, Pd₂(dba)₃, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (б) 1-(5-бромбензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II). DMF-H₂O



Получение 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазол[1,5-*a*]пиридина (II-A).

Раствор 6-бром-[1,2,4]триазол[1,5-*a*]пиридина (0,15 г, 0,75 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,29 г, 1,14 ммоль) и KOAc (0,11 г, 1,13 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,025 г, 0,09 ммоль) и трис(дибензилэдинацетон)дипалладий(0) (0,038 г, 0,037 ммоль) и снова дегазировали смесь путем пропускания азота в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат с получением сырого остатка, который применяли далее без очистки.

MS: 246,10 (M+H)⁺.

Получение N-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамида (II-B).

Раствор 2-ацетиламино-5-бромпиридина (0,25 г, 0,95 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,27 г, 1,04 ммоль) и KOAc (0,14 г, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,032 г, 0,11 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,05 г, 0,047 ммоль) и снова дегазировали смесь путем пропускания азота в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат с получением сырого остатка, который применяли далее без очистки.

MS: 263,15 (M+H)⁺.

Получение 1-(5-([1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (III-A): пример 25.

Раствор 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридина (II-A) (0,12 г, 0,49 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,10 г, 0,33 ммоль) и K₃PO₄ (0,084 г, 0,39 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,012 г, 0,016 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (60-120 М, 3% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,05 г, 45%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.20 Hz, 1H), 8.0-8.05 (m, 2H), 8.11 (d, J=9.60 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.78 (br s, 1H).

MS: 337.06 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 252 нм): 95,40% (Rt=4.78 мин).

Получение N-[5-(2-(3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил)пиридин-2-ил]ацетамида (III-B): пример 26.

Раствор N-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамида (II-B) (0,13 г, 0,49 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,10 г, 0,33 ммоль) и K₃PO₄ (0,084 г, 0,39 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,023 г, 0,033 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (60-120 М, 2,50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,057 г, 48%).

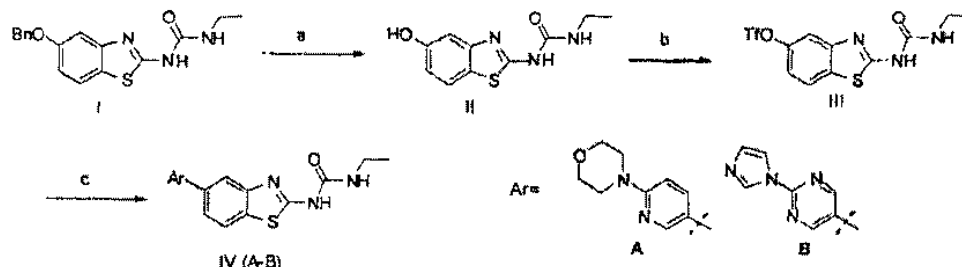
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.55 (d, J=9.20 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H) и 10.74 (br s, 1H).

MS: 354.09 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 264 нм): 93,67% (Rt=4.83 мин).

Схема 13

(а) метансульфокислота, DCM; (б) N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид), DIPEA, DMF; (в) соответствующий боронат, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение 1-этил-3-(5-гидроксибензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II).

К раствору 1-(5-(бензилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (I) (1,20 г, 3,66 ммоль) в DCM (100,0 мл) добавляли метансульфокислоту (4,32 мл, 66,22 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) растворитель выпаривали. Остаток охлаждали и подщелачивали при помощи насыщенного раствора NaHCO₃ и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,90 г), который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 238.10 (M+H)⁺.

Получение 2-(3-этилуридо)бензо[d]тиазол-5-ил-трифторметансульфоната (III).

К раствору 1-этил-3-(5-гидроксибензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II) (2,30 г, 9,70 ммоль) в DMF (100,0 мл) добавляли DIPEA (1,62 мл, 12,50 ммоль) и затем N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид) (3,81 г, 10,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) растворитель выпаривали, добавляли воду и экстрагировали горячим EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (1,30 г, 36%).

MS: 370.10 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(5-(6-морфолинопиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-A): пример 27.

Раствор 2-(3-этилуридо)бензо[d]тиазол-5-илтрифторметансульфоната (III) (0,075 г, 0,20 ммоль), 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолин (0,12 г, 0,40 ммоль) и K₃PO₄ (0,3 г, 0,60 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем продувки азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,014 г, 0,020 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 3,5% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,040 г, 52%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.49 (t, J=5.20 Hz, 4H), 3.71 (t, J=4.80 Hz, 4H), 6.74 (br s, 1H), 6.94 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.52 (s, 1H) и 10.69 (br s, 1H).

MS: 384.22 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 233 нм): 96.36% (Rt=5.43 мин).

Получение 1-(5-(2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (IV-B): пример 28.

Раствор 2-(3-этилуридо)бензо[d]тиазол-5-илтрифторметансульфоната (III) (0,075 г, 0,20 ммоль), 2-(1H-имидазол-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0,11 г, 0,40 ммоль) и K₃PO₄ (0,13 г, 0,60 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем продувки азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,014 г, 0,020 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 3,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,025 г, 33%).

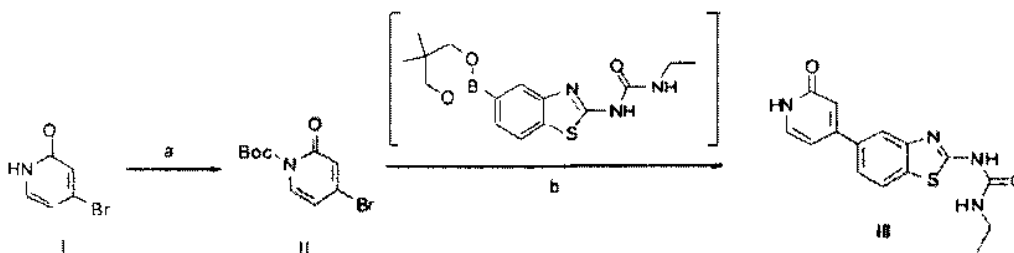
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.68 (dd, J=1.60 и 8.40 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.27 (s, 2H) и 10.78 (br s, 1H).

MS: 366.12 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 268 нм): 96.87% (Rt=3.89 мин).

Схема 14

(a) Вос-ангидрид, DMAP, THF, H₂O, комнатная температура, 1 ч; (б) бис-(неопентилгликолят)-дифторид, KOAc, PdCl₂(dppf), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевина, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DMSO, 80°C, 16 ч



Получение трет-бутил-4-бром-2-оксопиримидин-1(2H)-карбоксилата (II).

К ледяному раствору 5-бромпиридин-2(1H)-она (0,20 г, 1,15 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (DMAP) (0,014 г, 0,12 ммоль) и затем по каплям добавляли Вос-ангидрид (0,27 г, 0,12 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) добавляли к реакционной смеси воду и обрабатывали

EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Сырой продукт белого цвета применяли без очистки на следующей стадии (0,27 г, 86%).

MS: 274.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Получение 1-этил-3-(5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III): пример 29.

К раствору 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,20 г, 0,67 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли KOAc (0,20 г, 0,201 ммоль) и бис-(неопентилгликолят)дифторборон (0,30 г, 1,34 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали в течение 15-20 мин путем продувки азотом с последующим добавлением $\text{PdCl}_2\cdot\text{dppf}$ (0,06 г, 0,07 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15-20 мин и затем нагревали до 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим *in situ* добавлением трет-бутил-4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-карбоксилата (0,27 г, 1,0 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,20 г в 0,2 мл H_2O). Полученную смесь дегазировали в течение 10-15 мин с последующим добавлением $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 г, 0,07 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15-20 мин и затем нагревали в течение 16 ч до 80°C. После завершения реакции (мониторинг TLC) к реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 4% MeOH-DCM) с получением желаемого de-Вос-продукта (0,017 г, 8%).

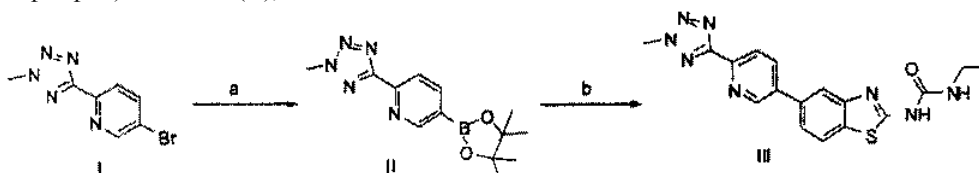
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , D_2O замена): δ 1.06 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.15 (m, 2H), 6.56 (d, $J=9.20$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.87 (d, $J=8.40$ Hz, 1H) и 7.96 (d, $J=10.80$ Hz, 1H).

MS: 313.08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 261 нм): 94.42% ($R_t=4.24$ мин).

Схема 15

(а) бис-пинаколатдифторборон, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (б) 2-(3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил-трифторметансульфонат, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF- H_2O



Получение 2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (II).

Раствор 5-бром-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридина (0,15 г, 0,63 ммоль), бис-пинаколатодифторборона (0,176 г, 0,69 ммоль) и KOAc (0,0076 г, 0,93 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,02 г, 0,07 ммоль) и трис-(дифенилоксиацетон)дипалладий(0) (0,03 г, 0,03 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали с получением сырого остатка, который применяли без очистки на следующей стадии.

MS: 288.10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Получение 1-этил-3-(5-(6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III): пример 30.

Раствор 2-(3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил-трифторметансульфоната (0,10 г, 0,27 ммоль), 2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,093 г, 0,32 ммоль) и K_3PO_4 (0,085 г, 0,40 ммоль) в смеси DMF- H_2O (5,0 мл, 4:1) дегазировали путем продувки азотом в течение 15 мин. Затем добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,018 г, 0,020 ммоль) добавляли к реакционной смеси и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, после чего экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 2,8% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,005 г, 4%).

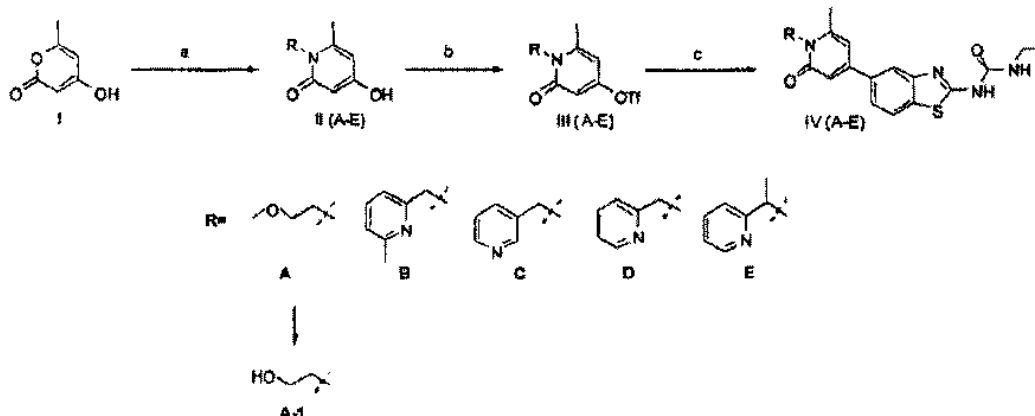
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.10 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.48 (s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 7.68 (d, $J=9.20$ Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.14 (s, 1H) и 10.80 (br s, 1H).

MS: 381.11 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 266 нм): 95,53% ($R_t=5.04$ мин).

Схема 16

(а) первичный амин, H₂O, 80°C; (б) N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид), DIPEA, DMF; (в) 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O (для IV-A) и 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевина, Cs₂CO₃, тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0), DMSO-H₂O (для IV-B-E)



Общий метод получения замещенных циклических амидов (II).

Смесь 6-метил-4-гидроксипиранона (1,0 экв.) и первичного амина (1,20 экв.) в воде (разбавляли в 5 раз по весу) нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) осажденный продукт фильтровали, промывали эфиром и сушили под вакуумом, получая желаемый продукт (выход около 75%).

Общий метод получения трифлатов (III).

К раствору циклического амида (II) (1,0 экв.) в DMF добавляли DIPEA (1,15 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем добавляли N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид) (1,20 экв.). Полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, который применяли далее без очистки.

Получение 1-этил-3-(5-(2-метоксиэтил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-A): пример 31.

Раствор 1-(2-метоксиэтил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил-трифторметансульфоната (0,20 г, 0,65 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (0,15 г, 0,43 ммоль) и K₃PO₄ (0,14 г, 0,65 ммоль) в DMF-H₂O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем промывки азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,03 г, 0,04 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 2.50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,05 г, 32%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.58 (t, J=5.60 Hz, 2H), 4.14 (t, J=5.20 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H) и 10.80 (br s, 1H).

MS: 387.15 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 263 нм): 98.18% (R_t=4.93 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(1-(2-гидроксиэтил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-A-1): пример 32.

К раствору 1-этил-3-(5-(1-(2-метоксиэтил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-A) (0,035 г, 0,09 ммоль) в DCM (3,50 мл) при температуре -78°C добавляли BBr₃ (0,034 г, 0,14 ммоль) и полученную реакционную смесь затем перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь снова охлаждали до температуры -78°C и резко охлаждали насыщенным раствором NaHCO₃ (1,0 мл). Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали, получая желаемый продукт (0,015 г, 43%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.59 (t, $J=6.80$ Hz, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.52 (t, $J=5.60$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J=5.20$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.26 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.60$ Hz, 1H) и 10.29 (br s, 1H).

MS: 371.10 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 263 нм): 87.90% (Rt=4.60 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(6-метил-1-(6-метил-1-(6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-B): пример 33.

Раствор 6-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил-трифторметансульфоната (0,10 г, 0,86 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (0,30 г, 0,86 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,21 г, 0,64 ммоль) в смеси DMSO- H_2O (5,0 мл, 4:1) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,05 г, 0,04 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали в течение 4 ч до 85 $^\circ\text{C}$. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, экстрагируя затем EtOAc (2 \times 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 4,2% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,004 г, 1,0%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.68 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.91 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.96 (m, 2H) и 10.82 (br s, 1H).

MS: 434.25 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 265 нм): 94,22% (Rt=5.20 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-C): пример 34.

Раствор 6-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил-трифторметансульфоната (0,36 г, 1,00 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (0,35 г, 1,0 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,25 г, 0,75 ммоль) в DMSO- H_2O (5,0 мл, 4:1) дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,06 г, 0,05 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали в течение 4 ч до 85 $^\circ\text{C}$. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, экстрагируя затем EtOAc (2 \times 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 3,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,016 г, 4,0%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.72 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.49 (m, 2H) и 10.81 (br s, 1H).

MS: 420.25.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 264 нм): 99.49% (Rt=4.78 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-D): пример 35.

Раствор 6-метил-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил-трифторметансульфоната (0,30 г, 0,86 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (0,30 г, 0,86 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,21 г, 0,64 ммоль) в смеси DMSO- H_2O (5 мл, 4:1) дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,05 г, 0,04 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали в течение 4 ч до 85 $^\circ\text{C}$. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, экстрагируя затем EtOAc (2 \times 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 1,9% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,011 г, 3,0%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.67 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.50 (d, $J=4.80$ Hz, 1H) и 10.80 (br s, 1H).

MS: 420.22.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 264 нм): 91.62% (Rt=4.97 мин).

Получение 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-E): пример 36.

Раствор 6-метил-2-оксо-1-(пиридин-2-илэтил)-1,2-дигидропиридин-4-ил-трифторметансульфоната (0,25 г, 0,66 ммоль), 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (0,30 г, 0,86 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,16 г, 0,50 ммоль) в смеси DMSO- H_2O (5 мл, 4:1) дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли тетраakis-

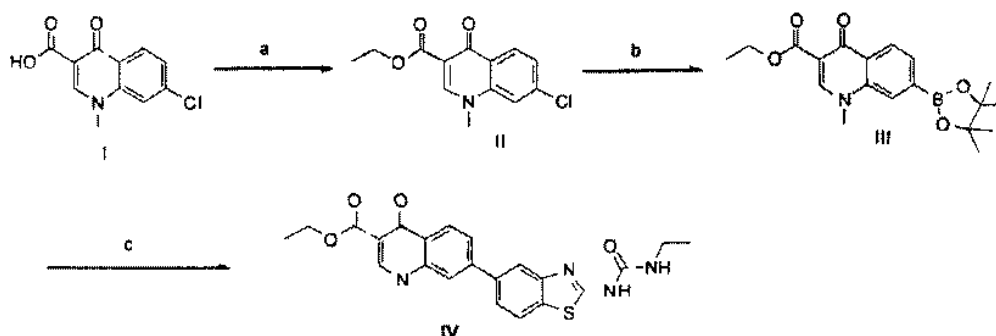
(трифенилфосфин)палладий(0) (0,04 г, 0,03 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали в течение 4 ч до 85°C. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, экстрагируя затем EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 2,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,004 г, 2,0%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.88 (d, J=6.80 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 6.49 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.60 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.60 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H) и 10.81 (br s, 1H).

MS: 432.15. Колич. чистоты HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 263 нм): 89.28% (Rt=5.15 мин).

Схема 17

(а) EtOH, SOCl₂, 78°C, 6 ч; (б) бис-пинаколатдиборон, KOAc, Pd₂(dba)₃, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение этил-7-хлор-1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата (II).

Раствор 7-хлор-1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,10 ммоль) и SOCl₂ (2,0 мл) в EtOH (15,0 мл) нагревали до 78°C в течение 6 ч.

После завершения реакции (мониторинг TLC) EtOH отгоняли, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта с количественным выходом.

Получение этил-1-метил-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (III).

Раствор этил-7-хлор-1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата (II) (0,70 г сырого продукта, 2,63 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,74 г, 2,89 ммоль) и KOAc (0,39 г, 3,95 ммоль) в 1,4-диоксане (12,0 мл) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,089 г, 0,32 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,12 г, 0,13 ммоль) и дегазировали при помощи азота в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и фильтрат концентрировали с получением сырого остатка, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 358.10 (M+H)⁺.

Получение этил-7-(2-(3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата (IV): пример 37.

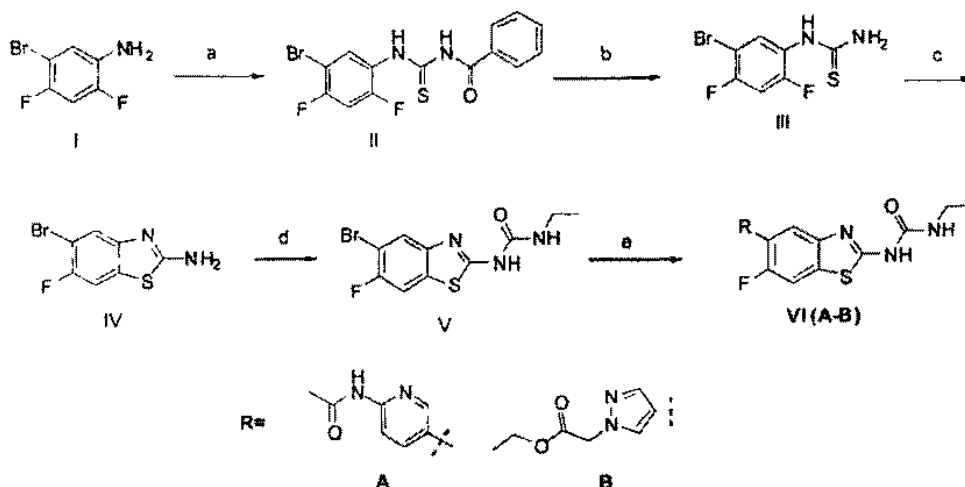
Раствор этил-1-метил-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата (III) (0,60 г, 1,67 ммоль), 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевина (0,25 г, 0,84 ммоль) и K₃PO₄ (0,36 г, 1,67 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,5 мл, 2:1) дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,007 г, 0,084 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (230-400 М, 7% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,002 г, незначительный выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.21 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 6.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.60 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 8.65 (s, 1H) и 10.01 (br s, 1H).

LCMS: 451.21 (M+H)⁺, 96,95%.

Схема 18

(а) бензоилизотиоцианат, ацетон; (б) NaOH-THF; (в) NaNH, NMP; (г) этилизотиоцианат, 1,4-диоксан; (д) соответствующий боронат, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение 1-бензоил-3-(5-бром-2,4-дифторфенил)тиомочевины (II).

К раствору 5-бром-2,4-дифторанилина (1,0, 4,81 ммоль) в ацетоне (25 мл) по каплям добавляли бензоилизотиоцианат (0,71 мл, 5,29 ммоль). Полученную реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции (мониторинг TLC) растворитель выпаривали и промывали остаток гексаном и эфиром с получением нужного соединения (1,70 г, колич. выход) в виде продукта белого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.02-7.06 (m, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J=7.60 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.60 Hz, 2H), 8.67 (t, J=7.60 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H) и 12.65 (brs, 1H).

Получение (5-бром-2,4-дифторфенил)тиомочевины: III.

К раствору 1-бензоил-3-(5-бром-2,4-дифторфенил)тиомочевины (II) (1,70 г 4,60 ммоль) в THF (35,0 мл) добавляли раствор NaOH (0,97 г, 24,25 ммоль) в воде (13,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 15 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) THF выпаривали, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали с получением желаемого соединения (1,0 г, 83%).

MS: 267.03 (M+H)⁺.

Получение 5-бром-6-фторбензотиазол-2-иламина: IV.

К раствору (5-бром-2,4-дифторфенил)тиомочевины (III) (0,75 г, 2,80 ммоль) в NMP (5,0 мл) добавляли NaNH (0,17 г, 4,21 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) порциями. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем выливали на измельченный лед и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои выпаривали с получением остатка, который очищали над силикагелем (100-200 М, 12% EtOAc-гексан) с получением желаемого соединения (0,36 г, 52%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.57 (d, J=6.40 Hz, 1H), 7.66 (br s, 2H) и 7.79 (d, 8.80 Hz, 1H).

Получение 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины: V.

К раствору 5-бром-6-фторбензотиазол-2-иламина (IV) (0,36 г, 1,45 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) добавляли этилизотиоцианат (0,69 мл, 8,74 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) растворитель выпаривали. Полученный остаток затем перемешивали с водой при температуре 60°C в течение 5 ч. Раствор отфильтровывали и промывали эфиром с получением целевого соединения (0,30 г, 69%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=6.80 Hz, 3H), 3.17 (m, 2H), 6.69 (br s, 1H), 7.92 (d, J=6.40 Hz, 1H), 8.0 (d, J=4.0 Hz, 1H) и 10.86 (brs, 1H).

Получение N-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)ацетамида (VI-A): пример 38.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (V) (0,10 г, 0,31 ммоль), N-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамида (0,17 г, 0,62 ммоль) и K₃PO₄ (0,067 г, 0,31 ммоль) в смеси DMF-H₂O (2,5 мл, 2:0,5) дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,022 г, 0,031 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 1,5% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,046 г, 39%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.20 (quintet, $J=10.40$ Hz, 2H), 6.77 (br s, 1H), 7.75 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=10/40$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H) и 10.85 (br s, 1H).

MS: 374.20 ($M+H$) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 261 нм): 98.72% ($R_t=5.03$ мин).

Получение этил-2-(4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (VI-B): пример 39.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (V) (0,10 г, 0,31 ммоль), 1-(этоксикарбонилметил)-1H-пиразол-4-бороновой кислоты, пинаколового эфира (0,18 г, 0,63 ммоль) и K_3PO_4 (0,067 г, 0,31 ммоль) в смеси DMF- H_2O (2,5 мл, 2:0,5) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,022 г, 0,031 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 110 $^{\circ}C$ в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2 \times 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 1,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,024 г, 20%).

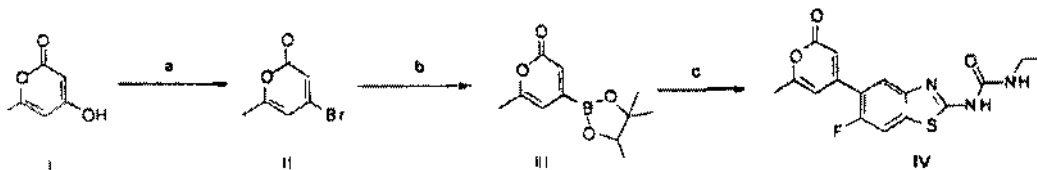
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.18 (q, $J=7.20$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 7.86 (d, $J=10.80$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.40$ Hz, 1H) и 10.71 (br s, 1H).

MS: 392.21 ($M+H$) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 249 нм): 89,68% ($R_t=5.33$ мин).

Схема 19

(а) P_2O_5 , TBAB, толуол; (б) бис-пинаколатдиборон, KOAc, $Pd_2(dba)_3$, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF- H_2O



Получение 4-бром-6-метил-2Н-пиран-2-она (II).

Раствор 4-гидрокси-6-метил-2-пирана (0,50 г, 3,96 ммоль), P_2O_5 (1,41 г, 9,91 ммоль) и TBAB (1,53 г, 4,76 ммоль) в толуоле (25 мл) нагревали до 100 $^{\circ}C$ в течение 1,5 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали органический слой. Водный слой обрабатывали толуолом (2 \times 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с последующей промывкой рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (0,57 г, 76%).

MS: 189.10 ($M+H$) $^+$.

Получение 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-пиран-2-она (III).

Раствор 4-бром-6-метил-2Н-пиран-2-она (II) (0,15 г, 0,79 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,22 г, 0,87 ммоль) и KOAc (0,12 г, 1,19 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) дегазировали при помощи азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,027 г, 0,10 ммоль) и трис-(дибензилдендиацетон)дипалладий(0) (0,036 г, 0,04 ммоль) и снова дегазировали смесь в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 80 $^{\circ}C$ в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 237.10 ($M+H$) $^+$.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)бензо[d]-тиазол-2-ил)мочевины (IV): пример 40.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,08 г, 0,25 ммоль), 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-пиран-2-она (0,118 г, 0,50 ммоль) и K_3PO_4 (0,064 г, 0,30 ммоль) в смеси DMF- H_2O (2,5 мл, 2:0,5) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,018 г, 0,03 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 110 $^{\circ}C$ в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3 \times 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 1,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,026 г, 30%).

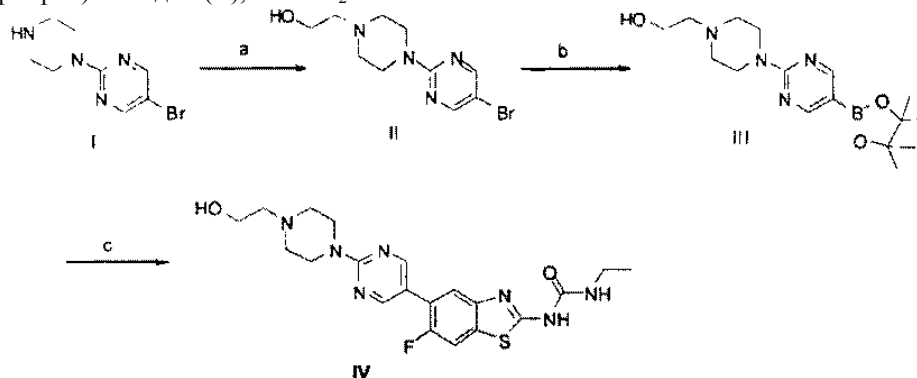
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.80 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=10.80$ Hz, 1H) и 10.33 (br s, 1H).

MS: 348.07 ($M+H$) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 237 нм): 98,50% ($R_t=5.43$ мин).

Схема 20

(а) 2-бромэтанол, K_2CO_3 , ацетон; (б) бис-пинаколатдиборон, KOAc, $Pd_2(dba)_3$, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF- H_2O



Получение 2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанол (II).

К раствору 5-бром-2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (0,20 г, 0,83 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0,58 г, 4,17 ммоль) и затем 2-бромэтанол (0,01 г, 1,66 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (2 \times 100 мл). Объединенные органические соли промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2% MeOH-DCM) с получением целевого продукта (0,11 г, 47%).

MS: 287.10 ($M+H$) $^+$.

Получение 2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанола (III).

Раствор 2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанола (II) (0,10 г, 0,35 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,098 г, 0,39 ммоль) и KOAc (0,052 г, 0,53 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляют трициклогексилфосфин (0,012 г, 0,043 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,016 г, 0,017 ммоль) и снова дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 95-100 $^{\circ}C$ в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат с получением сырого остатка, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 335.21 ($M+H$) $^+$.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV): пример 41.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,08 г, 0,25 ммоль), 2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанола (0,10 г, 0,30 ммоль) и K_3PO_4 (0,08 г, 0,38 ммоль) в смеси DMF- H_2O (3,0 мл, 2:1) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,009 г, 0,013 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 95-100 $^{\circ}C$ в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM (2 \times 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (4,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,070 г, 63%).

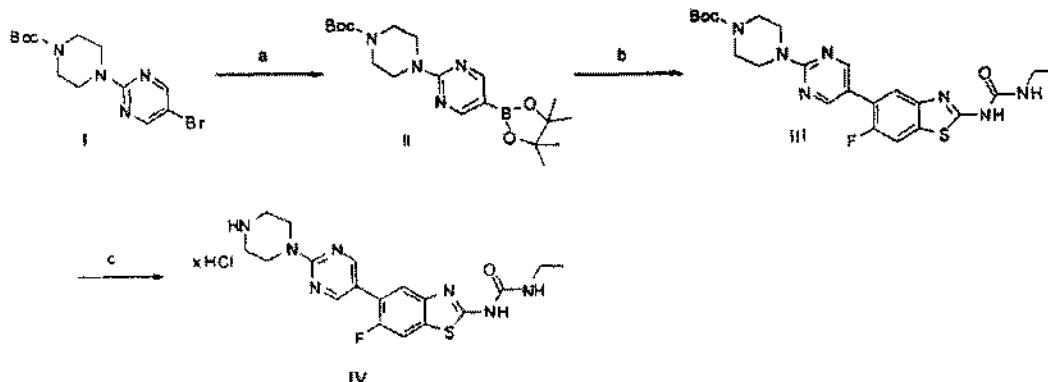
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.55 (q, $J=5.60$ Hz, 2H), 3.78 (br s, 4H), 4.45 (t, $J=5.60$ Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.75 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=10.40$ Hz, 1H), 8.64 (s, 2H) и 10.75 (br s, 1H).

MS: 446.14 ($M+H$) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 228 нм): 95,88% ($R_t=4.82$ мин).

Схема 21

(а) бис-пинаколатдиборон, KOAc, Pd₂(dba)₃, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (б) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O; (в) HCl-1,4-диоксан



Получение трет-бутил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (II).

Раствор 5-бром-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)пиримидина (0,10 г, 0,29 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,081 г, 0,32 ммоль) и KOAc (0,035 г, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,010 г, 0,035 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,013 г, 0,014 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 5 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 391.21 (M+H)⁺.

Получение трет-бутил-4-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (III).

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,05 г, 0,15 ммоль), трет-бутил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,31 ммоль) и K₃PO₄ (0,13 г, 0,61 ммоль) в DMF-H₂O (5,0 мл, 3:2) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,021 г, 0,03 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 95-100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 1,60% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,015 г, 20%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.20 (m, 2H), 3.42 (br s, 4H), 3.79 (br s, 4H), 6.71 (br s, 1H), 7.76 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.92 (d, J=10.40 Hz, 1H), 8.62 (s, 2H) и 10.74 (br s, 1H).

MS: 502.27 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 272 нм): 99.21% (R_t=6.51 мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины гидрохлорида (IV): пример 42.

Раствор трет-бутил-4-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,010 г, 0,02 ммоль) в 4,0 М HCl-1,4-диоксане (5,0 мл) перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции (мониторинг TLC) растворитель выпаривали и остаток растирали с эфиром с получением целевого продукта (0,005 г, 62%).

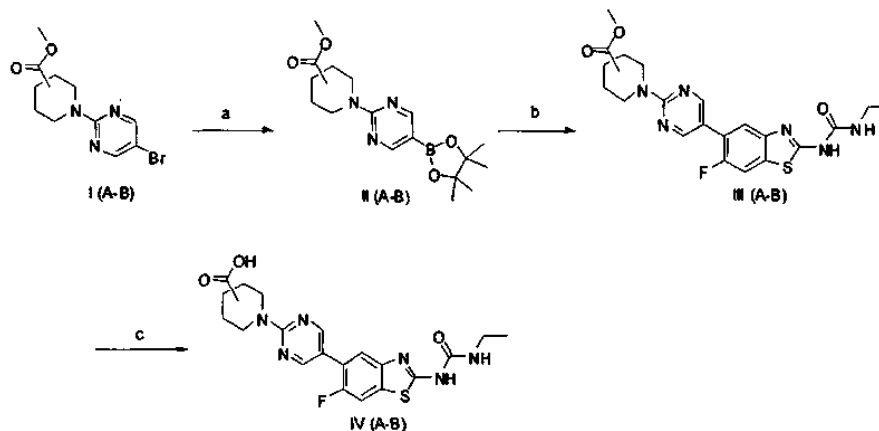
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.20 (br s, 4H), 4.0 (br s, 4H), 6.89 (br s, 1H), 7.77 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J=10.40 Hz, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.05 (br s, 1H) и 10.83 (br s, 1H).

MS: 402.22 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 267 нм): 98.22% (R_t=4.47 мин).

Схема 22

(а) бис-пинаколатодиборон, KOAc, Pd₂(dba)₃, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (б) 1-(5-бром-6-фторбензотриазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O; (в) LiOH, THF-H₂O



III-A = C-4 метиловый эфир

IV-A = C-4 карбоновая кислота

III-B = C-3 метиловый эфир

IV-B = C-3 карбоновая кислота

Получение метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (II-A).

Раствор метил-1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,32 г, 1,05 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,32 г, 1,25 ммоль) и KOAc (0,16 г, 1,60 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали, промывая азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,036 г, 0,13 ммоль) и трис-(добензилединацетон)дипалладий(0) (0,05 г, 0,053 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 348.21 (M+H)⁺.

Получение метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата (II-B).

Раствор метил-1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата (0,10 г, 0,33 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,102 г, 0,39 ммоль) и KOAc (0,05 г, 0,49 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали путем продувки азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,012 г, 0,04 ммоль) и трис-(добензилединацетон)дипалладий(0) (0,016 г, 0,020 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 5 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 348.21 (M+H)⁺.

Получение метил-1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (III-A): пример 43.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотриазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,20 г, 0,63 ммоль), метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,33 г, 0,94 ммоль) и K₃PO₄ (0,27 г, 1,26 ммоль) в DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,044 г, 0,06 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 5% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,12 г, 42%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.19 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 3.33 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.70 (br s, 1H), 7.75 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J=10.40 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H) и 10.74 (br s, 1H).

MS: 459.14 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 229 нм): 97,90% (Rt=6.14 мин).

Получение 1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (IV-A): пример 44.

К раствору метил-1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,05 г, 0,11 ммоль) в THF (3,0 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (0,014 г, 0,33 ммоль) в H₂O (1,0 мл). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли THF, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (2×25 мл), который затем выгружали. Водный слой подкисляли 1 N HCl до достижения pH, равного 5-6, и затем экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,03 г, 62%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 4.58 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 7.75 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.91 (d, J=10.40 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 10/84 (br s, 1H) и 12.30 (br s, 1H).

MS: 443.07 (M-H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 229 нм): 96.24% (Rt=4.34 мин).

Получение метил-1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата (III-B): пример 45.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,08 г, 0,25 ммоль), метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата (0,13 г, 0,37 ммоль) и K₃PO₄ (0,106 г, 0,50 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,018 г, 0,025 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 85°C в течение 7 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 3% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,041 г, 36%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.08-3.32 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 4.48 (d, J=12.40 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=3.60 и 13.20 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.75 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.92 (d, J=10.40 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H) и 10.74 (br s, 1H).

MS: 459.14 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 229 нм): 98, 31% (Rt=6.26 мин).

Получение 1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (IV-B): пример 46.

К раствору метил-1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата (0,05 г, 0,11 ммоль) в THF (3,0 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (0,014 г, 0,33 ммоль) в H₂O (1,0 мл). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли THF, добавляли воду и экстрагировали при помощи EtOAc (2×25 мл), который потом выгружали. Водный слой подкисляли 1 N HCl до достижения pH равного 5-6 и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Соединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,03 г, 62%).

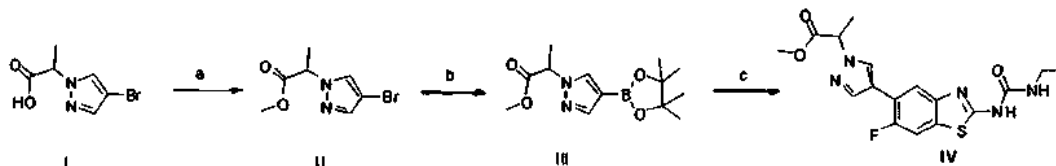
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 3.04-3.21 (m, 4H), 4.51 (d, J=13.60 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=3.20 и 12.80 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.75 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J=10.40 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 10.74 (br s, 1H) и 12.50 (br s, 1H).

MS: 445.12 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 229 нм): 98.50% (Rt=4.42 мин).

Схема 23

(а) MeOH-H₂SO₄; (б) бис-пинаколатдиборон, KOAc, Pd₂(dba)₃, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение метил-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (II).

К раствору 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (0,20 г, 0,91 ммоль) в MeOH (4,0 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (0,20 мл) и полученную реакционную смесь нагревали до 68°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) выпаривали растворитель и остаток подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ с последующей экстракцией EtOAc (3×25,0 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,175 г,

82%).

Получение метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (III).

Раствор метил-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (0,17 г, 0,73 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,203 г, 0,80 ммоль) и KOAc (0,107 г, 1,09 ммоль) в 1,4-диоксане (7,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,024 г, 0,087 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,038 г, 0,036 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 281.10 (M+H)⁺.

Получение метил-2-(4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (IV): пример 47.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,094 г, 0,29 ммоль), метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (0,164 г, 0,58 ммоль) и K₃PO₄ (0,125 г, 0,59 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,020 г, 0,03 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 90°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 1,50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,025 г, 22%).

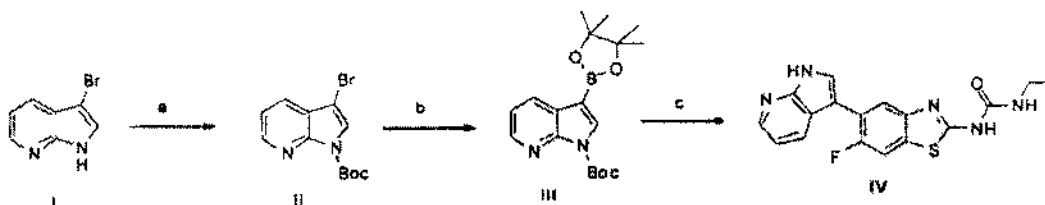
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.71 (d, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.38 (q, J=7.20 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.85 (d, J=10.80 Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.40 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H) и 10.73 (br s, 1H).

MS: 390.11 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 249 нм): 98,36% (Rt=5.32 мин).

Схема 24

(а) Вос-ангидрид, DMAP, THF; (б) бис-пинаколатдиборон, KOAc, Pd₂(dba)₃, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение трет-бутил-3-бром-1H-пиррол [2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (II).

К раствору 3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,10 г, 0,50 ммоль) в THF (4,0 мл) в атмосфере азота добавляли DMAP (0,006 г, 0,06 ммоль). Полученную реакционную смесь охлаждали до температуры -20°C с последующим добавлением Вос-ангидрида (122 мкл, 0,56 ммоль). Реакционной смеси давали затем нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) к реакционной смеси добавляли воду и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над силикагелем (60-120 М, 5% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта в виде маслянистой массы (0,12 г, 79%).

Получение трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (III).

Раствор трет-бутил-3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (0,115 г, 0,38 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,108 г, 0,42 ммоль) и KOAc (0,056 г, 0,58 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,013 г, 0,046 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,021 г, 0,019 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 6 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки. MS: 345.10 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)мочевины (IV): пример 48.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,049 г, 0,15 ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,106 г, 0,31 ммоль) и K_3PO_4 (0,065 г, 0,31 ммоль) в среде DMF- H_2O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,011 г, 0,015 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 95°C в течение 4 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2.50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,016 г, 29%).

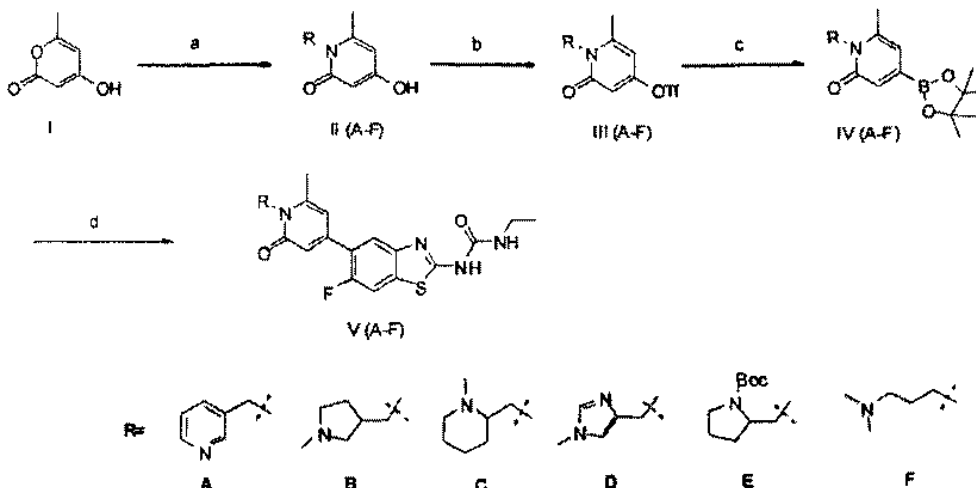
1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.11 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.08 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=1.20$ Hz, 1H), 10.80 (br s, 1H) и 12.03 (br s, 1H).

MS: 356.13 ($M+H^+$).

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 223 нм): 90,90% ($R_t=5.17$ мин).

Схема 25

(а) первичные амины, H_2O , 80°C, 16 ч; (б) N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид), DIPEA, DMF, комнатная температура, 2 ч; (в) бис-пинаколатдиборон, KOAc, $Pd_2(dba)_3$, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (г) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF- H_2O



Общий метод получения замещенных циклических амидов (II).

Смесь 6-метил-4-гидроксипиранона (1,0 экв.) и первичного амина (1,20 экв.) в воде (разбавленная по весу в 5 раз) нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) осадок фильтровали, промывали эфиром и сушили под вакуумом с получением желаемого продукта (выход около 75%).

Общий метод получения трифлатов (III).

К раствору циклического амида (II) (1,0 экв.) в DMF добавляли DIPEA (1,15 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем добавляли N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид) (1,20 экв.). Полученную реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, который применяли на следующей стадии без очистки.

Общий метод получения боронатов (IV).

К раствору трифлата (III) (1,0 экв.) в 1,4-диоксане (разбавляли по весу в 10 раз) добавляли бис-(пинаколат)диборон (2 экв.) и затем KOAc (3,0 экв.). Полученный раствор дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин и добавляли трициклогексилфосфин (0,15 экв.) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,10 экв.). Полученную реакционную смесь снова дегазировали азотом в течение 15 мин и затем нагревали в течение 2 ч до 80°C. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целлита. Фильтрат концентрировали и применяли на следующей стадии без очистки.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (V-A): пример 49.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,30 г, 0,94 ммоль), 6-метил-1-(пиридин-3-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (IV-A) (0,47 г, 1,43 ммоль) и K_3PO_4 (0,40 г, 1,88 ммоль) в среде DMF- H_2O (14,0 мл, 5:2) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,065 г, 0,090 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 7,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,25 г, 61%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.40 Hz, 1H), 7.95 (d, J=10.80 Hz, 1H), 8.50 (s, 2H) и 10.87 (br s, 1H).

MS: 438.07 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 240 нм): 99,13% (Rt=4.94 мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (V-B): пример 50.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,066 г, 0,20 ммоль), 6-метил-1-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (IV-B) (0,14 г, 0,41 ммоль) и K_3PO_4 (0,088 г, 0,41 ммоль) в смеси DMF- H_2O (8,0 мл, 5:3) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,015 г, 0,02 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 80-90°C в течение 4-5 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 8,0-10,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,005 г, 5%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.72 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J=10.80 Hz, 1H) и 11.0 (br s, 1H).

MS: 441.15 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 240 нм): 85,59% (Rt=4.45 мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (V-C): пример 51.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,075 г, 0,24 ммоль), 6-метил-1-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (IV-C) (0,164 г, 0,47 ммоль) и K_3PO_4 (0,10 г, 0,47 ммоль) в смеси DMF- H_2O (8,0 мл, 5:1) дегазировали, пропуская азот в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,016 г, 0,023 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 7,0-8,0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,044 г, 41%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.24 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 7.73 (d, J=6.40 Hz, 1H), 7.94 (d, J=10.80 Hz, 1H) и 10.89 (br s, 1H).

MS: 458.13 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 240 нм): 97,87% (Rt=4.77 мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (V-D): пример 52.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,077 г, 0,24 ммоль), 6-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (IV-D) (0,16 г, 0,48 ммоль) и K_3PO_4 (0,103 г, 0,48 ммоль) в смеси DMF- H_2O (4,0 мл, 3:1) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,017 г, 0,024 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную во-

ду с последующей экстракцией EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 4.0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,019 г, 56%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.70 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.92 (d, J=10.40 Hz, 1H) и 10.80 (br s, 1H).

MS: 441.26 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 240 нм): 98,35% (Rt=4.76 мин).

Получение трет-бутил-2-((4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-6-метил-2-оксопирдин-1(2H)-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (V-E): пример 53.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,07 г, 0,22 ммоль), трет-бутил-2-((6-метил-2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (IV-E) (0,184 г, 0,44 ммоль) и K₃PO₄ (0,094 г, 0,44 ммоль) в смеси DMF-H₂O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,014 г, 0,02 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 5.0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,02 г, 17%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.74-1.85 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 6.39-6.45 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 7.67 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J=10.40 Hz, 1H) и 10.82 (br s, 1H).

MS: 530.21 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 259 нм): 97,62% (Rt=5.73 мин).

Получение 1-(5-(1-(3-(диметиламино)пропил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (V-F): пример 54.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,08 г, 0,25 ммоль), 1-(3-(диметиламино)пропил)-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (IV-F) (0,16 г, 0,50 ммоль) и K₃PO₄ (0,106 г, 0,50 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 4:3) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,018 г, 0,02 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 90°C в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 9,0% MeOH-DCM насыщ. 1% водным NH₃) с получением желаемого продукта (0,02 г, 19%).

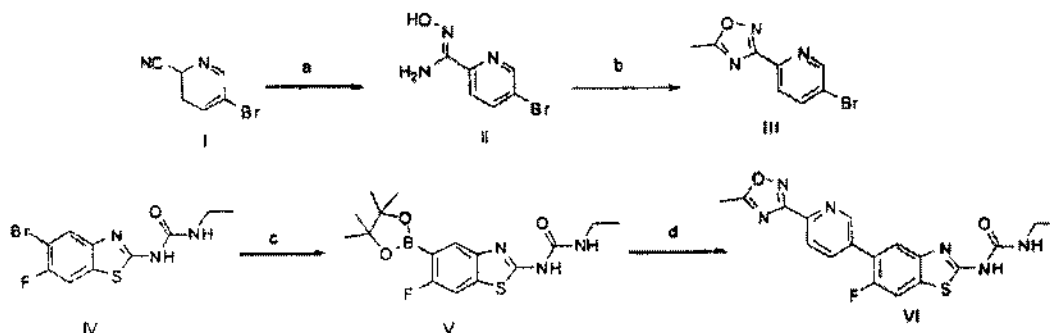
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.46 (m, 5H), 3.20 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 7.71 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J=10.40 Hz, 1H) и 10.85 (br s, 1H).

MS: 432.16 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 238 нм): 96,96% (Rt=4.37 мин).

Схема 26

(а) NH₂OH HCl, NaOH, EtOH, 60-65°C, 16 ч; (б) уксусная кислота, уксусный ангидрид, 100°C, 2 ч; (в) бис-пинаколатдиборон, KOAc, Pd₂(dba)₃, трициклогексилфосфин, 1,4-диоксан; (г) 3-(5-бромпиридин-2-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол (III), K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O



Получение 5-бром-N'-гидроксипиколинимидамида (II).

К раствору 5-бром-2-цианпиридина (1,0 г, 5,50 ммоль) в EtOH (100,0 мл) добавляли раствор NaOH

(0,22 г, 5,50 мл, растворен в 2,0 мл H₂O) и затем NH₂OH·HCl (0,38 г, 5,50 ммоль). Полученный раствор нагревали до 60-65°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) растворитель выпаривали и остаток подкисляли 3% раствором HCl (20,0 мл) и нагревали до 100°C до получения прозрачного раствора. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали DCM (2×50 мл), который позже выгружали. Водный слой подщелачивали водным раствором NH₃ до достижения pH, равного 8, и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,75 г, 64%).

MS: 216,01 (M+H)⁺.

Получение 3-(5-бромпиридин-2-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола (III).

К раствору 5-бром-N'-гидроксипиколинимидамида (II) (0,75 г, 3,50 ммоль) в уксусной кислоте (50,0 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,75 мл, 7,0 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) отгоняли уксусную кислоту, добавляли воду (25,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,27 г, 45%).

MS: 240,01 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (V).

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,135 г, 0,42 ммоль), биспинаколатдиборона (0,19 г, 0,47 ммоль) и KOAc (0,065 г, 0,64 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,015 г, 0,05 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,02 г, 0,02 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 365,10 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (VI): пример 55.

Раствор 3-(5-бромпиридин-2-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола (III) (0,070 г, 0,30 ммоль), 1-этил-3-(6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]-тиазол-2-ил)мочевины (V) (0,11 г, 0,30 ммоль) и K₃PO₄ (0,077 г, 0,36 ммоль) в смеси DMF-H₂O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,04 г, 0,05 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 95-100°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 M, 2.50-3.0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,011 г, 9%).

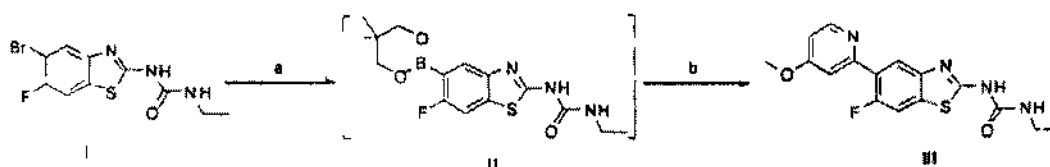
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.19 (квintет, J=7.20 Hz, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.90 (d, J=6.80 Hz, 1H), 8.02 (d, J=10.40 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.98 (s, 1H) и 10.84 (br s, 1H).

MS: 399.09 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 262 нм): 85,87% (Rt=5.44 мин).

Схема 27

(a) бис-(неопентилгликолят)диборон, KOAc, PdCl₂(dppf), DMSO, 80°C, 3 ч; (б) 2-хлор-4-метоксипиридин, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DMSO, 80°C, 16 ч



Получение 1-этил-3-[6-фтор-5-(4-метоксипиридин-2-ил)бензотиазол-2-ил]мочевины (III): пример 56.

К раствору 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (I) (0,15 г, 0,47 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли KOAc (0,14 г, 1,41 ммоль) и бис-(неопентилгликолят)диборона (0,21 г, 0,94 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали в течение 15-20 мин, продувая азот, и добавляли PdCl₂-dppf (0,013 г, 0,02 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15-20 мин и нагревали затем до 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим in situ добавлением 2-хлор-4-метоксипиридина

(0,035 г, 0,24 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,08 г, 3,70 М в H_2O). Полученную реакционную смесь дегазировали в течение 10-15 мин и добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,20 г, 0,02 ммоль). Полученную реакционную смесь снова дегазировали в течение 15-20 мин и нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) к реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 2-3% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (0,07 г, 4,3%).

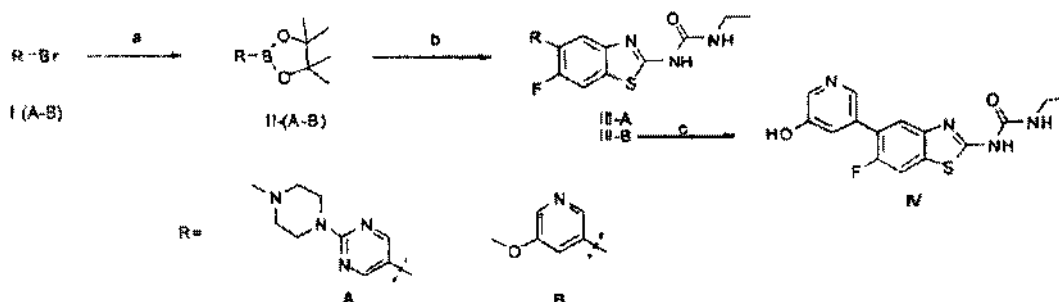
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.69 (br s, 1H), 7.02 (d, $J=3.60$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.93 (d, $J=10.80$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=6.00$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=5.60$ Hz, 1H) и 10.86 (br s, 1H).

MS: 347.12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 247 нм): 98,52% ($R_t=5.07$ мин).

Схема 28

(а) соответствующий бромид, бис-пинаколатдиборон, KOAc, трициклогексилфосфин, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-диоксан; (б) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$; (в) $\text{BBr}_3\text{-DCM}$, -78°C



Получение 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (II-A).

Раствор 5-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидина (0,25 г, 0,98 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,27 г, 1,07 ммоль) и KOAc (0,12 г, 1,46 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,027 г, 0,096 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,044 г, 0,048 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 305.20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Получение 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (II-B).

Раствор 3-бром-5-метоксипиридина (0,10 г, 0,53 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,15 г, 0,59 ммоль) и KOAc (0,079 г, 0,80 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,018 г, 0,06 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,024 г, 0,03 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 236.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III-A): пример 57.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,13 г, 0,41 ммоль), 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (II-A) (0,25 г, 0,82 ммоль) и K_3PO_4 (0,173 г, 0,82 ммоль) в смеси $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (5,0 мл, 4:1) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,057 г, 0,05 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 4,20% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,03 г, 18%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.43 (br s, 4H), 3.20 (quintet, $J=7.20$ Hz, 2H), 3.80 (br s, 4H), 6.72 (br s, 1H), 7.75 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=10.40$ Hz, 1H), 8.60 (s, 2H) и 10.75 (br s, 1H).

MS: 416.28 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity ВЕН C-18, 100×2.1 мм, 229 нм): 96,97% (Rt=5.04 мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(5-метоксипиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III-B): пример 58.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,10 г, 0,31 ммоль), 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (II-B) (0,148 г, 0,62 ммоль) и K₃PO₄ (0,067 г, 0,31 ммоль) в смеси DMF-H₂O (2,50 мл, 2:0,5) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,022 г, 0,03 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (60-120 М, 2.0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,091 г, 84%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (quintet, J=7.20 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.70 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.81 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.97 (d, J=10.0 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H) и 10.79 (br s, 1H).

MS: 347.13 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity ВЕН C-18, 100×2.1 мм, 244 нм): 95.04% (Rt=5.29 мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(5-гидроксипиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV): пример 59.

Раствор 1-этил-3-(6-фтор-5-(5-метоксипиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (III-B) (0,025 г, 0,07 ммоль) в DCM (5,0 мл) охлаждали до температуры -78°C с последующим добавлением BBr₃ (0,036 г, 0,14 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) раствор снова охлаждали до температуры -78°C, обрывали реакцию путем добавления по каплям воды (5 мл), подщелоченной насыщенным раствором NaHCO₃, и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,018 г, 75%).

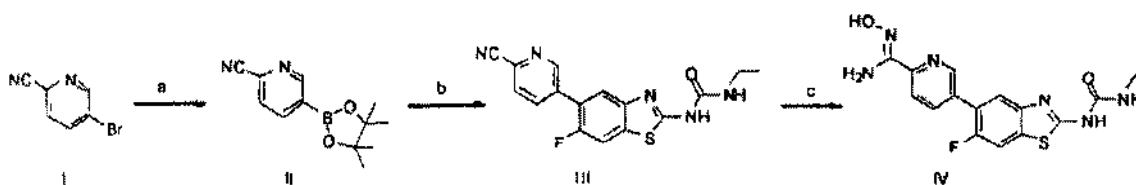
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.73 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.95 (d, J=10.40 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.40 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H) и 10.80 (br s, 1H).

MS: 333.16 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity ВЕН C-18, 100×2.1 мм, 244 нм): 96,71% (Rt=4.83 мин).

Схема 29

(а) бис-пинаколатдиборон, KOAc, трициклогексилфосфин, Pd₂(dba)₃, 1,4-диоксан; (б) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K₃PO₄, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O; (в) NH₂OH·HCl, NaHCO₃, EtOH



Получение 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинитрил (II).

Раствор 5-бром-2-цианопиридина (0,50 г, 2,73 ммоль), бис-пинаколатдиборона (0,76 г, 3,0 ммоль) и KOAc (0,34 г, 4,10 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,091 г, 0,33 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,14 г, 0,14 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 231.10 (M+H)⁺.

Получение 1-(5-(6-цианопиридин-3-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (III).

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,10 г, 0,31 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинитрила (0,144 г, 0,63 ммоль) и K₃PO₄ (0,133 г, 0,63 ммоль) в смеси DMF-H₂O (5,0 мл, 4:1) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,022 г, 0,03 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (2×50 мл). Объединенные

органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2,50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,075 г, 71%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=10.80$ Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.0 (s, 1H) и 10.90 (br s, 1H).

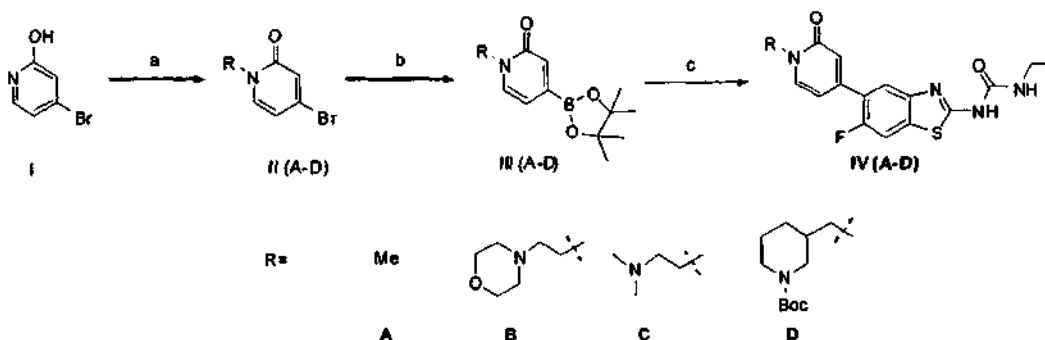
MS: 340.06 (M-H) $^+$.

Получение 5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-N'-гидроксипиколинимидамида (IV): пример 60.

К раствору 1-(5-(6-цианопиридин-3-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,075 г, 0,22 ммоль) в EtOH (5,0 мл) добавляли NaHCO_3 (0,055 г, 0,66 ммоль) с последующим введением $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (0,045 г, 0,66 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 78°C в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) EtOH выпаривали, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (2×25 мл), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2,50% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,038 г, 46%).

Схема 30

(а) MeI, NaH, THF (для II-A), 4-(2-хлорэтил)морфолин, KOH, DMSO (для II-B), N,N-диметиламиноэтилхлорид-HCl, KOH, DMSO (для II-C) и 1-Бос-3-бромметилпиперидин, KOH, DMSO (для II-D); (б) бис-пинаколатдиборон, KOAc, трициклогексилфосфин, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF- H_2O



Получение 4-бром-1-метилпиридин-2-(1H)-она (II-A).

К ледяному раствору 2-гидрокси-4-бромпиридина (1,0 г, 5,75 ммоль) в THF (20 мл) порциями добавляли NaH (60% в минеральном масле, 0,23 г, 5,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин с последующим добавлением метилиодида (1,10 мл, 17,24 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта (0,99 г, 92%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.38 (s, 3H), 6.44 (dd, $J=2.0$ и 7.20 Hz, 1H), 6.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) и 7.69 (d, $J=7.20$ Hz, 1H).

Получение 4-бром-1-(2-морфолиноэтил)пиридин-2(1H)-она (II-B).

К раствору 2-гидрокси-4-бромпиридина (0,10 г, 0,57 ммоль) в DMSO (1,0 мл) добавляли KOH (0,13 г, 2,29 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре с последующим добавлением 4-(2-хлорэтил)морфолина (0,13 г, 0,69 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 45°C в течение 30 мин. После завершения реакции (мониторинг TLC) добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 5% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,085 г, 52%).

MS: 287.10 (M+H) $^+$.

Получение 4-бром-1-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она (II-C).

К раствору 2-гидрокси-4-бромпиридина (0,10 г, 0,57 ммоль) в DMSO (1,0 мл) добавляли KOH (0,13 г, 2,29 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем добавляли N,N-диметиламиноэтилхлорид-HCl (0,098 г, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с эфиром с получением желаемого продукта (0,10 г, 72%).

MS: 245,10 (M+H)⁺.

Получение трет-бутил-3-((4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (II-D).

К раствору 2-гидрокси-4-бромпиридина (0,10 г, 0,57 ммоль) в DMSO (1,50 мл) добавляли KOH (0,095 г, 1,70 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем добавляли 1-Вос-3-бромметилпиперидин (0,16 г, 0,57 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 45°C. После завершения реакции (мониторинг TLC) добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 1% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,15 г, 95%).

MS: 371.10 (M+H)⁺.

Получение 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (1H-A).

Раствор 4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (II-A) (0,50 г, 2,66 ммоль), бис-пинаколатодибора (0,74 г, 2,93 ммоль) и KOAc (0,39 г, 3,99 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,090 г, 0,32 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,14 г, 0,13 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 80-85°C в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 236.23 (M+H)⁺.

Получение 1-(2-морфолиноэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (III-B).

Раствор 4-бром-1-(2-морфолиноэтил)пиридин-2(1H)-она (II-B) (0,085 г, 0,30 ммоль), бис-пинаколатдибора (0,089 г, 0,35 ммоль) и KOAc (0,036 г, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,012 г, 0,04 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,015 г, 0,014 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 335.23 (M+H)⁺.

Получение 1-(2-(диметиламино)этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (III-C).

Раствор 4-бром-1-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она (II-C) (0,10 г, 0,41 ммоль), бис-пинаколатдибора (0,12 г, 0,49 ммоль) и KOAc (0,05 г, 0,61 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,017 г, 0,06 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,021 г, 0,020 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 293,20 (M+H)⁺.

Получение трет-бутил-3-((2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (III-D).

Раствор трет-бутил-3-((4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (II-D) (0,15 г, 0,40 ммоль), бис-пинаколатодибора (0,122 г, 0,48 ммоль) и KOAc (0,049 г, 0,61 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,017 г, 0,06 ммоль) и трис-(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,021 г, 0,020 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат, получая сырой продукт, который применяли на следующей стадии без очистки.

MS: 419.20 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-A): пример 61.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,020 г, 0,63 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (III-A) (0,18 г, 0,075 ммоль) и K₃PO₄ (0,20 г, 0,96 ммоль) в смеси DMF-H₂O (11,0 мл, 7:4) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,044 г, 0,06 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 80°C в течение 1 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2.50% MeOH-

DCM) с получением желаемого продукта (0,065 г, 30%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.20 (квинтет, $J=7.20$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 6.44 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.73 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=10.40$ Hz, 1H) и 10.82 (br s, 1H).

MS: 345.09 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100 \times 2.1 мм, 238 нм): 92.19% (Rt=4.64 мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-B): пример 62.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,05 г, 0,16 ммоль), 1-(2-морфолиноэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (III-B) (0,08 г, 0,22 ммоль) и K_3PO_4 (0,05 г, 0,24 ммоль) в смеси DMF- H_2O (7,0 мл, 5:2) дегазировали путем пропускания азота в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,012 г, 0,017 ммоль) и дегазировали путем пропускания азота еще в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали затем до 95 $^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. После завершения реакции (мониторинг TLC) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (3 \times 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 5.0% MeOH-DCM) с получением желаемого продукта (0,020 г, 28%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.58 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (t, $J=4.40$ Hz, 4H), 4.03 (t, $J=6.40$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.94 (d, $J=10.40$ Hz, 1H) и 10.83 (br s, 1H).

MS: 446.15 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1 \times 100 мм, 238 нм): 95,30% (Rt=4.81 мин).

Получение 1-(5-(1-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (IV-C): пример 63.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,12 г, 0,41 ммоль), 1-(2-(диметиламино)этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (III-C) (0,065 г, 0,21 ммоль) и K_3PO_4 (0,13 г, 0,62 ммоль) в DMF- H_2O (5 мл, 3:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,028 г, 0,041 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь затем нагревали до температуры 100 $^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3 \times 50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 9.0% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,037 г, 41%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.01 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.95 (d, $J=10.40$ Hz, 1H) и 10.86 (br s, 1H).

MS: 404.23 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1 \times 100 мм, 238 нм): 96.07% (Rt=4.42 мин).

Получение трет-бутил-3-((4-(2-(3-этилуридо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-2,2'-диоксо-2P-1,4'-бипиридин-1'(2H)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (IV-D): пример 64.

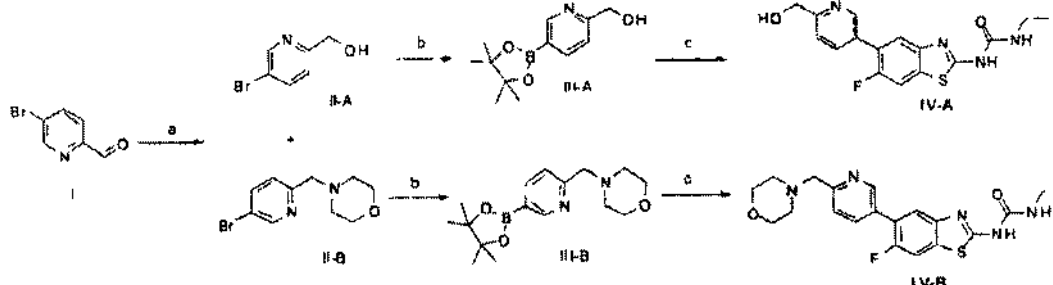
Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,15 г, 0,47 ммоль), трет-бутил-3-((2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (III-D) (0,39 г, 0,94 ммоль) и K_3PO_4 (0,15 г, 0,26 ммоль) в DMF- H_2O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлорбис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,033 г, 0,047 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем получающуюся реакционную смесь нагревали до температуры 100 $^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3 \times 50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 2,50% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,032 г, 11%).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 4H), 6.49 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.95 (d, $J=10.80$ Hz, 1H) и 10.85 (br s, 1H).

LCMS: 84,22% (Rt=3.34 мин).

Схема 31

(а) $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, ледяная уксусная кислота, морфолин, DCM, комнатная температура, 4 ч; (б) бис-пинаколатодиборон, KOAc, трициклогексилфосфин, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , дихлорбис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF- H_2O



Получение (5-бромпиридин-2-ил)метанола (II-A) и 4-((5-бром-пиридин-2-ил)метил)морфолина (II-B).

К раствору 5-бромпиридин-2-карбальдегида (0,30 г, 1,62 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли морфолин (0,10 г, 1,13 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (2 мл), получающуюся реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,86 г, 4,05 ммоль). Получающуюся реакционную смесь в течение 4 ч перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь разбавляли DCM, добавляли воду и экстрагировали органический слой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, соединение (II-A) (0,21 г, 69%) элюировали в 1,50% EtOAc-гексане и соединение (II-B) (0,12 г, 28%) элюировали в 5% EtOAc-гексане.

Получение (5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метанола (III-A).

Раствор (5-бромпиридин-2-ил)метанола (II-A) (0,20 г, 1,06 ммоль), бис-пинаколатодиборона (0,32 г, 1,27 ммоль) и KOAc (0,13 г, 1,59 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,045 г, 0,16 ммоль) и трис(дибензилединацетон)палладий(0) (0,055 мг, 0,053 ммоль), которую снова дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь нагревали до температуры 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и фильтрат концентрировали с целью получения сырого остатка, который направляли на следующую стадию без дальнейшей очистки.

MS: 236,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Получение 4-((5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)морфолина (II-B).

Раствор 4-((5-бромпиридин-2-ил)метил)морфолина (II-B) (0,10 г, 0,39 ммоль), бис-пинаколатодиборона (0,12 г, 0,47 ммоль) и KOAc (0,048 г, 0,59 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Трициклогексилфосфин (0,017 г, 0,05 ммоль) и трис(дибензилединацетон)палладий(0) (0,02 г, 0,02 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую снова дегазировали путем обработки азотом в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь затем нагревали до температуры 80°C в течение 8 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь фильтровали через слой целлита, и фильтрат концентрировали с целью получения сырого остатка, который направляли на следующую стадию без дальнейшей очистки.

MS: 305,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-A): пример 65.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,10 г, 0,31 ммоль), (5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метанола (III-A) (0,15 г, 0,63 ммоль) и K_3PO_4 (0,13 г, 0,62 ммоль) в DMF- H_2O (6,0 мл, 4:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. К реакционной смеси затем добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (0,022 г, 0,03 ммоль) и затем дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревали до температуры 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 2. 80% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,050 г, 46%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.63 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.49 (t, $J=5.60$ Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=10.40$ Hz, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.68 (s, 1H) и 10.79 (br s, 1H).

MS: 347.17 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 248 нм): 96,75% ($\text{Rt}=4.75$ мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(морфолинметил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV-B): пример 66.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,07 г, 0,22 ммоль), 4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)морфолина (III-A) (0,134 г, 0,44 ммоль) и K_3PO_4 (0,094 г, 0,44 ммоль) в DMF-H₂O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,014 г, 0,02 ммоль) добавляли к реакционной смеси с последующей дегазацией азотом в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь озоном нагревали до температуры 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду, затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 5.0% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,007 г, 8%).

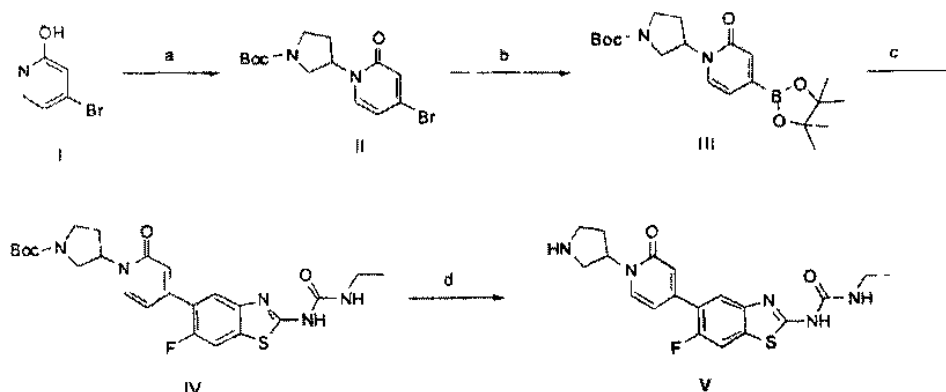
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.93-8.0 (m, 2H), 8.70 (s, 1H) и 10.80 (br s, 1H).

MS: 416.24 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 249 нм): 92,05% (Rt=5.35 мин).

Схема 32

(а) 1-Вос-3-гидроксипирролидин, трифенилфосфин, DIAD, THF; (б) бис-пинаколатодиборон, KOAc, трициклогексилфосфин, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бromo-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF-H₂O; (г) HCl-1,4-диоксан



Получение трет-бутил-3-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пирролидин-1-карбоксилата (II).

К ледяному раствору трифенилфосфина (0,77 г, 0,63 ммоль) в THF (10,0 мл) добавляли DIAD (0,12 мл, 0,63 ммоль) и получающийся раствор перемешивали при той же температуре в течение 15 мин, после чего образовывался осадок желтого цвета. К реакционной смеси затем добавляли 1-Вос-3-гидроксипирролидин (0,10 г, 0,53 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 20 мин с последующим добавлением 4-бром-2-гидроксипиридина (0,093 г, 0,53 ммоль). Получающуюся реакционную смесь в течение 16 ч перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и конденсировали. Остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 0,5% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (20 г, колич. выход).

MS: 343.10 (M+H)⁺.

Получение трет-бутил-3-(2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил)пирролидин-1-карбоксилата (III).

Раствор трет-бутил-3-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,58 ммоль), бис-пинаколатодиборона (0,29 г, 1,16 ммоль) и KOAc (0,17 г, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (0,025 г, 0,87 ммоль) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. К реакционной смеси затем добавляли трициклогексилфосфин (0,025 г, 0,87 ммоль) и трис(дибензиленацетон)палладий(0) (0,053 г, 0,058 ммоль), которую еще раз дегазировали азотом в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь нагревали в течение 2 ч до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и фильтрат концентрировали с целью получения сырого продукта, который без дальнейшей очистки направляли на следующую стадию.

MS: 391,20 (M+H)⁺.

Получение трет-бутил-3-(4-(2-(3-этилуридо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пирролидин-1-карбоксилата (IV).

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,07 г, 0,31 ммоль), трет-бутил-3-(2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-1(2H)-ил)пирролидин-1-карбоксилата

(0,24 г, 0,62 ммоль) и K_3PO_4 (0,13 г, 0,62 ммоль) в DMF- H_2O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,022 г, 0,03 ммоль) затем добавляли к реакционной смеси с последующей дегазацией азотом еще в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь затем в течение 2 ч нагревали до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 1,50% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,056 г, 36%).

MS: 502.20 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-оксо-1-(пирролидин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]-тиазол-2-ил)мочевины (V): пример 67.

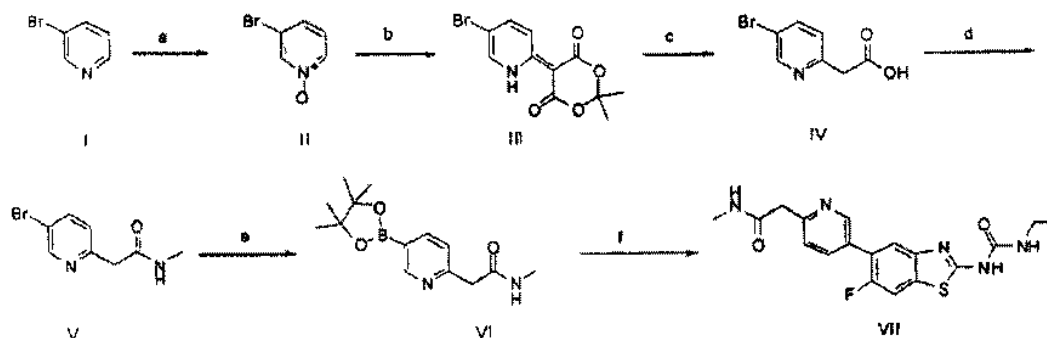
Раствор трет-бутил-3-(4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,055 г, 0,11 ммоль) в смеси HCl-1,4-диоксан (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции (TLC-мониторинг) растворитель выпаривали и остаток растирали в порошок с эфиром с целью получения желаемого продукта (0,01 г, 45%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.85 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.79 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.98 (d, J=10.80 Hz, 1H), 8.28 (d, J=5.20 Hz, 1H), 9.13 (br s, 1H) и 10.90 (br s, 1H).

LCMS: 402.09 (86,80%).

Схема 33

(а) m-CPBA, DCM; (б) кислота Мельдрума, уксусный ангидрид; (в) концентрированная соляная кислота при температуре 80°C; (г) метиламин, HOBT, EDCI·HCl; (д) $Pd_2(dba)_3$, трихлоргексилфосфин, KOAc, 1,4-диоксан, 80°C, 8-10 ч; (е) 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , $PdCl_2(PPh_3)_2$, DMF- H_2O



Синтез до получения промежуточного продукта IV: [(5-бромпиридин-2-ил)уксусной кислоты]- см. Tetrahedron, 53, 24, 1997, 8257-8268.

Получение [2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-метилацетамида] (V).

К суспензии 5-бромпиридин-2-ил-уксусной кислоты (0,87 г, 4,0 ммоль) в THF (12 мл) добавляли HOBT (0,74 г, 4,8 ммоль) и EDCI·HCl (0,85 г, 4,4 ммоль). Получающуюся реакционную смесь при комнатной температуре перемешивали в течение 15-20 мин, затем по каплям добавляли метиламин (2,0 М в THF, 4,05 мл, 8,0 ммоль). Получающуюся смесь затем продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 6-7 ч. После завершения реакции добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Сырой остаток очищали над двуокисью кремния (60-120 М, 2,50% MeOH-DCM) с целью получения твердого соединения светло-желтого цвета (0,25 г, 27%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.58 (d, J=4.80 Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.96 (d, J=2.40 Hz и 8.40 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H) и 8.58 (d, J=2.40 Hz, 1H).

MS: 229.11 (M+H)⁺.

Получение N-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетрамethyl-[1,3,2]-диоксобо-ролан-2-ил)пиридин-2-ил]ацетамида (VI).

Раствор 2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-метилацетамида (0,5 г, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане дегазировали путем барботирования азота в течение 15-20 мин с последующим добавлением $Pd_2(dba)_3$ (0,01 г, 0,01 ммоль), бис-пинаколатодибора (0,06 г, 0,24 ммоль), трициклогексилфосфина (0,007 г, 0,03 ммоль) и ацетата калия (0,03 г, 0,033 ммоль). Реакционную смесь еще раз дегазировали в течение 15-20 мин и затем в течение 16 ч нагревали до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг), реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целлита. Фильтрат высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и промывали гексаном. Сырое маслянистое соединение (60 мг) использовали далее без очистки.

MS: 277.26 (M+H)⁺.

Получение 2-{5-[2-(3-этилуреидо)-6-фторбензотиазол-5-ил]пиридин-2-ил}-N-метилацетамида (VII): пример 68.

Раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,07 г, 0,22 ммоль), N-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]ацетамида (VI) (0,122 г, 0,44 ммоль) и K_3PO_4 (0,094 г, 0,44 ммоль) в DMF- H_2O (8,0 мл, 5:3) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,016 г, 0,022 ммоль) с последующей дегазацией азотом еще раз в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь в течение 6 ч нагревали до температуры 100°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду с последующей экстракцией EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (230-400 М, 4% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,006 г, 7%).

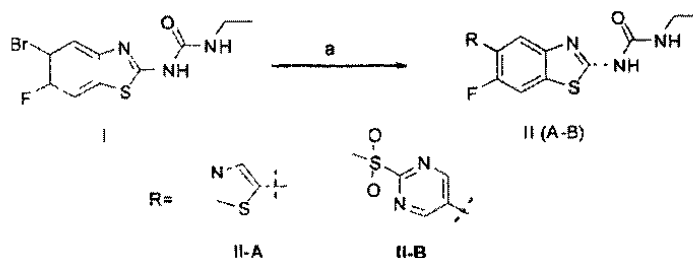
1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.09 (t, J=6.80 Hz, 3H), 2.60 (d, J=3.60 Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.45 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.40 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.20 Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H) и 10.81 (br s, 1H).

MS: 388.21 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 249 нм): 97,02% (Rt=4.69 мин).

Схема 34

(a) 5-(трибутилстаннил)тиазол (для II-A) и 2-(метилсульфонил)-5-(трибутилстаннил)пиримидин (для II-B), $Pd(PPh_3)_4$, DMF



Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II-A): пример 69.

К раствору 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,10 г, 0,31 ммоль) в DMF (4,0 мл) добавляли 5-(трибутилстаннил)тиазол (0,18 г, 0,47 ммоль) и получающийся раствор дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин, затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,036 г, 0,03 ммоль). Получающуюся реакционную смесь еще раз дегазировали в течение 15 мин и затем нагревали в течение 1 ч до температуры 100°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали над силикагелем (100-200 М, 2% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,033 г, 33%).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.19 (s, 1H) и 10.82 (br s, 1H).

MS: 323.13 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 262 нм): 88,55% (Rt=5.18 мин).

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (II-B): пример 70.

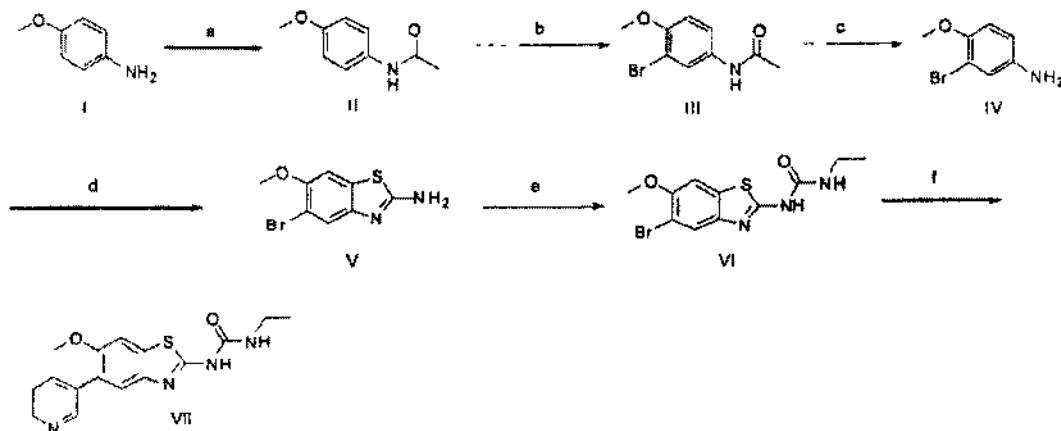
К раствору 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,06 г, 0,19 ммоль) в DMF (4,0 ммоль) добавляли 2-(метилсульфонил)-5-(трибутилстаннил)пиримидина (0,13 г, 0,28 ммоль), получающийся раствор дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин и добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,022 г, 0,019 ммоль). Получающуюся реакционную смесь еще раз дегазировали азотом в течение 15 мин и затем нагревали в течение 3 ч до температуры 100°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (230-400 М, 1,60% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,007 г, 10%).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 6.72 (br s, 1H), 8.03 (d, J=6.80 Hz, 1H), 8.08 (d, J=10.40 Hz, 1H), 9.34 (s, 2H) и 10.86 (br s, 1H).

MS: 393.95 (M-H) $^+$. LCMS: 395.99 (M+H) $^+$, 90,39%.

Схема 35

(а) Et₃N, ацетилхлорид, DCM; (б) Br₂, AcOH, 65°C; (в) EtOH, HCl, 80°C; (г) (i) тиоцианат аммония, (ii) Br₂, AcOH; (д) этилизоцианат, 1,4-диоксан, 80°C; (е) пиридин-3-бороновая кислота, PdCl₂(dppf), K₃PO₄, 1,4-диоксан, MeOH



Получение N-(4-метоксифенил)ацетамида (II).

К ледяному раствору п-аниидина (25 г, 203,0 ммоль) в DCM (300 мл) по каплям добавляли триэтиламин (90,0 мл, 609,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. Затем добавляли ацетилхлорид (23,0 мл, 304,50 ммоль) и реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) добавляли воду (500 мл) и экстрагировали DCM (2×300 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с целью получения желаемого продукта (30,0 г, 90%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.99 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.88 (d, J=8.80 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.80 Hz, 2H) и 9.77 (brs, 1H).

Получение N-(3-бром-4-метоксифенил)ацетамида (III).

К раствору N-(4-метоксифенил)ацетамида (II) (7,50 г, 45,40 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли раствор Br₂ (4,70 мл, 90,80 ммоль) в уксусной кислоте (10,0 мл), затем получающуюся реакционную смесь в течение 4 ч нагревали до температуры 65°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) уксусную кислоту отгоняли, охлаждали остаток до температуры 0°C, затем водным NH₃ повышали основность до pH 12 и экстрагировали EtOAc (2×500,0 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали над силикагелем (60-120 М, 25-30% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (5,0 г, 45%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.0 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.06 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.40 и 8.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.40 Hz, 1H) и 9.92 (br s, 1H).

MS: 244.15 (M+H)⁺.

Получение 3-бром-4-метоксианилина (IV).

К раствору N-(3-бром-4-метоксифенил)ацетамида (III) (5,0 г, 20,50 ммоль) в EtOH (40,0 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (20,0 мл) и реакционную смесь нагревали в течение 4-5 ч до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) отгоняли EtOH и остаток охлаждали до температуры 0°C, затем повышали основность водным NH₃ до pH 12 и экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с целью получения желаемого продукта (3,56 г, 87%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.67 (s, 3H), 4.88 (br s, 2H), 6.54 (dd, J=2.40 и 8.40 Hz, 1H) и 6.80 (m, 2H).

MS: 202.17 (M+H)⁺.

Получение 5-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-2-амина (V).

К раствору 3-бром-4-метоксианилина (IV) (2,0 г, 9,90 ммоль) в AcOH (25,0 мл) добавляли тиоцианат аммония (3,80 г, 49,50 ммоль) и реакционную смесь в течение 1 ч перемешивали при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли раствор Br₂ (0,60 мл, 11,0 ммоль) в AcOH (10,0 мл). Далее реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (TLC-мониторинг) AcOH отгоняли, остаток охлаждали до температуры 0°C, затем водным NH₃ повышали основность до pH 2 и экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с целью получения желаемого продукта (2,0 г, 78%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.80 (s, 3H), 7.41 (br s, 2H), 7.49 (s, 1H) и 7.50 (s, 1H).

Получение 1-(5-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (VI).

К раствору 5-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-2-амин (V) (2,0 г, 7,72 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) добавляли этилизоцианат (3,0 мл, 38,60 ммоль) и нагревали получающуюся реакционную смесь в течение 16 ч до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) 1,4-диоксан отгоняли путем совместной дистилляции с н-гексаном (2 раза). Остаток затем перемешивали с водой в течение 2 ч при температуре 90°C, затем фильтровали с целью получения желаемого продукта, который далее промывали горячей водой и затем высушивали. Остаток окончательно промывали эфиром с целью получения желаемого продукта (2,10 г, 83%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.07 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.17 (quintet, $J=6.80$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.65 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H) и 10.67 (br s, 1H).

MS: 330.08 (M+H) $^+$.

Получение 1-этил-3-(6-метокси-5-(пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (VII): пример 71.

Раствор 1-(5-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (VI) (0,20 г, 0,60 ммоль), пиридин-3-бороновой кислоты (0,11 г, 0,90 ммоль) и K_3PO_4 (0,20 г, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане-MeOH (8,0 мл, 5:3) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (0,05 г, 0,06 ммоль) затем добавляли к реакционной смеси и дегазировали азотом еще в течение 15 мин. Затем получающуюся реакционную смесь нагревали в течение 2-3 ч до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 M, 3-4% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта, который окончательно промывали смесью 50% DCM-эфир с выходом продукта в количестве 0,09 г (45%).

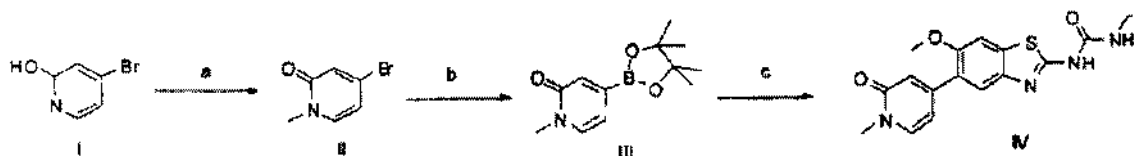
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.18 (quintet, $J=6.80$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.67 (br s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.53 (d, $J=3.60$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H) и 10.62 (br s, 1H).

MS: 329.23 (M+H) $^+$.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 246 нм): 99.29% ($R_t=4.95$ мин).

Схема 36

(a) MeI, NaH, THF; (б) бис-пинаколатодиборон, KOAc, трициклогексилфосфин, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-диоксан; (в) 1-(5-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевина, K_3PO_4 , дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II), DMF- H_2O



Получение 4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (II).

К ледяному раствору 2-гидрокси-4-бромпиридина (1,0 г, 5,75 ммоль) в THF (20,0 мл) по частям добавляли NaH (60% суспензия в минеральном масле, 0,23 г, 5,75 ммоль). Реакционную смесь при комнатной температуре перемешивали в течение 15 мин и затем добавляли метилиодид (1,10 мл, 17,24 ммоль). Получающуюся реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с целью получения желаемого продукта (0,99 г, 92%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.38 (s, 3H), 6.44 (dd, $J=2.0$ и 7.20 Hz, 1H), 6.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) и 7.69 (d, $J=7.20$ Hz, 1H).

Получение 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (III).

Раствор 4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (II) (0,50 г, 2,66 ммоль), бис-пинаколатодиборона (0,74 г, 2,93 ммоль) и KOAc (0,39 г, 3,99 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Трициклогексилфосфин (0,090 г, 0,32 ммоль) и трис(дибензиленацетон)-дипалладий(0) (0,14 г, 0,13 ммоль) затем добавляли к реакционной смеси, которую еще раз дегазировали азотом в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь в течение 3 ч нагревали до температуры 80-85°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали с целью получения сырого остатка, который без дальнейшей очистки направляли на следующую стадию.

MS: 236.23 (M+H) $^+$.

Получение 1-этил-3-(6-метокси-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (IV): пример 72.

Раствор 1-(5-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины (0,10 г, 0,30 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (III) (0,08 г, 0,33 ммоль) и K_3PO_4 (0,10 г, 0,45 ммоль) в DMF-H₂O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (0,02 г, 0,03 ммоль) затем добавляли к реакционной смеси и дегазировали еще раз азотом в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревали до температуры 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 3-4% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта, который окончательно промывался смесью 50% DCM-эфир с выходом продукта в количестве 0,018 г (16%).

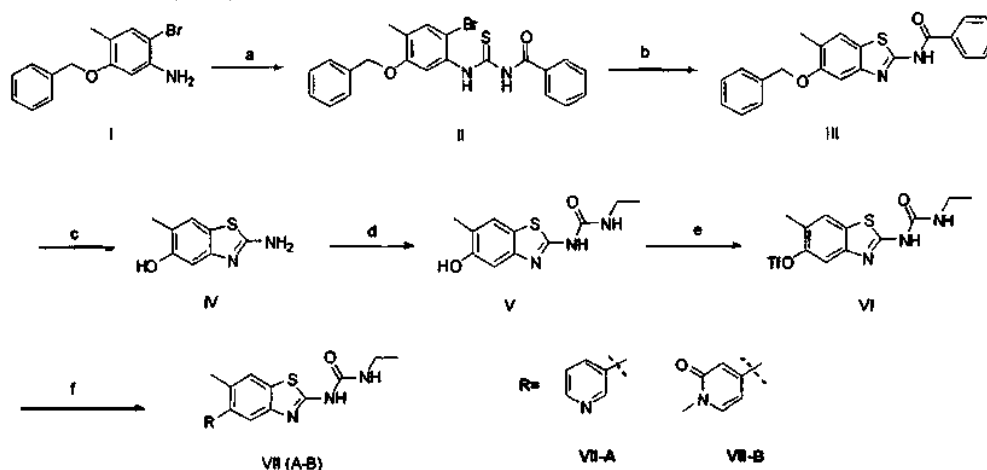
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.21 (квинтет, J=6.80 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.39 (dd, J=1.60 и 6.80 Hz, 1H), 6.48 (d, J=1.20 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.67 (m, 2H) и 10.64 (br s, 1H).

MS: 359.20 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 237 нм): 94.71% (Rt=4.52 мин).

Схема 37

(а) бензоилизотиоцианат, ацетон; (б) $Pd_2(dba)_3$, dppf, КО трет-Бу, 1,4-диоксан, 80°C, 20 ч; (в) 70% концентрированная серная кислота, 140°C, 1 ч; (г) этилизотиоцианат, 1,4-диоксан, 70°C, 8-10 ч; (д) N-фенилтрифлиимид, DIPEA, DMF; (е) пиридин-3-бороновая кислота (для VII-A), K_3PO_4 , $PdCl_2(dppf)$, 1,4-диоксан:метанол, 80°C, 2 ч или бис-(неопентилгликолятодибор), KOAc, DMSO, 4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-оне, CS_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, 80°C, 16 ч



Получение 1-бензоил-3-(5-бензилокси-2-бром-4-метилфенил)тиомочевины (II).

К раствору 5-бензилокси-2-бром-4-метилфениламина (0,50 г, 1,71 ммоль) в ацетоне (20 мл) по каплям добавляли бензоилизотиоцианат (0,28 мл, 2,08 ммоль) при комнатной температуре. Получающуюся реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. После завершения реакции (TLC-мониторинг) отгоняли ацетон, твердый остаток перемешивали в гексане в течение 5-10 мин и фильтровали с целью получения желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,70 г, 88%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (t, J=7.20 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.60 Hz, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.0 (d, J=7.20 Hz, 2H), 11.81 (brs, 1H) и 12.59 (brs, 1H).

Получение N-(5-бензилокси-6-метилбензотиазол-2-ил)бензоамида (III).

К раствору 1-бензоил-3-(5-бензилокси-2-бром-4-метилфенил)тиомочевины (II) (1,0 г, 2,20 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) последовательно добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,12 г, 0,12 ммоль), dppf (0,07 г, 0,12 ммоль) и КО трет-Бу (0,75 г, 3,30 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Получающуюся реакционную смесь нагревали в течение 6 ч при температуре 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целлита. Фильтрат концентрировали и очищали над силикагелем (100-200 М, 20% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (0,50 г, 61%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.31 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.60 Hz, 2H) и 12.77 (br s, 1H).

MS: 375.19 (M+H)⁺.

Получение 2-амино-6-метил бензотиазол-5-ола (IV).

К ледяному раствору N-(5-бензилокси-6-метилбензотиазол-2-ил)бензамида (0,60 г, 1.60 ммоль) добавляли 70% водную H_2SO_4 (5-6 мл). Получающуюся смесь нагревали до температуры 140°C в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC-мониторинг) повышали основность смеси водным раствором Na_2CO_3 (pH 10) и экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Органические фракции были объединены и промывались раствором рассола, высушивались над Na_2SO_4 , фильтровались и концентрировались с целью получения желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,20 г, 70%).

MS: 181.16 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(5-гидрокси-6-метилбензотиазол-2-ил)мочевины (V).

К раствору 2-амино-6-метилбензотиазол-5-ола (0,20 г, 1,11 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли этилизоцианат (0,13 мл, 1,68 ммоль) при комнатной температуре. Получающуюся смесь нагревали в течение 16 ч до температуры 60-65°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) 1,4-диоксан отгоняли и выпаривали совместно с гексаном (дважды). Твердый остаток обрабатывали водой до 60-70°C в течение 2-4 ч. Получающееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с целью получения соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,17 г, 61%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.07 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H) и 10.43 (br s, 1H).

MS: 252.18 (M+H)⁺.

Получение 2-(3-этилуреидо)-6-метилбензо[d]тиазол-5-ил-трифторометан сульфоната (VI).

К раствору 1-этил-3-(5-гидрокси-6-метилбензотиазол-2-ил)мочевины (0,185 г, 0,74 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0,22 мл, 1,21 ммоль) и получающийся раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин с последующим добавлением по частям N-фенилтрифлимида (0,36 г, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь резко охлаждали холодной водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 1,5% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта в виде твердого соединения белого цвета (0,10 г, 38%).

MS: 384.11 (M+H)⁺.

Получение 1-этил-3-(6-метил-5-(пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины (VII-A): пример 73.

К раствору 2-(3-этилуреидо)-6-метилбензо[d]тиазол-5-ил-трифторометансульфоната (VI) (0,08 г, 0,21 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:MeOH (8,0 мл, 5:3) добавляли пиридин-3-бороновую кислоту (0,03 г, 0,25 ммоль) и фосфат калия (0,05 г, 0,25 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Получающуюся смесь дегазировали в течение 15 мин, затем добавляли $PdCl_2(dppf)$ (0,025 г, 0,003 ммоль) и еще раз дегазировали в течение 15 мин. Реакционную смесь затем нагревали в течение 2 ч до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали через слой целита. Фильтрат отгоняли, сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2,5% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта в виде твердого вещества неправильного белого цвета (0,015 г, 23%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.59 (s, 1H) и 10.70 (br s, 1H).

MS: 313.15 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 220 нм): 90,14% (Rt=5.22 мин).

Получение 1-этил-3-(6-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил) мочевины (VII-B): пример 74.

К раствору 2-(3-этилуреидо)-6-метилбензо[d]тиазол-5-ил-трифторметан сульфоната (VI) (0,122 г, 0,32 ммоль) в DMSO (8 мл) добавляли KOAc (0,09 г, 0,95 ммоль) и бис(неопентилгликолят)диборон (0,15 г, 0,64 ммоль) при комнатной температуре. Получающуюся смесь дегазировали азотом в течение 15-20 мин. Затем добавляли $PdCl_2 dppf$ (0,03 г, 0,03 ммоль). Реакционную смесь еще раз дегазировали и затем нагревали в течение 3 ч до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 4-бром -1-метилпиридин-2(1H)-оне (0,12 г, 0,64 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,16 г, 3,7 М в H_2O). Получающуюся смесь дегазировали в течение 10-15 мин, добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,04 г, 0,03 ммоль), еще раз дегазировали в течение 15-20 мин и окончательно нагревали в течение 16 ч до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) к реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 2-2,5% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,025 г, 24%).

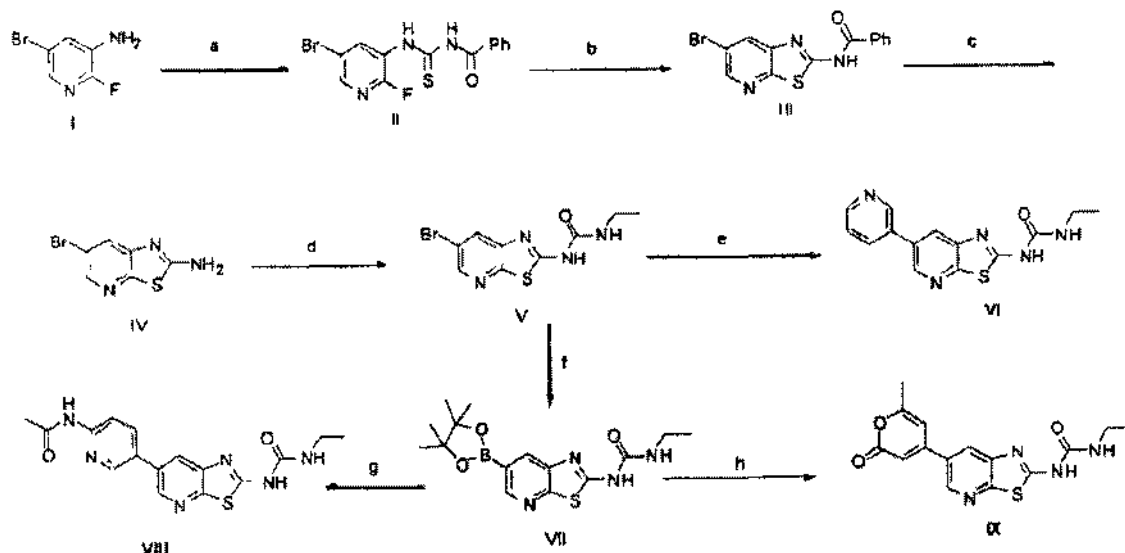
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.08 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 6.27 (dd, J=1.60 и 6.80 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.74 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H) и 10.71 (br s, 1H).

MS: 343.18 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 2.1×100 мм, 237 нм): 98,53% (Rt=4.65 мин).

Схема 38

(а) бензоилизотиоцианат, ацетон, комнатная температура, 30 мин; (б) NaOH-THF; (в) 70% H₂SO₄, 100°C, 45 мин; (г) этилизотиоцианат, 1,4-диоксан; (д) пиридин-3-бороновая кислота, K₃PO₄, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF-H₂O; (е) бис-пинаколатодиборон, KOAc, трициклогексилфосфин, Pd₂(dba)₃, 1,4-диоксан; (ж) N-(5-бромпиридин-2-ил)ацетамид, K₃PO₄, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF-H₂O; (з) 4-бром-6-метил-2Н-пиран-2-оне, K₃PO₄, PdCl₂(dppf), DMF-H₂O, 80°C, 16 ч



Получение N-(5-бром-2-фторопиридин-3-илкарбамотиоил)бензамида (II).

К раствору 3-амино-5-бром-2-фторпиридина (1,0 г, 5,23 ммоль) в ацетоне (15,0 мл) добавляли бензоилизотиоцианат (0,85 мл, 6,25 ммоль) и получающуюся реакционную смесь при комнатной температуре перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции (TLC-мониторинг) при пониженном давлении удаляли ацетон, остаток промывали гексаном и фильтровали с целью получения желаемого продукта (1,68 г, 91%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.55 (t, J=7.60 Hz, 2H), 7.68 (t, J=7.60 Hz, 1H), 8.0 (d, J=7.60 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.84 (dd, J=2.0 и 8.40 Hz, 1H), 12.03 (br s, 1H) и 12.60 (brs, 1H).

Получение N-(6-бромтиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)бензамида (III).

К ледяному раствору N-(5-бром-2-фторпиридин-3-илкарбамотиоил)бензамида (II) (1,80 г, 5,08 ммоль) в THF (20,0 мл) добавляли раствор NaOH (1,0 г, 22,0 ммоль), растворенной в H₂O (10 мл). Затем реакционную смесь нагревали в течение 16 ч до температуры 60°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь концентрировали, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с целью получения желаемого продукта (1,60 г, 95%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42 (m, 3H), 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.14 (m, 2H) и 8.18 (d, J=2.0 Hz, 1H).

Получение 6-бромтиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин (IV).

Раствор N-(6-бромтиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)бензамида (III) (2,0 г, 5,98 ммоль) в 70% H₂SO₄ (10 мл) нагревали в течение 1 ч до температуры 140°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь выливали на колотый лед, поднимали основность 30% водным раствором NaOH до pH 8 и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с целью получения желаемого продукта (1,34 г, 98%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.05 (br s, 2H) и 8.18 (d, J=2.0 Hz, 1H).

Получение 1-(6-бромтиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-3-этилмочевины (V).

К раствору 6-бромтиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин (IV) (1,30 г, 5,55 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) добавляли этилизотиоцианат (2,19 мл, 27,07 ммоль) и получающуюся реакционную смесь в течение 8 ч нагревали до 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) 1,4-диоксан отгоняли с последующей совместной дистилляцией с н-гексаном (2 раза). Затем остаток перемешивали с водой в течение 2 часов при температуре 90°C, фильтровали с целью получения желаемого продукта, который затем промывали горячей водой и высушивали. Остаток окончательно промывали эфиром с целью получения желаемого продукта (1,40 г, 83%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.20 (квинтет, J=7.20 Hz, 2H), 6.76 (br s, 1H), 8.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.0 Hz, 1H) и 11.05 (br s, 1H).

Получение 1-этил-3-(6-пиридин-3-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины (VI): пример 75.

Раствор 1-(6-бромтиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-3-этилмочевины (0,05 г, 0,17 ммоль), пиридин-3-бороновой кислоты (0,025 г, 0,20 ммоль) и K_3PO_4 (0,053 г, 0,25 ммоль) в DMF- H_2O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлоробис(трифенилфосфин)палладий (II) (0,012 г, 0,016 ммоль) и дегазировали азотом еще в течение 15 мин. Затем получающуюся реакционную смесь в течение 4 ч нагревали до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикателем (100-200 М, 2,40% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,003 г, 7%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.10 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.22 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.60 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.20 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J=1.60 Hz, 1H) и 10.97 (br s, 1H).

MS: 300.11 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 245 нм): 97,04% (Rt=4.40 мин).

Получение 1-этил-3-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины (VII).

Раствор 1-(6-бромтиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-3-этилмочевины (V) (0,20 г, 0,66 ммоль), биспинаколатодиборона (0,38 г, 1,32 ммоль) и KOAc (0,164 г, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трициклогексилфосфин (0,03 г, 0,10 ммоль) и три(дибензилединацетон)дипалладий(0) (0,06 г, 0,66 ммоль), которую еще раз дегазировали азотом в течение 15 мин. Реакционную смесь в течение 2 ч нагревали до температуры 80-85°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь фильтровали через слой целлита и фильтрат концентрировали с целью получения сырого остатка, который без дальнейшей очистки направляли на следующую стадию.

MS: 349.23 (M+H)⁺.

Получение N-(5-(2-(3-этилуридо)тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)ацетамида (VIII): пример 76.

Раствор N-(5-бромпиридин-2-ил)ацетамида (0,06 г, 0,28 ммоль), 1-этил-3-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины (0,15 г, 0,42 ммоль) и K_3PO_4 (0,18 г, 0,84 ммоль) в DMF- H_2O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли дихлоробис(трифенилфосфин)палладий (II) (0,03 г, 0,04 ммоль), еще раз дополнительно дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем получающуюся реакционную смесь в течение 16 ч нагревали до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 2,8 0% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,007 г, 5%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 8.17-8.28 (m, 3H), 8.71 (d, J=1.60 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.72 (s, 1H) и 10.96 (br s, 1H).

MS: 357.15 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 238 нм): 89.81% (Rt=4.37 мин).

Получение 1-этил-3-(6-(6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины (IX): пример 77.

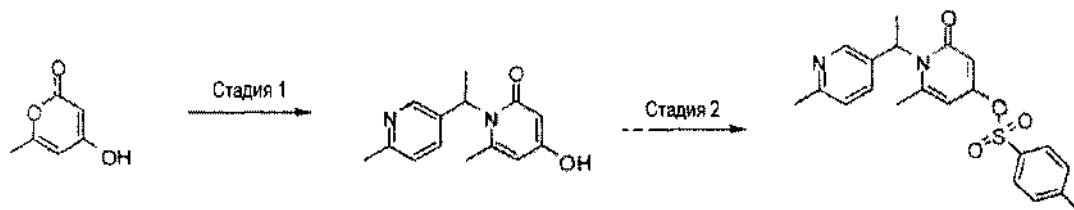
Раствор 4-бром-6-метил-2Н-пиран-2-она (0,055 г, 0,30 ммоль), 1-этил-3-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины (0,15 г, 0,42 ммоль) и K_3PO_4 (0,185 г, 0,87 ммоль) в DMF- H_2O (5,0 мл, 3:2) дегазировали путем промывания азотом в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (0,21 г, 0,028 ммоль) и дегазировали азотом еще в течение 15 мин. Получающуюся реакционную смесь затем нагревали в течение 16 ч до температуры 80°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции затем промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт затем очищали над силикагелем (100-200 М, 4,20% MeOH-DCM) с целью получения желаемого продукта (0,032 г, 33%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (t, J=6.80 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.21 (квинтет, J=7.20 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.79 (s, 1H) и 11.07 (br s, 1H).

MS: 331.10 (M+H)⁺.

Колич. чистота HPLC (Acquity BEH C-18, 100×2.1 мм, 261 нм): 96,37% (Rt=4.72 мин).

Схема 39



Получение 4-гидрокси-6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-1H-пиридин-2-она (стадия 1).

Перемешанный раствор 4-гидрокси-6-метил-2-пирона (1,394 г, 11,1 ммоль) и 1-(6-метилпиридин-3-ил)этиламина (1,806 г, 13,3 ммоль) в воде (18 мл) кипятили в сосуде с обратным холодильником в течение 65 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и верхний слой сливали, оставляя полутвердый остаток темного цвета. Его растирали в порошок с этилацетатом с целью получения 4-гидрокси-6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-1H-пиридин-2-она в виде твердого вещества серого цвета (475 мг), которое без дальнейшей очистки направлялся на следующую стадию.

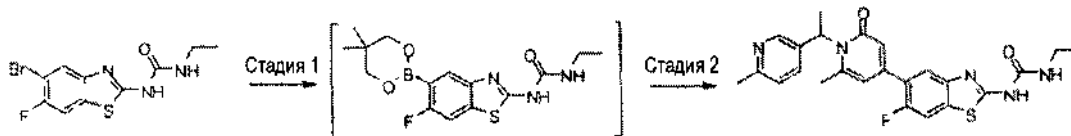
LC-MS m/z 245 $[M+H]^+$; R_t =1.21 мин.

Получение 6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (стадия 2).

Перемешанную смесь продукта со стадии 1 (475 мг, 1,947 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (371 г, 1,947 ммоль) в безводном дихлорметане (16 мл) обрабатывали безводным триэтиламино (0,81 мл, 5,839 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали водой (100 мл), затем рассолом (100 мл) и высушивали ($MgSO_4$). Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем применения флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом с целью получения 6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (609 мг) в виде бесцветной смолы, которую выдерживали до отверждения.

LC-MS m/z 399 $[M+H]^+$; R_t =2.10 мин.

Схема 40



Получение 1-[5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-6-фторбензотиазол-2-ил]-3-этилмочевины (стадия 1).

Перемешанную смесь 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (100 мг, 0,314 ммоль), бис-(неопентил)гликолятдиборона (70 мг, 0,314 ммоль), ацетата калия (91 мг, 0,952 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладий (II) хлорида, комплекс (26 мг, 0,0314 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (4,1 мл) продували азотом в течение 15 мин. Реакционный сосуд закрывали и нагревали в течение 3 ч при температуре 80°C.

Получение 1-этил-3-(6-фтор-5-{6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}бензотиазол-2-ил) мочевины (стадия 2): пример 78.

Реакционную смесь со стадии 1 охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли 6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-иловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты (125 мг, 0,314 ммоль) и затем водный раствор карбоната цезия (3,7 М, 0,12 мл, 0,470 ммоль) и хлорид 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II), комплекс (26 мг, 0,0314 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин, закрывали и нагревали в течение 5 ч при температуре 80°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом и высушивали ($MgSO_4$). Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем применения флэш-хроматографии, элюируя сначала этилацетатом и затем смесью от 0 до 5% 7 М раствора метанольного аммиака в дихлорметане с целью получения 1-этил-3-(6-фтор-5-{6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}бензотиазол-2-ил) мочевины (пример 78) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (30 мг).

LC-MS m/z 466 $[M+H]^+$; R_t =2,65 мин.

Схема 41

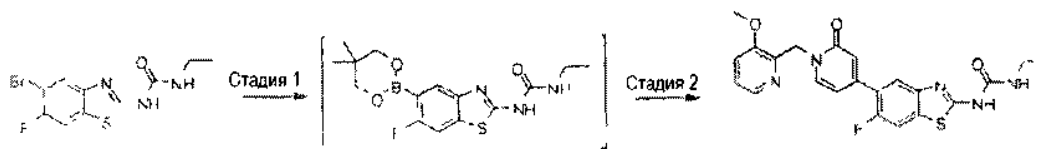


Получение 4-бром-1-(3-метоксипиридин-2-илметил)-1Н-пиридин-2-она.

(3-Метоксипиридин-2-ил)метанол (227 мг, 1,63 ммоль), 2-гидрокси-4-бромпиридин (282 мг, 1,63 ммоль) и трифенилфосфин (416 мг, 1,63 ммоль) перемешивали в сухом дихлорметане (10 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота. При температуре 0°C добавляли диэтилазодикарбоксилат (242 мг, 1,63 ммоль), затем реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры в течение ночи при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл), а органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем применения флэш-хроматографии, элюируя сначала от 0 до 100% смесью этилацетата в бензине и затем 10% 7 N метанольным аммонием в дихлорметане с целью получения 4-бром-1-(3-метоксипиридин-2-илметил)-1Н-пиридин-2-она с чистотой в 57%, загрязненного 2-гидрокси-4-бромпиридином (23%) и окисью трифенилфосфина (20%) по данным LC-MS (340 мг). Этот продукт использовался непосредственно на следующей стадии.

LC-MS m/z 297 [M+H]⁺; Rt=2.05 мин.

Схема 42



Получение 1-[5-(5,5-диметил-[1,3,2]-диоксаборинан-2-ил)-6-фторбензотиазол-2-ил]-3-этилмочевины (стадия 1).

Перемешанный раствор 1-(5-бром-6-фторбензотиазол-2-ил)-3-этилмочевины (100 мг, 0,314 ммоль), бис-(неопентил)гликолятодифтора (70 мг, 0,314 ммоль), ацетата калия (91 мг, 0,952 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладий (II) хлорида, комплекс (26 мг, 0,0314 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (4,1 мл) продували азотом в течение 15 мин. Реакционный сосуд закрывали и нагревали в течение 3 ч при температуре 80°C.

Получение 1-этил-3-{6-фтор-5-[1-(3-метоксипиридин-2-илметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]бензотиазол-2-ил}мочевины (стадия 2): пример 79.

Реакционную смесь со стадии 1 охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли смесь, содержащую 4-бром-1-(3-метоксипиридин-2-илметил)-1Н-пиридин-2-она (114 мг), и затем водный раствор карбоната цезия (3,7 М, 0,25 мл, 0,930 ммоль) и комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладий (II) хлорида (26 мг, 0,0314 ммоль). Реакционную смесь в течение 5 мин продували азотом, закрывали и нагревали при температуре 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (12 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×12 мл). Объединенные органические фракции промывали рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт растирали в порошок в смеси дихлорметан-метанол (9:1) и получающееся твердое вещество собирали путем фильтрации для того, чтобы получить 1-этил-3-{6-фтор-5-[1-(3-метоксипиридин-2-илметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]бензотиазол-2-ил}мочевину (пример 79) (10 мг) в виде твердого вещества белого цвета. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали путем применения флэш-хроматографии, элюируя 0-5% 7 N метанольного аммония в дихлорметане, с целью получения дополнительно 8 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета.

LC-MS m/z 454 [M+H]⁺; Rt=2.64 мин.

Биологические данные

Определение минимальной ингибирующей концентрации (MIC).

Соединения согласно данному изобретению были испытаны на антимикробную активность путем определения восприимчивости в жидкой среде и на твердой среде. MIC соединений в отношении каждого штамма определяли методом микроразведения в бульоне и ли методом разведения в агаре в соответствии с инструкциями. Clinical Laboratories and Standards Institute, formerly the National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical Laboratories and Standards Institute. Methods of Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard - Seventh Edition. Document M7-A7. CLSI, Wayne, Pa, 2006; Clinical Laboratories and Standards Institute. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard-Sixth Edition. Document M1 1-A6. CLSI, Wayne, Pa, 2004).

Было установлено, что соединения по изобретению обладают антимикробной активностью, уста-

новленной методом определения МИС, указанным выше.

Определение АТРаза под действием гиразы.

Гираза приводит к превращению АТФ в АДФ и неорганический фосфат. Выделившийся фосфат можно определить при добавлении раствора малахитового зеленого путем измерения увеличения поглощения при длине волны 600 нм.

Определение АТРаза осуществляют в среде буфера, содержащей 4,8 мкг/мл фермента гиразы (комплекса A_2B_2 , *Escherichia coli*), 0,08 мкг/мл одноцепочечной ДНК, 35 мМ Tris с pH 7,5, 24 мМ KCl, 2 мМ $MgCl_2$, 6,5% глицерина, 2 мМ DTT, 1,8 мМ спермидина, 0,5 мг/мл BSA, а также 5% раствор в DMSO, содержащий ингибитор. Реакция начинается при добавлении АТФ до достижения конечной концентрации, равной 1 мМ, и последующем инкубировании при температуре 30°C в течение 50 мин. Реакция останавливается путем добавления 200 мкл раствора малахитового зеленого (0,034% малахитового зеленого, 10 мМ молибдата аммония, 1 М HCl, 3,4% этанола, 0,01% Tween 20). Цвет проявляется в течение 5 мин, после чего измеряют поглощение при длине волны, равной 600 нм, спектрофотометрическим методом. Величины IC_{50} определяют по показателям поглощения в отсутствие контрольных опытов без соединения и без фермента.

Было установлено, что все соединения, описанные выше в примерах, ингибируют АТРаза, подвергнутую действию гиразы, как описано выше, при этом 50% ингибирующая концентрация меньше 0,75 мкМ.

Все соединения по примерам ингибируют рост бактерий. Табл. 1 показывает величины МИС для соединений по примерам в отношении *Enterococcus faecalis* ATCC 29219, определенные методом определения МИС, описанным выше.

Соединения с активностью "С" имеют МИС, равные 2-16 мкг/мл. Соединения с активностью "В" обладают МИС в пределах 0,25-1 мкг/мл. Соединения с активностью "А" имеют МИС менее 0,25 мкг/мл.

Таблица 1

Величины МИС для *Enterococcus faecalis*

Пример №	Актив-ность	Пример №	Актив-ность	Пример №	Актив-ность	Пример №	Актив-ность
1	В	21	С	41	С	61	В
2	С	22	С	42	С	62	В
3	В	23	С	43	В	63	С
4	В	24	С	44	А	64	В
5	С	25	В	45	В	65	В
6	С	26	С	46	В	66	С
7	С	27	С	47	С	67	С
8	С	28	С	48	В	68	С
9	С	29	С	49	В	69	С
10	С	30	В	50	С	70	С
11	С	31	В	51	С	71	В
12	С	32	С	52	В	72	В
13	С	33	В	53	С	73	С
14	С	34	В	54	С	74	В
15	С	35	В	55	В	75	С
16	С	36	С	56	С	76	С
17	С	37	С	57	С	77	С
18	С	38	В	58	В	78	В
19	В	39	С	59	В	79	А
20	В	40	В	60	В		

Некоторые из соединений по примерам были также испытаны на активность в отношении других видов бактерий. Например, в табл. 2 показаны МИС соединения по примеру 3 в отношении различных видов бактерий. Активность "С" свидетельствует о величинах МИС в пределах 2-16 мкг/мл. Активность "В" характерна для МИС в пределах 0,25-1 мкг/мл. Активность "А" показывает величины МИС < 0,25 мкг/мл.

Таблица 2

MICs для различных видов бактерий

Вид	Изолят ID	Активность
Enterococcus faecalis (VRE)	ATCC 51299	C
Enterococcus faecalis (VRE)	ATCC 700221	C
Haemophilus influenzae	ATCC 49247	C
Moraxella catarrhalis	ATCC 25240	B
Staphylococcus aureus	ATCC 29213	B
Staphylococcus epidermidis	ATCC 12228	B
Staphylococcus haemolyticus	ATCC 29970	B
Streptococcus agalactiae	ATCC 13813	B
Streptococcus mutans	ATCC 35668	B
Streptococcus pneumoniae	ATCC 49619	A
Streptococcus pyogenes	ATCC 51339	B

Некоторые соединения по примерам были также испытаны на активность против клинических изолятов различных видов бактерий. Например, в табл. 3 приведены величины MIC₉₀s для соединения по примеру 49 в отношении различных видов бактерий.

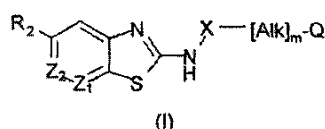
Таблица 3

MICs для различных клинических изолятов

Вид	Число изолятов	MIC (мкг/мл)	MIC ₉₀ (мкг/мл)
Staphylococcus aureus	10	0.03-0.12	0.06
Staphylococcus epidermidis	10	0.008-0.06	0.03
Streptococcus pyogenes	10	0.12-0.5	0.25
Streptococcus pneumoniae	10	0.008-0.03	0.015
Propionibacterium acnes	5	1	1
Enterococcus faecium	10	0.25-0.5	0.5
Enterococcus faecalis	10	0.06-0.5	0.25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), или его соль, или N-оксид



где m равен 1;

Q обозначает водород;

Alk обозначает двухвалентный (C₁-C₆)алкилен, алкенилен или алкинилен, который может содержать эфирную группу (-O-), тиоэфирную группу (-S-) или аминогруппу (-NR-), где R обозначает водород, -CN или (C₁-C₃)алкил;

X обозначает -C(=O)NR₆- или -C(=O)O-, где R₆ обозначает водород, возможно замещенный (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил или (C₂-C₆)алкинил;

Z₁ обозначает -N= или -CH=;

Z₂ обозначает -N- или -C(R₁)=;

R₁ обозначает водород, метил, этил, пропил, изопропил, метокси, меркапто, меркаптометил, галоген, полностью или частично фторированный (C₁-C₂)алкил, (C₁-C₂)алкокси или (C₁-C₂)алкилтио, нитро или нитрильная группа (-CN);

R₂ обозначает группу Q¹-[Alk¹]_q-Q², где

q равен 0 или 1,

Alk¹ обозначает двухвалентный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкилен или (C₂-C₆)алкенилен или (C₂-C₆)алкинилен, который может содержать или заканчиваться эфирной группой (-O-), тиоэфирной группой (-S-) или аминогруппой (-NR-);

Q² обозначает возможно замещенный двухвалентный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий в кольце 5 или 6 атомов, или возможно замещенный двухвалент-

ный бициклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий в кольце 9 или 10 атомов;

Q^1 обозначает водород, возможный заместитель или возможно замещенный карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий в кольце 3-7 атомов,

причем возможно замещенный обозначает замещенный от одного до четырех совместимыми заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси, гидрокси, гидрокси (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкила, меркапто, меркапто (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкилтио, галогена, включая фтор, бром и хлор, полностью или частично фторированного (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_3) алкокси или (C_1-C_3) алкилтио, включая трифторметил, трифторметокси и трифторметилтио, нитро, нитрила $(-CN)$, оксо $(=O)$, фенила, фенил (C_1-C_3) алкила, фенокси, моноциклического гетероарила, гетероарил (C_1-C_3) алкила или гетероарилокси с 5 или 6 атомами в кольце, циклоалкила, содержащего в кольце 3-6 атомов углерода, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-OCOR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONR^AR^B$, $-CONHNH_2$, $-SO_2NR^AR^B$, $-NR^AR^B$, $-NHNH_2$, $-OCONR^AR^B$, $-NR^BCOR^A$, $-NR^BCOOR^A$, $-NR^BSO_2OR^A$ или $-NR^ACONR^AR^B$, где R^A и R^B обозначают независимо водород или (C_1-C_6) алкил, гидрокси (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкильную группу, или в случае, когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B , взятые вместе с этим атомом азота, могут образовывать циклическое аминное кольцо, включая морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4- (C_1-C_6) алкилпиперазинил, включая 4-метилпиперазинил, и когда заместитель представляет собой фенил, фенил (C_1-C_3) алкил, фенокси или моноциклический гетероарил, гетероарил (C_1-C_3) алкил или гетероарилокси с 5 или 6 атомами в кольце, фенильное или гетероарильное кольцо само может быть замещено любым из указанных выше заместителей, кроме фенила, фенил (C_1-C_3) алкила, фенокси, гетероарила, гетероарил (C_1-C_3) алкила или гетероарилокси,

при этом гетероциклический радикал содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из S, N и O; и гетероарил относится к моно-, би- или трициклическому ароматическому радикалу с 5 или 6 атомами в кольце, содержащему от одного до четырех гетероатомов, выбранных из S, N и O, и включает радикалы, содержащие два таких моноциклических кольца или одно такое моноциклическое кольцо и одно моноциклическое арильное кольцо, которые непосредственно соединены ковалентной связью.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что m равен 1, Q обозначает водород, Alk обозначает $-CH_2CH_2-$ и X обозначает $-C(O)NH-$.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2, отличающееся тем, что в заместителе R_2 Q^2 обозначает возможно замещенный пиридин, пиримидин, пиазин, пиран-2-он, пиримидин-4-он или пиридин-2-он.

4. Соединение по любому из пп.1 или 2, отличающееся тем, что в заместителе R_2 Q^2 обозначает возможно замещенное пиридин-3-ильное кольцо, возможно замещенное пиримидин-5-ильное кольцо, возможно замещенное пиазин-2-ильное кольцо, возможно замещенное пиран-2-он-4-ильное кольцо или возможно замещенное пиридин-2-он-4-ильное кольцо.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что в заместителе R_2 содержится Alk¹ и он обозначает двухвалентный C_1-C_3 -алкиленовый радикал.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что в заместителе R_2 Q^1 обозначает группу формулы $-NR^AR^B$, где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C_1-C_6) алкильную группу, гидрокси (C_1-C_6) алкильную группу или (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкильную группу.

7. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что в заместителе R_2 Q^1 обозначает группу формулы $-NR^AR^B$, где R^A и R^B , взятые вместе с атомом азота, образуют циклическое аминное кольцо.

8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что циклическое аминное кольцо представляет собой морфолинильное, пиперидинильное или пиперазинильное кольцо.

9. Соединение по любому из пп.1 или 2, отличающееся тем, что в заместителе R_2 Q^2 обозначает возможно замещенный пиридилильный, пиримидинильный или пиазинильный радикал, q равен 0 и Q^1 обозначает возможно замещенный гетероциклический радикал, содержащий 3-7 атомов в кольце.

10. Соединение по п.9, отличающееся тем, что Q^1 обозначает возможно замещенный оксадиазольный или тетразолильный радикал.

11. Соединение по п.9, отличающееся тем, что Q^1 обозначает возможно замещенный пиперидинильный или пирролидинильный радикал.

12. Соединение по п.11, отличающееся тем, что Q^1 замещен группой $-COOH$.

13. Соединение по любому из пп.1 или 2, отличающееся тем, что в заместителе R_2 Q^2 обозначает возможно замещенный пиримидин-4-оновый или пиридин-2-оновый радикал, q равен 1 и Q^1 обозначает возможно замещенный гетероциклический радикал, содержащий в кольце 3-7 атомов.

14. Соединение по п.13, отличающееся тем, что Alk¹ обозначает $-CH_2-$ и Q^1 обозначает возможно замещенный пиридиновый радикал.

15. Соединение по п.1, выбранное из:

1-этил-3-(5-пиридин-3-илбензотиазол-2-ил)мочевины;

2-{5-[2-(3-этилуреидо)бензотиазол-5-ил]пиридин-2-ил}-N-метилацетамида;

1-этил-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензотиазол-2-ил]мочевины;

1-этил-3-(6-фтор-5-пиридин-3-илбензотиазол-2-ил)мочевины;

1-(5-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;

1-этил-3-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(тетразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-(5-(3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
 1-этил-3-(5-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(5-(2-оксопиридин-1(2Н)-ил)пиразин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(2-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-2-(5-(2-(3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)ацетата;
 1-(5-(1-(2-этоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 метил 5-(2-(3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил)пиколината;
 1-этил-3-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-(5-(1Н-пиразол-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
 1-этил-3-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(изохинолин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-(5-(1Н-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
 1-этил-3-(5-(2-метокситиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(2-гидрокситиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-(5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
 N-(5-(2-(3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)ацетамида;
 1-этил-3-(5-(6-морфолинопиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-(5-(2-(1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
 1-этил-3-(5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(1-(2-метоксиэтил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(1-(2-гидроксиэтил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(6-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(5-(6-метил-2-оксо-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 этил 7-(2-(3-этилуреидо)бензо[d]тиазол-5-ил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата;
 N-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)ацетамида;
 этил 2-(4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины гидрохлорида;
 метил 1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
 1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 метил 1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата;
 1-(5-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты;
 метил 2-(4-(2-(3-этилуреидо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноата;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;

- 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-метил-1-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 трет-бутил 2-((4-(2-(3-этилуридо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-6-метил-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата;
 1-(5-(1-(3-(диметиламино)пропил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-[6-фтор-5-(4-метоксипиридин-2-ил)бензотиазол-2-ил]мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(5-метоксипиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(5-гидроксипиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 5-(2-(3-этилуридо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-N'-гидроксипиколинимидамида;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-(5-(1-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)-3-этилмочевины;
 трет-бутил 3-((4-(2-(3-этилуридо)-6-фторбензо[d]тиазол-5-ил)-2,2'-диоксо-2Н-1,4'-бипиридин-1'(2'Н)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(6-(морфолинометил)пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-оксо-1-(пирролидин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 2-{5-[2-(3-этилуридо)-6-фторбензотиазол-5-ил]пиридин-2-ил}-N-метилацетамида;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-метокси-5-(пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-метокси-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-метил-5-(пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-(пиридин-3-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины;
 N-(5-(2-(3-этилуридо)тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)ацетамида;
 1-этил-3-(6-(6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-(6-фтор-5-{6-метил-1-[1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}бензотиазол-2-ил)мочевины;
 1-этил-3-{6-фтор-5-[1-(3-метоксипиридин-2-илметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]бензотиазол-2-ил}мочевины.
16. Антибактериальная композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15 и фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.
17. Применение соединения по любому из пп.1-15 для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения бактериальной инфекции.
18. Способ уничтожения или предотвращения бактериального загрязнения субстрата, включающий нанесение на место такого загрязнения или возможного загрязнения некоторого количества соединения (I), определенного в любом из пп.1-15, достаточного для ингибирования роста бактерий.

