

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014315

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2010.10.29**

(21) Номер заявки: **200800947**

(22) Дата подачи: **2006.09.25**

(51) Int. Cl. *C07D 235/30* (2006.01)
C07D 235/32 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И БЕНЗОТИАЗОЛОВ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И НОВОЕ ПРИМЕНЕНИЕ, В ЧАСТНОСТИ, В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Cmet

(31) **0509850**

(32) **2005.09.27**

(33) **FR**

(43) **2009.02.27**

(86) **PCT/FR2006/002183**

(87) **WO 2007/036630 2007.04.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АВЕНТИС ФАРМА С.А. (FR)

(56) **WO-A2-2005097787**

WO-A2-03028721

WO-A-02076454

WO-A2-0041669

DE-A1-2541752

EP-A1-0115039

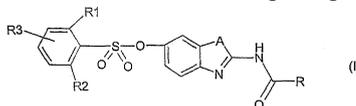
(72) Изобретатель:
Немесек Консепсьон, Клерк Франсуа (FR)

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

014315

B1

(57) Изобретение относится к новым продуктам формулы (I), используемым в качестве лекарственных средств, в частности в качестве ингибиторов протеинкиназ, таких как МЕТ.



B1

014315

Настоящее изобретение относится к новым производным бензимидазолов и бензотиазолов, к способу их получения, к новым полученным промежуточным соединениям, к применению их в качестве лекарственных средств, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные производные, и к новому применению указанных производных бензимидазолов и бензотиазолов.

Более конкретно настоящее изобретение относится к новым сложным сульфозфирным производным бензимидазолов и бензотиазолов.

Настоящее изобретение относится к новым производным, обладающим ингибирующей активностью в отношении протеинкиназ. Продукты согласно настоящему изобретению могут быть, в частности, использованы для профилактики или лечения заболеваний, которые могут модулироваться путем ингибирования протеинкиназ.

Продукты согласно изобретению обладают, в частности, противораковой активностью, опосредованной через модуляцию активности протеинов, в частности киназ.

Настоящее изобретение относится, таким образом, в применению указанных производных в качестве агентов ингибирования киназ, в частности в качестве противораковых агентов.

Настоящее изобретение относится также к применению указанных производных для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения человека.

В настоящее время большинство соединений, выпускаемых в продажу и используемых в химиотерапии, являются цитотоксическими соединениями, которые создают серьезные проблемы побочных эффектов и их переносимости пациентами. Эти эффекты могут быть лимитированы, поскольку используемые лекарственные средства действуют селективно на раковые клетки, исключая здоровые клетки. Одно из решений для ограничения нежелательных эффектов химиотерапии может заключаться в использовании лекарственных средств, действующих на метаболические пути или конститутивные элементы этих путей, которые экспрессировались бы большей частью в раковых клетках и не экспрессировались или незначительно экспрессировались в здоровых клетках.

Указанные протеинкиназы относятся, в частности, к следующей группе: AuroraA, AuroraB, члены семейства CDKs (CDK1, 2, 4, 5, 7, 9), RON, Tie2, члены семейства VEGFRs (VEGFR1 или fit-1, VEGFR2 или KDR или fik-1, VEGFR3), семейства FGFRs (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET, а также мутанты протеина MET, FGFR, Fak, IGF-1R, PDGFR.

Более конкретно можно назвать протеинкиназу MET. Протеинкиназы составляют семейство ферментов, которые катализируют фосфорилирование гидроксигрупп специфических остатков протеинов, таких как остатки тирозина, серина или треонина. Такие реакции фосфорилирования могут в широких пределах модифицировать функцию протеинов: так, протеинкиназы играют огромную роль в регуляции большого числа разнообразных клеточных процессов, включая, в частности, метаболизм, пролиферацию клеток, адгезию и подвижность клеток, дифференцировку клеток или продолжительность жизни клеток, причем некоторые протеинкиназы играют основную роль в инициации, развитии и прекращении событий клеточного цикла.

Среди различных клеточных функций, в которых задействована активность протеинкиназы, некоторые процессы представляют собой привлекательные мишени для лечения определенных болезней. Например, можно назвать такие процессы как, в частности, ангиогенез и контроль клеточного цикла, а также контроль пролиферации клеток, в которых протеинкиназы играют существенную роль. Эти процессы существенны, в частности, при росте солидных опухолей, а также при других заболеваниях: в частности, ингибирующие молекулы таких киназ способны ограничивать нежелательные клеточные пролиферации, такие, которые наблюдаются при раках, и могут участвовать в предотвращении, регуляции или лечении нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или нейрональный апоптоз.

Ангиогенез является процессом, в котором новые сосуды формируются из уже существующих сосудов. При необходимости, сосудистая система имеет потенциальные возможности генерировать сеть новых сосудов для поддержания правильной функции тканей и органов.

Ангиогенез является сложным и многоступенчатым процессом, который включает активацию, миграцию, пролиферацию и жизнеспособность эндотелиальных клеток.

У взрослых ангиогенез довольно ограничен и проявляется главным образом только в процессах заживления ран или в процессе васкуляризации эндометрия (Merenmies и сопр., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10, 1997). И, напротив, неконтролируемый ангиогенез обнаруживается при некоторых патологиях, таких как ретинопатия, псориаз, ревматоидный артрит, диабет, мышечная дегенерация или рак (солидные опухоли) (Folkman, Nature Med., 1, 27-31, 1995). Протеинкиназы, для которых доказана возможность участия в процессе ангиогенеза, включают три представителя семейства тирозинкиназных рецепторов факторов роста (growth factor receptor tyrosine kinase): VEGF-R2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) (рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов), называемый также KDR, FLK-1 (kinase insert domain receptor) (рецептор встроенного домена киназы), FGF-R (fibroblast growth factor receptor) (рецептор фактора роста фибробластов) и ТЕК (называемый также Tie-2).

В сочетании с другими системами рецепторы факторов роста эндотелиальных сосудов (VEGFRs) участвуют в передаче сигналов, действующих при миграции, пролиферации и влияющих на жизнеспособность эндотелиальных клеток. Семейство VEGFR включает VEGFR-1 (Fit-1), VEGFR-2 (KDR),

VEGFR3 (Fit-4).

Рецептор VEGF-R2, который экспрессируется только в эндотелиальных клетках, связывается с ангиогенным фактором роста VEGF и служит, таким образом, медиатором передачи сигнала посредством активации собственного внутриклеточного домена киназы. Таким образом, прямое ингибирование активности VEGF-R2 в отношении киназы позволяет снизить явление ангиогенеза в присутствии экзогенного VEGF (Strawn и сотр., *Cancer Research*, 56, 3540-3545, 1996), этот процесс подтвержден, в частности, с помощью мутантов VEGF-R2 (Millauer и сотр., *Cancer Research*, 56, 1615-1620, 1996). Рецептор VEGF-R2, по-видимому, не имеет какой-либо другой функции у взрослых, кроме функции, связанной с ангиогенной активностью VEGF. Таким образом, селективный ингибитор активности VEGF-R2 в отношении киназы должен проявлять только слабую токсичность.

Помимо этой главной функции в динамическом процессе ангиогенеза последние данные позволяют предположить, что экспрессия VEGF способствует жизнеспособности опухолевых клеток после химио- и радиотерапевтического лечения, подчеркивая потенциальный синергический эффект ингибиторов KDR с другими агентами (Lee C.G., Heijn M. и сотр., (2000), *Cancer Research*, 60 (19), 5565-70).

Ингибиторы ангиогенеза могут быть использованы в первую очередь против появления или повторного роста злокачественных опухолей.

Ингибирование или регуляция VEGF-R2 (KDR) предлагает, таким образом, новый мощный механизм лечения большого числа солидных опухолей.

Среди киназ, в отношении которых исследовалась модуляция активности, можно назвать циклинзависимые киназы, такие как Auroga-2 (или Auroga-A).

Развитие клеточного цикла часто управляется циклинзависимыми киназами (CDK), которые активируются взаимодействием с протеинами, принадлежащими семейству циклинов, и эта активация заканчивается фосфорилированием субстратов и, в конце концов, делением клеток. Кроме того, активированные эндогенные ингибиторы CDK (семейство INK4 и KIP/CIP) отрицательно регулируют активность CDKs. Рост нормальных клеток обусловлен балансом между активаторами CDK (циклинами) и эндогенными ингибиторами CDK. Для некоторых типов раков описана аномальная экспрессия или активность нескольких из этих регуляторов клеточного цикла.

Циклин E активирует киназу CGK2, которая затем индуцирует фосфорилирование белка pRb (белок ретинобластомы), приводящее в результате к началу необратимого деления клеток и переходу в фазу S (PL Toogood, *Medicinal Research Reviews* (2001), 21(6); 487-498). Киназа CDK2 и, возможно, CDK3 необходимы для развития фазы G1 и перехода в фазу S. Во время образования комплекса с циклином E киназы поддерживают гиперфосфорилирование pRb для того, чтобы способствовать переходу фазы G1 в фазу S. В комплексах с циклином A киназа CDK2 играет определенную роль в инактивации E2F и является необходимой для завершения фазы S (TD. Davies и сотр. (2001) *Structure* 9, 389-3).

Комплекс CDK1/циклин B регулирует развитие клеточного цикла между фазой G2 и фазой M. Отрицательная регуляция комплекса CDK1/циклин B мешает нормальным клеткам вхождению в фазу S до того, как фаза G2 будет корректно и полностью завершена (K.K. Roy and E.A. Sausville *Current Pharmaceutical Design*, 2001, 7, 1669-1687).

Существует уровень регуляции активности CDK. Активаторы циклинзависимых киназ (CAK) вызывают положительную регуляцию CDK. CAK фосфорилируют CDK по остатку треонина, превращая целевой фермент в полностью активную мишень.

Поскольку наличие дефектов в молекулах, воздействующих на клеточные циклы, влечет за собой активацию CDK и влияет на динамику цикла, то естественно желание ингибировать активность ферментов CDKs для блокирования роста раковых клеток.

Многочисленные протеины, задействованные в сегрегации хромосом и сборке пучка, были идентифицированы в дрожжах и дрозофиле. Дезорганизация этих протеинов приводит к несегрегации хромосом и к монополярным или дезорганизованным пучкам. Среди этих протеинов некоторые киназы, в частности, Auroga и Ipl1, происходящие соответственно из дрозофилы и *S.cerevisiae*, являются необходимыми для сегрегации хромосом и выделения centrosомы. Недавно был клонирован и охарактеризован несколькими лабораториями человеческий аналог Ipl1 дрожжей. Эта киназа, называемая auroga2, STK15 и ВТАК, относится к семейству серин/треонинкиназ. Авторами Bischoff и сотр. было показано, что Auroga2 является онкогенной и амплифицируется в колоректальных злокачественных опухолях человека (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Это также подтверждается в случае рака, включая злокачественные эпителиальные опухоли, такие как рак молочной железы.

Настоящее изобретение относится также к молекулам, ингибирующим активность тирозинкиназы для различных киназ, в частности ингибирующим активность MET.

В фармакологической части, описанной ниже, биохимические тесты показывают на линиях клеток, что продукты согласно настоящей заявке ингибируют, в частности, активность аутофосфорилирования MET и пролиферацию клеток.

MET или Hepatocyte Growth Factor Receptor (рецептор фактора роста гепатоцитов) является рецептором с активностью тирозинкиназы, экспрессируемым, в частности, эпителиальными и эндотелиальными клетками. HGF, Hepatocyte Growth Factor (фактор роста гепатоцита) описан в качестве специфическо-

го лиганда MET. HGF секретируется мезенхимальными клетками и активирует рецептор MET, который гомодимеризуется. Следовательно, рецептор аутофосфорилируется по тирозинам каталитического домена Y1230, Y1234 и Y1235.

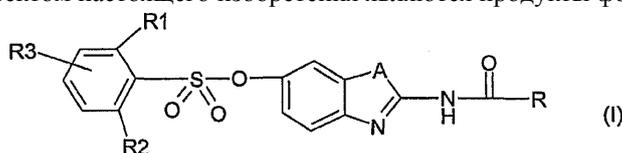
Стимуляция MET с помощью HGF индуцирует пролиферацию, рассеяние (диспергирование), клеточную подвижность, устойчивость к апоптозу, инвазию и ангиогенез. MET, так же как и HGF, оказываются гиперэкспрессируемыми в многочисленных опухолях человека и в большом количестве различных раковых опухолей. MET также способен амплифицироваться в опухолях желудка и в глиобластомах. Многочисленные точечные мутации гена MET были также описаны в опухолях, в частности в киназном домене, а также в близлежащем мембранном домене и в домене SEMA. Гиперэкспрессия, амплификация или мутации вызывают конститутивную активацию рецептора и нарушение регуляции его функций.

Настоящее изобретение относится также к новым ингибиторам протеинкиназ, которые определены выше, имеющим, в частности, антипролиферативную активность.

Настоящее изобретение относится также к новым ингибиторам протеинкиназ, которые определены выше, в частности к таким, которые могут быть использованы для антипролиферативного и антиметастатического лечения, в частности, в области онкологии.

Настоящее изобретение относится также к новым ингибиторам протеинкиназ, которые определены выше, в частности к таким, которые могут быть использованы для антиангиогенного лечения, в частности, в области онкологии.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I)



в которой

A обозначает NH или S;

R1 и R2, одинаковые или разные, выбирают из атомов водорода, радикала NH₂, атомов галогена и алкильных радикалов, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена,

R3 обозначает атом водорода или выбран из значений R1 и R2, причем по меньшей мере один из R1, R2 и R3 не является водородом,

R обозначает

циклоалкил или алкил, необязательно замещенный фенилом, гетероарилом, NR₆R₇ или гетероциклоалкилом, которые сами необязательно замещены,

алкокси, O-фенил или O-CH₂-фенил, где фенил необязательно замещен,

или радикал NR₄R₅, в котором R₄ и R₅ имеют такие значения, при которых один из R₄ и R₅ обозначает атом водорода или алкил, а другой из R₄ и R₅ обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из гидроксидила, алкокси, гетероарила, гетероциклоалкила, NR₆R₇, фенила, необязательно замещенного, фенил-NR₆R₇ и CONR₆R₇, где R₆ и R₇, одинаковые или разные, обозначают атом водорода, алкил или фенил, необязательно замещенный, или же R₆ и R₇ образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ые) из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен; или же R₄ и R₅ образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ые) из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен;

при этом все циклоалкильные и гетероциклоалкильные радикалы содержат 3-7 звеньев,

все гетероциклоалкильные, гетероарильные и фенильные радикалы, указанные выше, необязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксидила, оксо, алкокси, NH₂; NH-алкила, N(алкил)₂ и алкила, CH₂-гетероциклоалкила, CH₂-фенила и CO-фенила, причем в указанных последних радикалах алкил, гетероциклоалкил и фенил сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена и гидроксидила, оксо, алкила и алкокси, содержащих 1-4 атома углерода, NH₂, NH-алкила и N(алкил)₂,

все алкильные и алкоксильные радикалы содержат 1-6 атомов углерода,

причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

Настоящее изобретение относится также к продуктам формулы (I), которые определены выше, в которой A, R1, R2 и R3 имеют значения, указанные выше, и R обозначает

циклоалкил или алкил, необязательно замещенный пиридиллом, NR₆R₇ или гетероциклоалкилом, необязательно замещенным,

алкокси,

или радикал NR4R5, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкил, а другой из R4 и R5 обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из гидроксила; алкокси; пиридила; гетероциклоалкила; NR6R7; фенила; фенил-NR6R7 и CONR6R7, где R6 и R7, одинаковые или разные, обозначают атом водорода, алкил или фенил, необязательно замещенный, или же R6 и R7 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ые) из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен; или же R4 и R5 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ые) из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен;

при этом все циклоалкилы и гетероциклоалкилы содержат 3-7 звеньев,

все гетероциклоалкилы и фенилы, указанные выше, необязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, оксо, алкокси, NH₂; NH-алкила, N(алкил)₂ и алкила, CH₂-пирролидинила, CH₂-фенила и CO-фенила, в которых алкил, пирролидинил и фенил сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена и гидроксила, оксо, алкила и алкокси, содержащих 1-4 атома углерода, NH₂; NH-алкила и N(алкил)₂, все алкилы и алкокси содержат 1-6 атомов углерода,

причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), которые определены выше, в которой

A обозначает NH или S;

R1 и R2, одинаковые или разные, выбирают из атомов галогена и алкильных радикалов, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, и R3 обозначает атом водорода или выбран из значений R1 и R2,

R обозначает радикал NR4R5, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкильный радикал, а другой из R4 и R5 обозначает алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из гидроксила, алкокси и NR6R7, где R6 и R7, одинаковые или разные, обозначают водород или алкил, или же R6 и R7 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ые) из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен; или же R4 и R5 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ые) из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен;

при этом все алкилы и алкокси содержат 1-6 атомов углерода,

причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

В продуктах формулы (I) и в последующем тексте

термин "алкил" обозначает линейные и, в случае необходимости, разветвленные метил, этил, пропи-л, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил, а также гептил, октил, нонил и децил, а также их изомеры положения, линейные или разветвленные; предпочтительны алкилы, содержащие 1-6 атомов углерода, более конкретно алкилы, содержащие 1-4 атома углерода, из вышеуказанного списка;

термин "алкокси" обозначает линейные и, в случае необходимости, разветвленные метокси, этокси, пропокси, изопропокси, линейный вторичный или третичный бутокси, пентокси или гексокси, а также их изомеры положения, линейные или разветвленные; предпочтительны радикалы алкокси, содержащие 1-4 атома углерода, из указанного выше списка;

термин "атом галогена" обозначает атомы хлора, брома, иода или фтора, предпочтительны атомы хлора, брома или фтора.

Карбокси-радикал или радикалы продуктов формулы (I) могут быть переведены в соль или этерифицированы при помощи различных групп, известных специалисту, среди которых можно назвать, например,

среди солеобразующих соединений: минеральные основания, такие как, например, эквивалент натрия, калия, лития, кальция, магния или аммония, или органические основания, такие как, например, метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметилэтанолламин, трис(гидроксиметил)аминометан, этаноламин, пиридин, пиколин, дициклогексиламин, морфолин, бензиламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин, N-метилглюкамин,

среди этерифицирующих соединений: алкильные радикалы для образования алкоксикарбонильных групп, таких как, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная, трет-бутоксикарбонильная или бенилоксикарбонильная, причем эти алкильные радикалы могут быть замещены радикалами, выбираемыми, например, из атомов галогена, гидроксила, алкокси, ацила, ацилокси, алкилтио, amino или арила, например, в хлорметильной, гидроксипропильной, метоксиметильной, пропионилоксиметильной, метилтиометильной, диметиламиноэтильной, бензильной или фенэтильной группах.

Аддитивными солями продуктов формулы (I) с минеральными или органическими кислотами могут быть, например, соли, образованные с хлористо-водородной, бромисто-водородной, иодисто-водородной, азотной, серной, фосфорной, пропионовой, уксусной, трифторуксусной, муравьиной, бензойной, малеиновой, фумаровой, сукциновой, винной, лимонной, оксалиновой, глиоксиловой, аспарагиновой, аскарбиновой кислотами, с алкилмоносульфоновыми кислотами, такими как, например, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, пропансульфоновая кислота, с алкилдисульфоновыми кислотами, такими как, например, метандисульфоновая кислота, α -, β -этандисульфоновая кислота, с арилмоносульфоновыми кислотами, такими как бензолсульфоновая кислота, и с арилдисульфоновыми кислотами.

Можно напомнить, что стереоизомерия может определяться в широком смысле, как, например, изомерия соединений, имеющих одни и те же структурные формулы, но различные группы которых по-разному расположены в пространстве, такие как, в частности, в монозамещенных циклогексанах, заместители которых могут находиться в аксиальном или экваториальном положении, и различные возможные ротационные конформации производных этана. Однако существует другой тип стереоизомерии, обусловленный пространственным расположением различных заместителей, соединенных либо с двойными связями, либо с циклами, который называется геометрической изомерией или цис-транс-изомерией. Термин стереоизомеры используется в настоящей заявке в самом широком смысле и относится к совокупности соединений, указанных выше.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), в которой

R1 и R2, одинаковые или разные, выбирают из атомов фтора или хлора и алкильных радикалов, R3 обозначает атом водорода или алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, а радикалы A и R выбирают из значений, указанных для этих радикалов,

при этом все алкилы и алкокси содержат 1-4 атома углерода,

причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных,

а также аддитивные соли продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), в которой

R1 и R2, одинаковые или разные, выбирают из атомов фтора или хлора и метила, R3 обозначает атом водорода, метил или CF₃, а радикалы A и R выбирают из значений, указанных для этих радикалов,

при этом все алкилы и алкокси содержат 1-4 атома углерода,

причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных,

а также аддитивные соли продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), в которой

R обозначает радикал NR₄R₅, в котором R₄ и R₅ имеют такие значения, при которых один из R₄ и R₅ обозначает атом водорода или алкил, а другой из R₄ и R₅ обозначает алкил, замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из гидроксила, алкокси и NR₆R₇, где R₆ и R₇, одинаковые или разные, обозначают водород или алкил, или же R₆ и R₇ образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ые) из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен;

при этом радикалы A, R₁, R₂ и R₃ выбирают из значений, указанных для этих радикалов;

все алкилы и алкокси содержат 1-4 атома углерода,

причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных,

а также аддитивные соли продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

Циклические радикалы, которые могут образовывать, с одной стороны, радикалы R₄ и R₅ с атомом азота, с которым они соединены, и, с другой стороны, радикалы R₆ и R₇ с атомом азота, с которым они соединены, необязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из радикалов, указанных выше в отношении возможных заместителей гетероциклоалкильных радикалов, т.е. одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, оксо, алкокси, NH₂, NH-алкила, N(алкил)₂ и алкила, CH₂-гетероциклоалкила, CH₂-фенила и CO-фенила, причем в этих последних радикалах алкил, гетероциклоалкил и фенил сами необязательно замещены одним или несколькими ра-

дикалами, выбираемыми из атомов галогена и гидроксидов, оксо-, алкил- и алкокси-, содержащих 1-4 атома углерода, NH_2 ; NH -алкил- и N (алкил) $_2$.

Циклические радикалы, которые могут образовывать, с одной стороны, радикалы R4 и R5 с атомом азота, с которым они соединены, и, с другой стороны, радикалы R6 и R7 с атомом азота, с которым они соединены, являются, в частности, необязательно замещенными одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкила, гидроксидов, алкокси-, CH_2 -пирролидинила, CH_2 -фенила и фенила, в которых алкил, пирролидинил и фенил сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкила, гидроксидов, оксо- и алкокси-.

Когда R, который определен выше, обозначает радикал NR4R5 и этот радикал не является циклическим, то настоящее изобретение относится, в частности, к продуктам формулы (I), определенным выше, в которых R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкил, а другой из R4 и R5 обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный радикалом, выбираемым из гидроксидов; алкокси-; пиридила; гетероциклоалкила; NR6R7; фенила; фенил-NR6R7 и CONR6R7, которые определены выше или ниже.

Гетероциклоалкильные радикалы, которые определены выше, обозначают, в частности, азепанил, морфолинил и пирролидинил, пиперидил и пиперазинил, которые сами необязательно замещены, так, как описано выше или ниже.

Гетероарильные радикалы обозначают, в частности, пиридил.

Когда NR4R5 или NR6R7 образуют цикл, который определен выше, то этот аминокл может быть выбран, в частности, из пирролидинила, пирролидинила, пиперидила, морфолино или пиперазинила, причем эти радикалы сами необязательно замещены как указано выше или ниже: например, одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкила, гидроксидов, алкокси- и фенила, при этом алкил или фенил сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкила, гидроксидов и алкокси-.

Цикл NR4R5 или NR6R7 может быть, в частности, выбран из пирролидинила, морфолино или пиперазинила, необязательно замещенного на втором атоме азота алкильным или фенильным радикалом, которые сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкила, гидроксидов и алкокси-.

Более конкретно, объектом изобретения являются продукты формулы (I), описанные выше, в которой A, R1, R2 и R3 имеют значения, указанные выше, и R обозначает

циклоалкил или алкил, необязательно замещенный пиридилом, морфолином или пиперидилом, необязательно замещенным CO -фенилом, где фенил сам необязательно замещен, алкокси-,

или радикал NR4R5, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкил, а другой из R4 и R5 обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный радикалом, выбираемым из гидроксидов; алкокси-; пиридила; NH -алкила; N (алкил) $_2$; N алкфенила; азепанила; морфолинила; пирролидинила; пиперидила; пиперазинила; CO -пиперазинила; фенила; фенила, замещенного морфолином, N (алкилом) $_2$ или пиперазинилом;

или же R4 и R5 образуют с атомом азота, с которым они соединены, пирролидинил;

при этом все указанные выше радикалы: пирролидинил; пиперидил; пиперазинил необязательно замещены 1 или 2 группами, выбранными из CH_3 , CH_2 -пирролидинила, CH_2 -фенила или CO -фенила;

все пирролидиниловые радикалы, указанные выше, кроме того, необязательно замещены группой оксо-,

все фенильные радикалы, указанные выше, сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкила, гидроксидов и алкокси-;

все алкилы и алкокси- содержат 1-4 атома углерода,

причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

Таким образом, настоящее изобретение относится к продуктам формулы (I), в которой

R обозначает NH -алкил, где алкил, содержащий 1-2 атома углерода, замещен алкокси- или морфолино-,

радикалы A, R1, R2 и R3 выбраны из значений, указанных для этих радикалов,

причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), в которой A обозначает NH , радикалы R1, R2, R3 и R выбраны из значений, указанных выше или ниже для этих радикалов, причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли продуктов формулы (I) с мине-

ральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), которые определены выше, в которых А обозначает S, радикалы R1, R2, R3 и R выбраны из любых значений, указанных выше или ниже для этих радикалов, причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), которые определены выше, в которой R1 и R2, одинаковые или разные, обозначают атом хлора или метил, а радикалы R3, А и R выбраны из значений, указанных выше для этих радикалов.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), описанной выше, в которой R1 и R2 обозначают оба атом хлора, а радикалы R3, А и R выбраны из значений, указанных выше для этих радикалов.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), описанной выше, в которой R1 и R2 обозначают оба атом фтора и R обозначает радикал NR4R5, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкильный радикал, а другой из R4 и R5 обозначает замещенный алкильный радикал, который определен выше, а радикалы R3 и А выбраны из значений, указанных выше для этих радикалов.

Более конкретно, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), описанной выше, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-морфолин-4-илпропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-пирролидин-1-илэтил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-пирролидин-1-илпропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(диметиламино)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-пиперидин-1-илэтил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([метилкарбамоил]амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-азепан-1-илэтил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), описанной выше, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-метоксиэтил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила,

2-хлор-6-метилбензолсульфонат 2-({[2-метоксиэтил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,4,6-триметилбензолсульфонат 2-({[2-метоксиэтил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонат 2-({[2-метоксиэтил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-морфолин-4-илэтил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-морфолин-4-илэтил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дифторбензолсульфонат 2-({[2-морфолин-4-илэтил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дифторбензолсульфонат 2-({[2-метоксиэтил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), описанной выше, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-метоксиэтил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила,

2-хлор-6-метилбензолсульфонат 2-({[2-метоксиэтил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(диметиламино)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-азепан-1-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), описанной выше, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,

2-хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(диметиламино)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

В частности, объектом настоящего изобретения являются продукты формулы (I), описанной выше, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-[3-(2-морфолин-4-илэтил)уреидо]бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

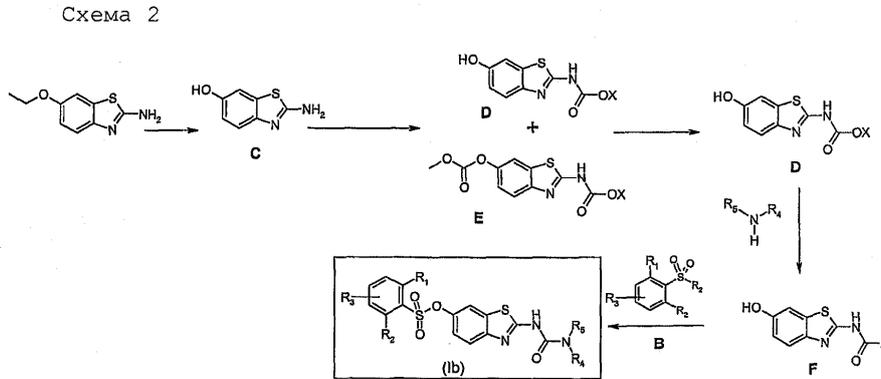
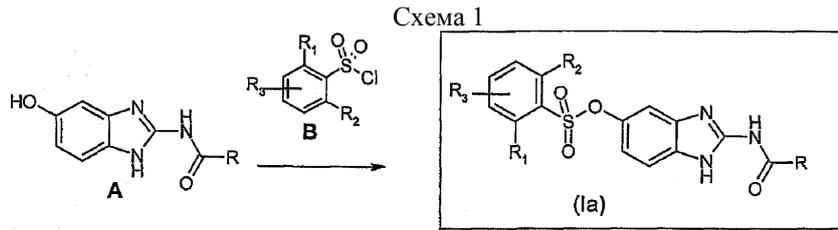
2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

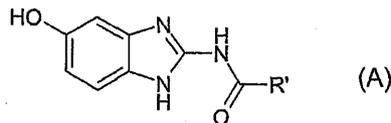
а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

Продукты формулы (I), которые определены выше согласно изобретению, могут быть получены в соответствии с обычными способами, известными специалисту.

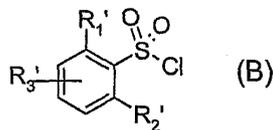
Продукты формулы (I), которые определены выше согласно изобретению, могут быть получены в соответствии со способами, представленными на следующих схемах 1 и 2.



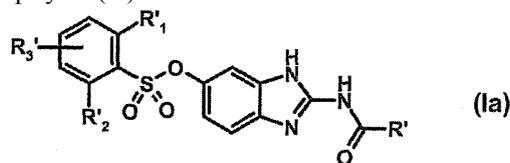
Таким образом, в соответствии с представленной выше схемой 1, объектом настоящего изобретения является также способ получения продуктов формулы (I), которые определены выше, отличающийся тем, что подвергают взаимодействию соединение формулы (A)



в которой R' имеет значения, указанные выше для R, в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены, с соединением формулы (B)



в которой R1', R2' и R3' имеют значения, указанные выше соответственно для R1, R2 и R3, в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены, с получением продукта формулы (Ia)



в которой R1', R2', R3' и R' имеют значения, указанные выше,

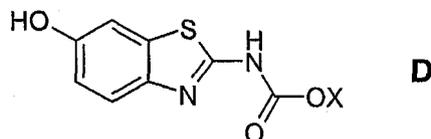
полученные продукты формулы (Ia) могут быть продуктами формулы (I), в которых А обозначает NH, и для получения других продуктов формулы (I) их подвергают, при желании и при необходимости, одной или нескольким следующим реакциям превращения, осуществляемым в любом порядке:

- а) реакции этерификации кислотной группы,
- б) реакции омыления сложноэфирной группы до кислотной группы,
- в) реакции восстановления свободной или этерифицированной карбоксигруппы до спиртовой группы,
- г) реакции превращения алкоксигруппы в гидроксильную группу или же гидроксильной группы в алкоксигруппу,
- д) реакции удаления защитных групп, которые могут нести защищенные реакционноспособные группы,
- е) реакции образования соли обработкой минеральной или органической кислотой или основанием для получения соответствующей соли,
- ж) реакции расщепления рацемических форм до получения расщепленных продуктов, причем полученные таким образом продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах рацемической, энантиомерной и диастереоизомерной.

Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению общей формулы (Ia) могут быть получены в результате реакции между бензимидазолами общей формулы (A) и сульфонилхлоридом формулы (B) в присутствии основания, такого как водный раствор гидроксида натрия.

Производные бензимидазолов общей формулы (A) могут быть получены, в частности, как описано в патенте WO 03028721 A2.

Таким образом, в соответствии с представленной выше схемой 2, объектом настоящего изобретения является также способ получения продуктов формулы (I), которые определены выше, отличающийся тем, что соединение формулы (D)

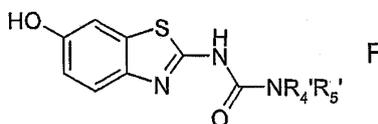


в которой COOX обозначает защитную группу для NH_2 , подвергают взаимодействию с амином формулы (G)

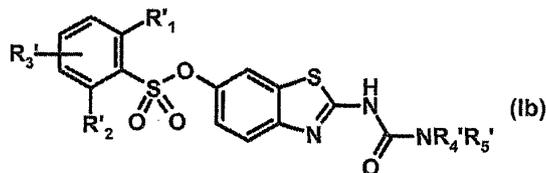


в которой R_4' и R_5' имеют значения, указанные выше для R_4 и R_5 , в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены,

с получением соединения формулы (F)



в которой R_4' и R_5' имеют указанные выше значения, затем соединение формулы F подвергают взаимодействию с соединением формулы (B), описанным выше, с получением продукта формулы (Ib)



в которой R_1' , R_2' , R_3' , R_4' и R_5' имеют указанные выше значения,

полученные таким образом продукты формулы (Ib) могут представлять собой продукты формулы (I), в которых A обозначает S, и для получения других продуктов формулы (I) их подвергают, при желании и при необходимости, одной или нескольким следующим реакциям превращения, осуществляемым в любом порядке:

- реакции этерификации кислотной группы,
- реакции омыления сложноэфирной до кислотной группы,
- реакции восстановления свободной или этерифицированной карбоксигруппы до спиртовой группы,
- реакции превращения алкоксигруппы в гидроксильную группу или же гидроксильной группы в алкоксигруппу,
- реакции удаления защитных групп, которые могут нести защищенные реакционноспособные группы,
- реакции образования соли обработкой минеральной или органической кислотой или основанием для получения соответствующей соли,
- реакции расщепления рацемических форм до получения расщепленных продуктов, причем полученные таким образом продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемической, энантиомерной и диастереоизомерной.

Следуя представленной выше схеме 2 соединения общей формулы (Ib) можно получить, исходя из 6-этокси-1,3-бензотиазол-2-амин (доступного в продаже).

Соединение 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ол (C) может быть получено путем расщепления 6-этокси-1,3-бензотиазол-2-амин в кислотной среде, предпочтительно в смеси уксусная кислота/водный раствор бромисто-водородной кислоты.

Эфирные производные (6-гидроксibenзотиазол-2-ил)карбаминовой кислоты, т.е. карбаматы общей формулы (D), могут быть получены после обработки водным раствором гидроксида калия смеси эфирных производных 2-метоксикарбониламинобензотиазол-6-илкарбоновой кислоты (E) и эфирных производных (6-гидроксibenзотиазол-2-ил)карбаминовой кислоты (D), т.е. смеси производных общей формулы (E) и (D).

Смесь соединений (E) и (D) может быть получена взаимодействием алкилхлорформиата в присут-

ствии основания, такого как пиридин, при температуре около 20°C.

Соединения общей формулы (F) получают взаимодействием между карбаминным производным общей формулы (D) и амином (R'' имеет определение, данное для общей формулы (I)) в присутствии апротонного растворителя, такого как 1-метилпирролидин-2-он. Реакцию можно осуществить при температуре в интервале от 90 до 150°C в герметически закрытой трубке в микроволновой печи.

Сложные сульфозэфиры формулы (Ib) получают путем взаимодействия соединений общей формулы (F) с сульфонилхлоридом формулы (B) (R₁, R₂, R₃ имеют определения, данные для общей формулы (I)) в присутствии основания, такого как водный раствор гидроксида натрия.

Продукты формулы (I), которые определены выше согласно изобретению, могут быть также получены в соответствии со способами, описанными на схемах 1a и 2a, представленных ниже.

Для большей ясности схема 1a разделена ниже на две части: схему 1aa и схему 1ab.

Схема 1aa

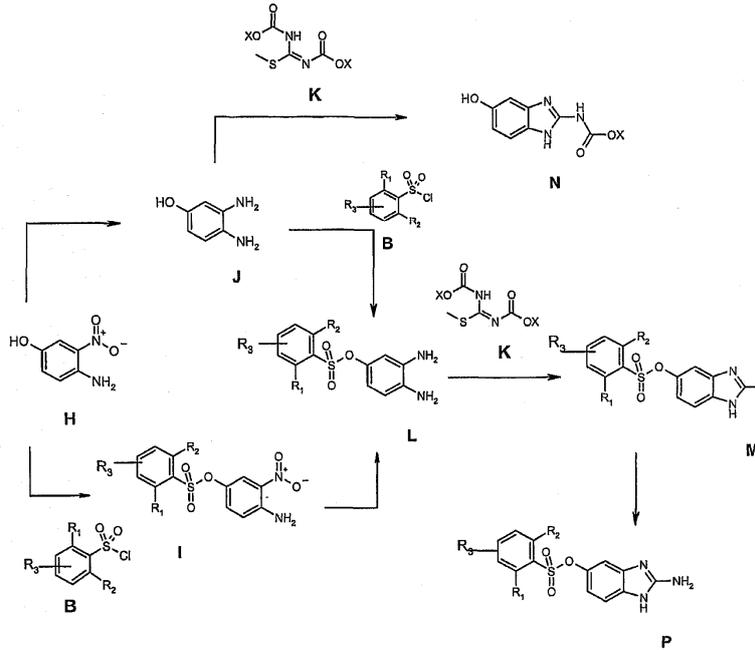
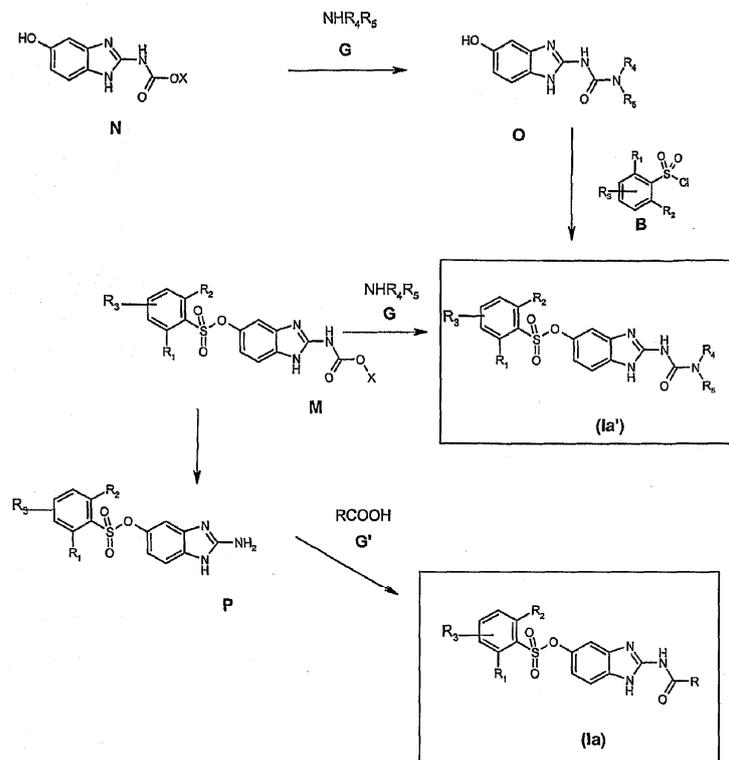


Схема 1ab



Для большей ясности схема 2a разделена ниже на две части: схему 2aa и схему 2ab.

Схема 2аа

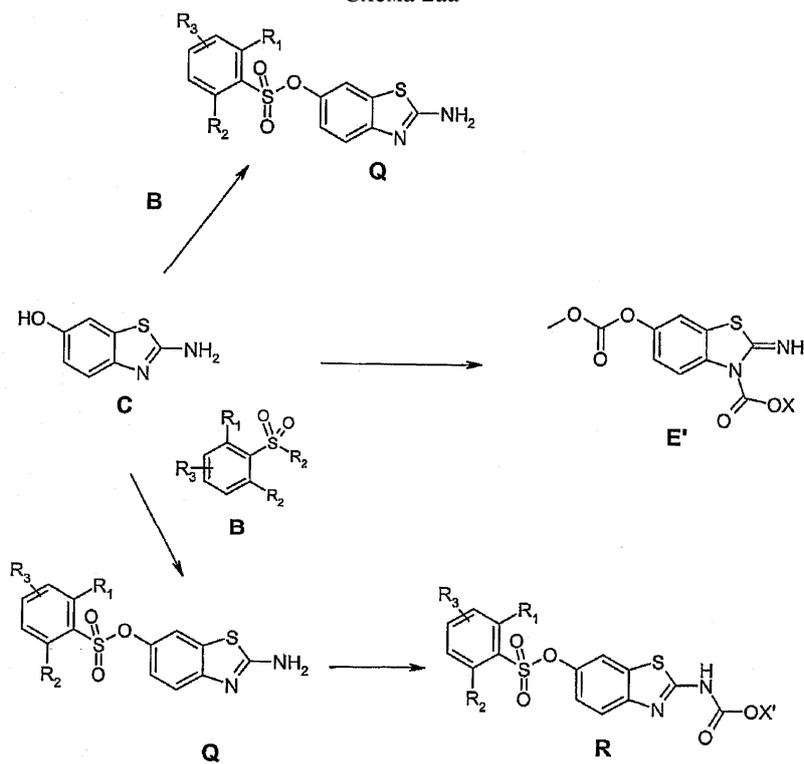
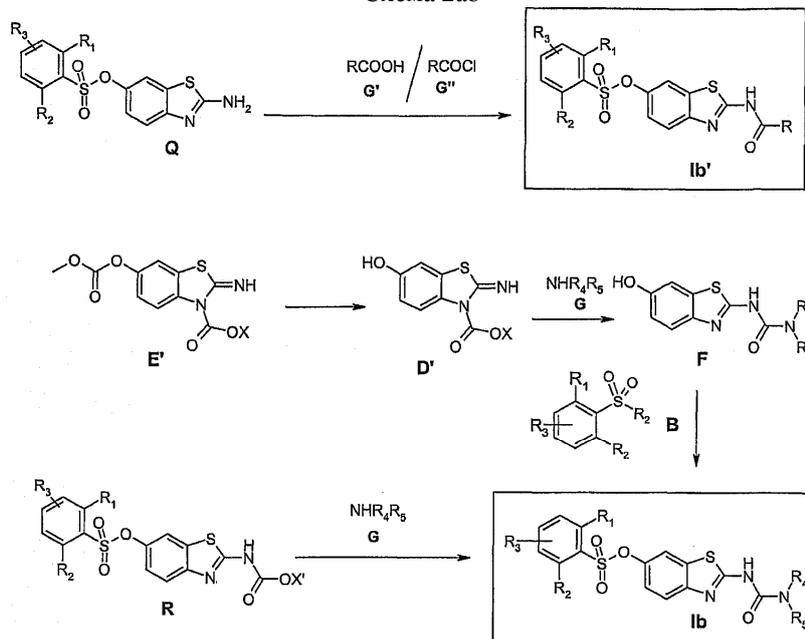
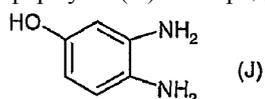
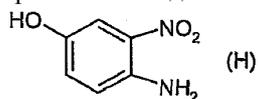


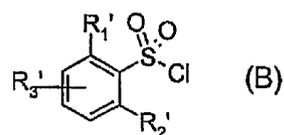
Схема 2ab



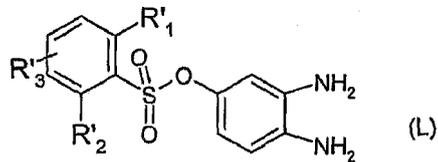
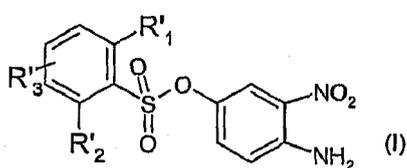
Таким образом, в соответствии с представленной выше схемой 1а, объектом настоящего изобретения является также способ получения продуктов формулы (Ia) и (Ia'), которые определены выше, отличающийся тем, что подвергают взаимодействию или продукт формулы (H) или продукт формулы (J)



с соединением формулы (B)



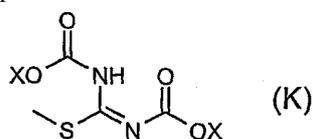
в котором R_1' , R_2' и R_3' имеют значения, указанные выше соответственно для R_1 , R_2 и R_3 , в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены, для получения, соответственно, продукта формулы (I) или (L)



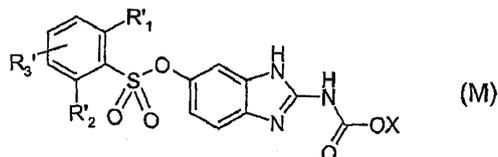
в котором R_1' , R_2' и R_3' имеют значения, указанные выше.

Соединение формулы (L) может быть также получено путем восстановления соединения формулы (I).

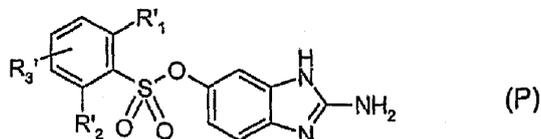
Затем продукт формулы (L) подвергают взаимодействию с соединением формулы (K)



в котором COOX обозначает защитную группу для NH_2 , с получением продукта формулы (M)



в котором R_1' , R_2' и R_3' имеют значения, указанные выше. Из соединения формулы (M) путем снятия защитной группы COOX можно получить продукт формулы (P)



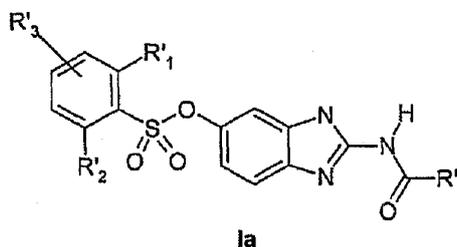
в котором R_1' , R_2' и R_3' имеют значения, указанные выше.

Указанное соединение формулы (P) можно ввести в реакцию с кислотой формулы (G'):



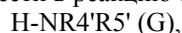
в которой R' имеет значения, указанные для R , в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены,

чтобы получить соединение формулы (Ia)

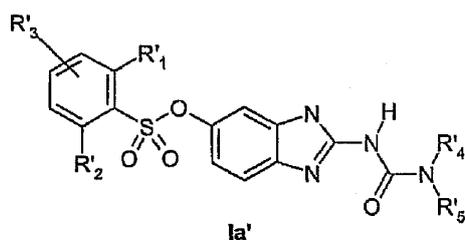


в которой R' , R_1' , R_2' и R_3' имеют значения, указанные выше.

Продукт формулы (M) можно также ввести в реакцию с амином формулы (G)

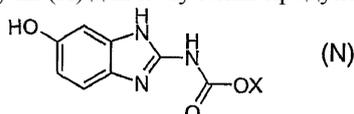


в которой R_4' и R_5' имеют значения, указанные выше для R_4 и R_5 , в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены, для получения соединения формулы (Ia')

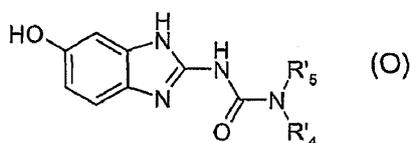


в которой R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ имеют значения, указанные выше.

Продукты формулы (Ia') можно также получить из соединения формулы (J), которое подвергают взаимодействию с соединением формулы (K) для получения продукта формулы (N)



в которой COOH имеет указанные выше значения. Продукт формулы (N) вводят затем во взаимодействие с амином формулы (G) с получением продукта формулы (O)



в которой R₄ и R₅ имеют указанные выше значения. Затем продукт формулы (O) можно ввести во взаимодействие с соединением формулы (B) для получения продукта формулы (Ia').

Полученные таким образом продукты формул (Ia) и (Ia') могут представлять собой продукты формулы (I), в которых А обозначает NH, и для получения других продуктов формулы (I) их подвергают, при желании и при необходимости, одной или нескольким реакциям превращения (а)-(ж), указанным выше, осуществляемым в любом порядке.

Более конкретно, дианилины общей формулы (L) можно получить, например, путем взаимодействия 3,4-диаминофенола формулы (J) с сульфонилхлоридом формулы (B) (R₁, R₂, R₃ имеют определения, данные для общей формулы (Ia)) в присутствии основания, такого как водный раствор гидроксида натрия или триэтиламин, в растворителе, таком как, например, ацетон, при температуре около 20°C.

Продукты формулы (J) могут быть получены, например,

путем восстановления, осуществляемого в автоклаве, 4-амино-3-нитрофенола формулы (H) в присутствии водорода при давлении несколько бар и катализатора, такого как, например, палладий-на-угле, в протонном растворителе, таком как метанол,

путем восстановления сложного 4-амино-3-нитробензолсульфонового эфира формулы (I), например, в присутствии железа в виде порошка и уксусной кислоты, в протонном растворителе, таком как метанол, при температуре около 65°C. Продукты формулы (I) могут быть получены в результате реакции 4-амино-3-нитрофенола формулы (H) с сульфонилхлоридом формулы (B) в присутствии основания, такого как водный раствор гидроксида натрия или триэтиламин, в растворителе, таком как, например, ацетон, при температуре около 20°C.

Более конкретно, бензимидазолы общей формулы (Ia') могут быть получены, например, путем взаимодействия амина NHR₄R₅ (где R₄ и R₅ определены выше) с карбаматом формулы (M) в присутствии апротонного растворителя, такого как 1-метилпирролидин-2-он. Реакцию осуществляют при температуре в интервале 90-150°C в герметично закрытой трубке в микроволновой печи.

Карбаматы формулы (M) могут быть получены, в частности, так, как описано в WO 03028721 A2,

путем циклизации продуктов формулы (L) в присутствии псевдотиомочевинны формулы (K), в присутствии уксусной кислоты и в протонном растворителе, таком как метанол, при температуре около 65°C,

путем взаимодействия мочевины формулы (O) и сульфонилхлорида формулы (B) в присутствии основания, такого как водный раствор гидроксида натрия или триэтиламин, в растворителе, таком как, например, ацетон, при температуре около 20°C.

Мочевинны формулы (O) могут быть получены из карбаматов формулы (N) в присутствии аминов NHR₄R₅ и апротонного растворителя, такого как 1-метилпирролидин-2-он. Реакцию осуществляют при температуре в интервале 90-150°C в герметично закрытой трубке в микроволновой печи.

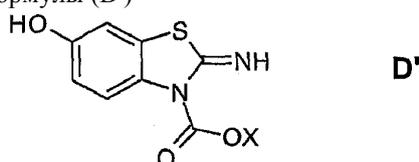
Карбаматы формулы (N) могут быть получены, в частности, так, как описано в WO 03028721 A2, исходя из 3,4-диаминофенола формулы (J) и псевдотиомочевинны формулы (K) в присутствии уксусной кислоты, в протонном растворителе, таком как метанол, при температуре около 65°C.

Более конкретно, бензимидазолы общей формулы (Ia) могут быть получены, например, путем сочетания 2-аминобензимидазола формулы (P) с кислотой R'COOH, в которой R' имеет значения, указанные Бензимидазолы формулы (Ia) могут быть получены методом сочетания, осуществляемого в условиях,

описанных, например, Bach T. и сотр. (Synlett, 2002, (8), 1302-1304) в присутствии O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийгексафторфосфата, в растворителе, таком как диметилформамид, и в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, при температуре около 20°C. Возможные реакционноспособные группы затем необязательно освобождают от защитных групп в классических условиях, описанных Greene и Wuts в Protective Group in Organic Synthesis, 3^{ème} edition, Wiley-Interscience, 1999. Более конкретно, в случае, когда защитной группой является трет-бутоксикарбонил (BOC), снятие защиты может осуществляться, например, с помощью трифторуксусной кислоты в дихлорметане.

Бензимидазолы формулы (P) могут быть получены путем снятия защиты с бензимидазолов формулы (M) в классических условиях, описанных Greene и Wuts в Protective Group in Organic Synthesis, 3^{ème} edition, Wiley-Interscience, 1999. Более конкретно, в случае, когда защитной группой является трет-бутоксикарбонил (BOC), снятие защиты может осуществляться, например, с помощью трифторуксусной кислоты в дихлорметане.

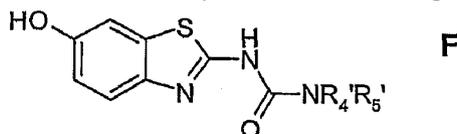
Таким образом, в соответствии с представленной выше схемой 2a, объектом настоящего изобретения является также способ получения продуктов формулы (Ib) и (Ib'), которые определены выше, отличающийся тем, что соединение формулы (D')



в которой COOX обозначает защитную группу для NH₂, подвергают взаимодействию с амином формулы (G)

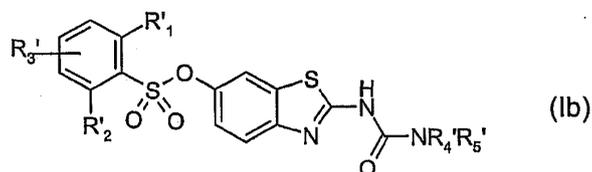


в которой R₄' и R₅' имеют значения, указанные выше для R₄ и R₅, в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены, для получения соединения формулы (F)



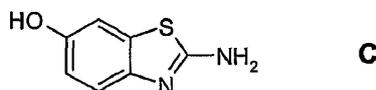
в которой R₄' и R₅' имеют значения, указанные выше,

затем соединение формулы F подвергают взаимодействию с соединением формулы (B), определенным выше, для получения продукта формулы (Ib)

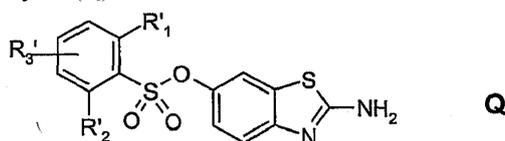


в которой R₁', R₂', R₃', R₄' и R₅' имеют значения, указанные выше.

Продукты формулы (Ib) и (Ib') могут быть также получены в результате реакции аминобензотиазола формулы (C) с соединениями формулы (B)



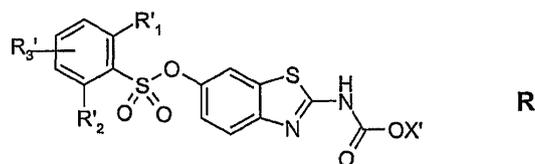
для получения продуктов формулы (Q)



в которой R₁', R₂' и R₃' имеют значения, указанные выше. Продукты формулы (Q) подвергают затем взаимодействию либо

с кислотой формулы (G') или же с хлорангидридом кислоты формулы (G'') с получением продуктов формулы (Ib'),

с арилхлорформиатом с получением продуктов формулы (R)



в которых COOH обозначает защитную группу для NH₂, затем продукты формулы (R) можно ввести в реакцию с амином формулы (G)



с получением продуктов формулы (Ib), в которой R⁴ и R⁵ имеют значения, указанные выше.

Полученные таким образом продукты формул (Ib) и (Ib') могут представлять собой продукты формулы (I), в которых А обозначает S, и для получения других продуктов формулы (I) их подвергают, при желании и при необходимости, одной или нескольким реакциям превращения (а)-(ж), осуществляемым в любом порядке, представленным выше.

На представленной выше схеме 2а бензотиазолы общей формулы (Ib) могут быть получены из 2-аминобензотиазол-6-ола (С).

Соединения общей формулы (E') можно получить в результате реакции алкилхлорформиата, взятого в избытке, с соединением формулы (С), например, в присутствии основания, такого как пиридин, при температуре около 20°C.

Более конкретно, эфирные производные (6-гидроксибензотиазол-2-ил)карбаминовой кислоты общей формулы (D') могут быть получены в результате обработки сложного эфира 2-метоксикарбониламинобензотиазол-6-илкарбоновой кислоты (E'), например, водным раствором гидроксида калия.

Соединения общей формулы (F) могут быть получены взаимодействием между производным карбаминовой кислоты общей формулы (D') и амином (G) в присутствии апротонного растворителя, такого как 1-метилпирролидин-2-он. Реакция может быть осуществлена при температуре в интервале 90-150°C в герметически закрытой трубке в микроволновой печи.

Бензотиазолы формулы (Ib) могут быть получены взаимодействием между соединениями общей формулы (F) и сульфонилхлоридом формулы (B) (R¹, R², R³ имеют определения, данные для общей формулы (I)) в присутствии основания, такого как водный раствор гидроксида натрия или триэтиламин, в растворителе, таком как, например, ацетон, при температуре около 20°C.

Бензотиазолы формулы (Ib) могут быть также получены, например, взаимодействием между соединением общей формулы (R) и амином (G) в присутствии растворителя, такого как тетрагидрофуран, при температуре около 20°C.

Бензотиазолы формулы (R) могут быть получены взаимодействием между соединением общей формулы (Q) и избытком арилхлорформиата в присутствии основания, такого как гидрокарбонат натрия, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре около 20°C.

Бензотиазолы формулы (Q) могут быть получены взаимодействием 2-аминобензотиазола формулы (С) и сульфонилхлорида формулы (B) в присутствии основания, такого как водный раствор гидроксида натрия или триэтиламин, в растворителе, таком как, например, ацетон, при температуре около 20°C.

Более конкретно, бензотиазолы общей формулы (Ib') могут быть получены, например, сочетанием 2-аминобензотиазола формулы (Q) с кислотой R'COOH или с хлорангидридом кислоты R'COCl, в которых R' имеет значения, указанные выше для R, в которых возможные реакционноспособные группы обязательно защищены.

Бензотиазолы общей формулы (Ib') могут быть получены из 2-аминобензотиазола формулы (Q):

реакцией сочетания, осуществляемой в условиях, описанных, например, Bach T. и сопр. (Synlett, 2002, (8), 1302-1304) в присутствии O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфата, в растворителе, таком как диметилформамид, и в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, при температуре около 20°C. Возможные реакционноспособные группы затем необязательно освобождают от защитных групп в классических условиях, описанных Greene и Wuts в Protective Group in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley-Interscience, 1999. Более конкретно, в случае, когда защитной группой является трет-бутоксикарбонил (BOC), снятие защиты может осуществляться, например, с помощью трифторуксусной кислоты в дихлорметане,

взаимодействием с хлорангидридом кислоты R'COCl в присутствии, например, растворителя, такого как пиридин, при температуре около 20°C.

Некоторые из исходных продуктов формулы B, G, G', G'', H и K являются известными продуктами и доступны в продаже: исходные продукты могут быть также получены обычными и известными специальными способами, например, исходя из продуктов, доступных в продаже.

В экспериментальной части, представленной ниже, приведены примеры таких исходных продуктов.

Таким образом, различные реакционноспособные группы, которые могут нести некоторые соединения, участвующие в реакциях, описанных выше, могут быть, при необходимости, защищены соответ-

ствующими защитными группами.

Ниже приводится следующий список, не являющийся ограничительным, примеров способов защиты реакционных групп:

гидроксильные группы могут быть защищены, например, алкильными радикалами, такими как трет-бутил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил или ацетил,

аминогруппы могут быть защищены, например, ацетильным, тритильным, бензильным, трет-бутоксикарбонильным, ВОС, бензилоксикарбонильным, фталимидо радикалами или другими радикалами, известными в химии пептидов.

Кислотные группы могут быть защищены, например, в виде сложных эфиров, образующихся с легко расщепляемыми сложными эфирами, такими как бензиловые или трет-бутиловые сложные эфиры, или сложные эфиры, известные в химии пептидов.

Список различных используемых защитных групп можно найти в руководствах, известных специалисту, и, например, в патенте BF 2499995.

Реакции а)-ж) можно осуществить в обычных и известных специалисту условиях, таких как, например, условия, описанные ниже.

а) Продукты, описанные выше, можно, при желании, подвергнуть реакции этерификации с возможными карбоксильными группами, которую можно осуществить в соответствии с обычными способами, известными специалисту.

б) Реакции превращения эфирных групп в кислотную группу в продуктах, описанных выше, могут быть, при желании, осуществлены в обычных условиях, известных специалисту, в частности, путем кислого или щелочного гидролиза, например, с помощью гидроксида натрия или калия в спиртовой среде, такой как, например, среда метанола, или с помощью хлористо-водородной или серной кислоты.

Реакцию омыления можно осуществить в соответствии с обычными и известными специалисту способами, как, например, в растворителе, таком как метанол или этанол, диоксан или диметоксиэтан, в присутствии гидроксида натрия или калия.

в) Возможные карбоксильные группы, свободные или этерифицированные, в продуктах, описанных выше, могут быть, при желании, восстановлены до спиртовой группы способами, известными специалисту: возможные этерифицированные карбоксильные группы могут быть, при желании, восстановлены до спиртовой группы способами, известными специалисту и, в частности, с помощью литийалюминийгидрида в растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран или диоксан или этиловый эфир.

В продуктах, описанных выше, возможные свободные карбоксильные группы могут быть, при желании, восстановлены до спиртовой группы, в частности, с помощью гидрида бора.

г) Возможные алкоксигруппы, такие как, в частности, метокси, в продуктах, описанных выше, при желании могут быть превращены в гидроксильную группу в обычных и известных специалисту условиях, например, при помощи трибромиды бора в растворителе, таком как, например, метилхлорид, при помощи гидробромиды или гидрохлорида пиридина или же бромисто-водородной или хлористо-водородной кислотой в воде или трифторуксусной кислоте при температуре кипения с обратным холодильником.

д) Удаление защитных групп, таких, например, которые перечислены выше, может быть осуществлено в обычных и известных специалисту условиях, в частности, путем кислого гидролиза, осуществляемого с помощью кислоты, такой как хлористо-водородная кислота, бензолсульфоновая или паратолуолсульфоновая, муравьиная или трифторуксусная кислоты, или же путем каталитического гидрирования.

Фталимидные группы могут быть удалены с помощью гидразина.

е) Продукты, описанные выше, можно, при желании, подвергнуть реакциям солеобразования, например, с помощью минеральной или органической кислоты или минерального или органического основания в соответствии с обычными и известными специалисту способами: такую реакцию солеобразования можно осуществить, например, в присутствии хлористо-водородной кислоты, или же винной, лимонной или метансульфоновой кислоты, в спирте, таком как, например, этанол или метанол.

ж) Возможные оптически активные формы продуктов, описанных выше, можно получить путем расщепления рацематов в соответствии с обычными и известными специалисту способами.

Продукты формулы (I), которые определены выше, а также их аддитивные соли с кислотами обладают интересными фармакологическими свойствами, которые обусловлены, в частности, способностью этих продуктов ингибировать киназы, на что указывалось выше.

Продукты согласно настоящему изобретению пригодны, в частности, в области опухолевой терапии.

Таким образом, продукты согласно изобретению могут усиливать терапевтический эффект при применении широко используемых противоопухолевых агентов.

Эти свойства обосновывают применение этих продуктов в терапии, следовательно, более конкретно, изобретение относится к продуктам формулы (I), которые определены выше, причем указанные продукты формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных и

Более конкретно, настоящее изобретение относится к продуктам, соответствующим следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,
 2-хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,
 2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(диметиламино)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,
 а также к аддитивным солям указанных продуктов формулы (I) с фармацевтически приемлемыми минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями в качестве лекарственных средств.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к продуктам, соответствующим следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-[3-(2-морфолин-4-илэтил)уреидо]бензотиазол-6-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,
 2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,
 а также к аддитивным солям указанных продуктов формулы (I) с фармацевтически приемлемыми минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями в качестве лекарственных средств.

Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве действующего начала по меньшей мере один из продуктов формулы (I), таких, которые определены выше, или одну фармацевтически приемлемую соль этого продукта или одно пролекарство этого продукта и, при необходимости, фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве действующего начала по меньшей мере одно из лекарственных средств, которые определены выше.

Названные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут, также, при необходимости, содержать действующие начала других антимитотических лекарственных средств, таких как, в частности, лекарственные средства на основе таксола, цис-платины, противораковые агенты на основе ДНК и другие.

Эти фармацевтические композиции могут вводиться через рот, парентеральным путем, или местным путем в виде топического нанесения на кожу и слизистые, или путем внутривенной или внутримышечной инъекции.

Эти композиции могут быть твердыми или жидкими и находиться во всех обычных фармацевтических формах, используемых в медицине, как, например, в форме простых или дражированных таблеток, пилюль, лепешек, желатиновых капсул, капель, гранул, препаратов для инъекций, мазей, кремов или гелей; композиции готовят в соответствии с практикуемыми способами. Активное начало может быть введено в эксципиенты, обычно используемые для фармацевтических композиций, такие как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные или неводные носители, жировые вещества животного или растительного происхождения, производные парафинов, гликоли, различные смачивающие агенты, диспергаторы или эмульгаторы, консерванты.

Приемлемая дозировка, варьирующая в зависимости от используемого продукта, пациента и конкретного заболевания, может составлять, например, от 0,05 до 5 г в день для взрослого, предпочтительно от 0,1 до 2 г в день.

Настоящее изобретение относится также к применению продуктов формулы (I), которые определены выше, или фармацевтически приемлемых солей этих продуктов для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования активности протеинкиназы.

Настоящее изобретение относится также к применению продуктов формулы (I), которые определены выше, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики заболевания, характеризующегося нарушением активности протеинкиназы.

Такое лекарственное средство предназначено, в частности, для лечения или профилактики заболевания у млекопитающего.

Настоящее изобретение относится также к применению, указанному выше, при котором протеин-

киназа является тирозинкиназой.

Настоящее изобретение относится также к применению, указанному выше, при котором протеинкиназа выбрана из следующей группы: AuroraA, AuroraB, представители семейства CDKs (CDK1, 2, 4, 5, 7, 9), RON, Tie2, представители семейства VEGFRs (VEGFR1 или fit-1, VEGFR2 или KGR или fik-1, VEGFR3), FGFRs (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET, а также мутанты протеина MET, EGFR, Fak, IGF-1R, PDGFR.

В частности, настоящее изобретение относится к применению, указанному выше, при котором протеинкиназа представляет собой MET.

Настоящее изобретение относится также к применению, указанному выше, при котором протеинкиназа находится в клеточной культуре.

Настоящее изобретение относится также к применению, указанному выше, при котором протеинкиназа находится в организме млекопитающего.

Настоящее изобретение относится, в частности, к применению продукта формулы (I), который определен выше, для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения заболеваний, связанных с неконтролируемой пролиферацией.

Настоящее изобретение относится, в частности, к применению продукта формулы (I), который определен выше, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики заболевания, выбранного из следующей группы: нарушения пролиферации кровеносных сосудов, фиброзные нарушения, нарушения пролиферации мезангиальных клеток, метаболические, аллергические, астматические, тромбозные нарушения, заболевания нервной системы, ретинопатия, псориаз, ревматоидный артрит, диабет, мышечная дегенерация или рак.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению продукта формулы (I), который определен выше, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики заболевания, выбранного из следующей группы: нарушения пролиферации кровеносных сосудов, фиброзные нарушения, нарушения пролиферации мезангиальных клеток, ретинопатия, псориаз, ревматоидный артрит, диабет, мышечная дегенерация или рак.

Более конкретно, настоящее изобретение относится, таким образом, к применению продукта формулы (I), который определен выше, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики онкологических заболеваний, в частности, предназначенного для лечения рака.

Среди различных видов рака представляет интерес лечение солидных опухолей или лейкозов, лечение рака, устойчивого к цитотоксическим агентам.

Упомянутые продукты согласно настоящему изобретению могут быть использованы, в частности, для лечения первичных опухолей и/или метастаз, в частности, в случае раков желудка, печени, почек, яичников, прямой кишки, простаты, легких (NSCLC и SCLC), глиобластом, раков щитовидной железы, мочевого пузыря, молочной железы, меланомы, лимфоидных или миелоидных гематопозитических опухолей, а также сарком, опухолей мозга, гортани, лимфатической системы, рака костей и поджелудочной железы.

Настоящее изобретение относится также к применению продуктов формулы (I), описанной выше, для получения лекарственных средств, предназначенных для химиотерапевтического лечения рака.

Такие лекарственные средства, предназначенные для химиотерапевтического лечения, могут применяться индивидуально или в комбинации.

В частности, продукты, описанные в настоящей заявке, могут вводиться отдельно или в сочетании с химиотерапией или радиотерапией или же в сочетании, например, с другими терапевтическими агентами.

Таковыми терапевтическими агентами могут быть обычно используемые противоопухолевые агенты.

В качестве ингибиторов киназ можно назвать бутиролактон, флавопиридол и 2-(2-гидроксиэтиламино)-6-бензиламино-9-метилпурин, называемый оломуцином.

Следующие примеры, в которых представлены продукты формулы (I), иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его.

Экспериментальная часть

Используемая микроволновая печь: Biotage, задающее устройство EXP-EU, 300 Вт макс., 2450 МГц.

Спектры ЯМР ¹H при 400 МГц и ¹H при 300 МГц регистрировали на спектрометре BRUKER AVANCE DRX-400 или BRUKER AVANCE DRX-300 с химическими сдвигами (δ в ч./млн) в растворителе диметилсульфоксид-d₆ (DMCO-d₆), при эталоне 2,5 ч./млн и при температуре 303 К.

Масс-спектры снимали либо при электронном ударе (IE; 70eV; прибор Finnigan SSQ7000), либо при химической ионизации (IC; газ-реагент: аммиак; прибор Finnigan SSQ7000). Спектры при электрораспылении (ES+) регистрировали на приборе Platform II (Micromass).

Пример 1. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 175 мг 1-(5-гидрокси-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевины в 15 см³ 0,1N

водного раствора гидроксида натрия прибавляют 189 мг тонкоизмельченного 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. Суспензию перемешивают приблизительно 20 ч при температуре около 20°C, затем добавляют 10 см³ воды и охлаждают до температуры около 5°C в течение 15 мин. Выпавший осадок центрифугируют, промывают три раза с помощью 2 см³ воды, сушат при пониженном давлении (13 кПа) над пентаоксидом фосфора. После флеш-хроматографии на колонке из оксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (95/3/2 об.)], получают 65 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка кремового цвета, имеющего следующие характеристики:

температура плавления: 171°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 3,28 (с, 3H); 3,34 (м частично экранирован, 2H); 3,42 (т, J=5,5 Гц, 2H); 6,75 (д шир. J=8,5 Гц, 1H); 6,95-7,22 (м ушир. 2H); 7,30 (м шир. 1H); 7,68-7,79 (м, 3H); 9,93 (м ушир. 1H); 11,75 (м ушир. 1H).

Масс-спектрометрия: LCMS: m/z 459: [M+H]⁺ (основной пик), m/z 917: [2M+H]⁺, m/z 384: [M+H]⁺-NHC₂H₄OCH₃.

1-(5-Гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевину получают согласно способу, описанному в патенте WO 03028721 A2.

Пример 2. 2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен согласно способу, описанному в примере 1, но исходя из 175 мг 1-(5-гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевины, 17,5 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 173 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфонилхлорида. После флеш-хроматографии на колонке из оксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (96/4 об.)], получают 45 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфоната 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде твердого вещества, имеющего следующие характеристики:

температура плавления: 138°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 2,42 (с, 3H); 3,28 (с, 3H); 3,33 (м частично экранирован, 2H); 3,41 (т, J=5,5 Гц, 2H); 6,70 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H); 6,91-7,31 (м ушир. 2H); 7,27 (д шир. J=8,5 Гц, 1H); 7,40 (д шир. J=8,0 Гц, 1H); 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H); 7,66 (д шир., J=8,0 Гц, 1H); 9,90 (м ушир., 1H); 11,75 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: LCMS: m/z 439: [M+H]⁺

CI: m/z 439: [M+H]⁺.

Пример 3. 2,4,6-Триметилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,4,6-Триметилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 200 мг 1-(5-гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевины в 50 см³ ацетона прибавляют 0,162 см³ триэтиламина и 192 мг 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорида. После перемешивания около 20 ч при температуре около 20°C добавляют 95 мг 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорида и 0,08 см³ триэтиламина. После дополнительного перемешивания в течение 3 ч при той же температуре добавляют 95 мг 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорида и суспензию перемешивают около 20 ч. После концентрирования досуха при пониженном давлении (13 кПа) остаток обрабатывают 50 см³ воды и экстрагируют три раза с помощью 40 см³ этилацетата. Органические фазы сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. После флеш-хроматографии на колонке из оксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)], получают 134 мг смолы, которую загущают в 7 см³ диизопропилового эфира и 7 см³ диэтилового эфира. После фильтрации и сушки при пониженном давлении (13 кПа) над пентаоксидом фосфора получают 123 мг 2,4,6-триметилбензолсульфоната 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде твердого вещества, имеющего следующие характеристики:

температура плавления: 140°C, затем 162°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 300 МГц: 2,29 (с, 3H); 2,44 (с, 6H); 3,22-3,39 (м частично экранирован, 5H); 3,42 (т, J=5,5 Гц, 2H); 6,60 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H); 6,93 (м ушир., 1H); 7,12 (с, 2H); 7,25 (д шир., J=8,5 Гц, 2H); 9,90 (м ушир., 1H); 11,75 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: LCMS: m/z 433: [M+H]⁺ (основной пик) m/z 865: [2M+H]⁺, m/z 431: [M-H]⁻, m/z 863: [2M-H]⁻.

Пример 4. 2,6-Дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен согласно способу, описанному в примере 1, но исходя из 200 мг 1-(5-гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевины, 16 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 276 мг 2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида. После флеш-хроматографии на колонке из оксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)], получают 45 мг 2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфоната 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде

смолистого вещества, имеющего следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,15 [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)],
спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 3,29 (с, 3H); 3,33 (м частично экранирован, 2H); 3,42 (т, J=5,5 Гц, 2H); 6,79 (м шир., 1H); 7,06-7,20 (м ушир., 2H); 7,32 (м шир., 1H); 8,23 (с, 2H); 9,95 (м ушир., H); 11,75-11,8 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: LCMS: m/z 527 [M+H]⁺ (основной пик), m/z 1053: [2M+H]⁺, m/z 523: [M-H]⁻, m/z 1051: [2M-H]⁻ (основной пик).

Пример 5. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила может быть получен согласно способу, описанному в примере 1, но исходя из 250 мг 1-(5-гидрокси-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевины, 20,5 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 221 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После флеш-хроматографии на колонке из оксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (92/8 об.)], получают 114 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, имеющего следующие характеристики:

температура плавления: 149°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 2,33-2,46 (м, 6H); 3,22-3,38 (м экранирован, 2H); 3,60 (м, 4H); 6,75 (д, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H); 7,08 (м ушир., 1H); 7,29 (д шир., J= 8,5 Гц, 2H); 7,67-7,79 (м, 3H); 10,0 (м ушир., 1H); 11,75 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: LCMS: m/z 514: [M+H]⁺, m/z 512: [M-H]⁻.

EI: m/z 100 (основной пик): C₄H₈NO-CH₂⁺, m/z 146: C₆H₃C₁₂.

1-(5-Гидрокси-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевину получают согласно способу, описанному в патенте WO 03028721 A2.

Пример 6. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 260 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевины в 19,4 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия добавляют 209 мг тонко измельченного 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После перемешивания около 5 ч при температуре около 20°C прибавляют дополнительно 70 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После перемешивания около 18 ч при этой же температуре реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении (13 кПа) до достижения объема 5 см³.

Полученную суспензию охлаждают в течение 1 ч до температуры около 5°C. Твердое вещество центрифугируют, промывают три раза с помощью 2 см³ воды, предварительно охлажденной до температуры около 5°C, сушат при пониженном давлении (13 кПа) над пентаоксидом фосфора. Таким образом получают 216 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 130-135°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 300 МГц: 2,33-2,47 (м, 6H); 3,22-2,38 (м экранирован, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,79 (т шир., J=5,5 Гц, 1H); 7,01 (д, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,69-7,81 (м, 4H); 10,95 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: LCMS: m/z 531: [M+H]⁺, m/z 529: [M-H]⁻.

б) 1-(6-Гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевина.

1-(6-Гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевина может быть получена следующим образом.

В трубке объемом 10 см³ суспензируют 200 мг метил-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамата в 6 см³ 1-метилпирролидин-2-она и прибавляют 580 мг 2-морфолин-4-илэтиламина. Трубку закрывают и помещают в микроволновую печь при температуре около 150°C в течение 25 мин. После концентрирования досуха при пониженном давлении полученный остаток очищают с помощью флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)]. Таким образом получают 270 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевины в виде смолистого вещества, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,23 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)],

масс-спектрометрия: EI: m/z 322 [M⁺], m/z 100 (основной пик): C₄H₈NO-CH₂⁺.

m/z 166: [M⁺]-CONH(CH₂)₂-морфолин. LCMS: m/z 323: [M+H]⁺ (основной пик), m/z 167: [M+H]⁺-CONH(CH₂)₂-C₄H₈NO, m/z 157: C₄H₈NO(CH₂)₂NHCO⁺ морфолин, m/z 321: [M-H]⁻, m/z 643: [2M-H]⁻.

в) Метил-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамат.

Метил-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамат может быть получен следующим образом.

К раствору 3 г 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ола в 50 см³ пиридина, поддерживая температуру около

25°C, добавляют по каплям 1,7 г метилхлорформиата. После приблизительно 3 ч перемешивания в конце прикапывания добавляют 0,37 г метилхлорформиата при температуре около 25°C. Перемешивают 18 ч при этой же температуре, снова добавляют 1,7 г метилхлорформиата и смесь перемешивают дополнительно еще 2 ч. Реакционную смесь выливают в 100 см³ воды и перемешивают около 15 мин. Выпавший осадок центрифугируют и промывают 3 раза 30 см³ воды, сушат при пониженном давлении (13 кПа) над пентаоксидом фосфора.

Получают 3,5 мг смеси метил-2-[(метоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-илкарбоната и метил-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамата, которая имеет следующие характеристики:

масс-спектрометрия: LCMS: m/z 225: [M+H]⁺ (основной пик), m/z 193: [M+H]⁺ -OCH₃ +50% двузамещенного: m/z 283: [M+H]⁺ (основной пик), m/z 251: MH⁺ -OCH₃.

Полученную смесь растворяют в 140 см³ 5N водного раствора гидроксида калия и перемешивают при температуре около 20°C в течение около 18 ч, затем охлаждают приблизительно до 5°C. После доведения pH среды до 5-6 добавлением ледяной уксусной кислоты полученную суспензию выдерживают при температуре около 0°C в течение около 30 мин. Твердый продукт центрифугируют, промывают три раза с помощью 5 см³ воды, предварительно охлажденной до температуры около 5°C, и сушат при пониженном давлении (13 кПа) над пентаоксидом фосфора. Таким образом получают 2,66 г метил-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамата в виде порошка розового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 256°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 3,74 (с, 3H); 6,83 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,24 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H); 9,46 (с шир., 1H); 11,3 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: EI: m/z 224: [M+]⁺ (основной пик), m/z 192: [M+H]⁺ -OCH₃.

г) 2-Амино-1,3-бензотиазол-6-ол.

2-Амино-1,3-бензотиазол-6-ол может быть получен следующим образом.

К раствору 7 г 6-этокси-1,3-бензотиазол-2-амин (доступного в продаже) в 65 см³ ледяной уксусной кислоты прибавляют 130 см³ 48% раствора бромисто-водородной кислоты в воде. Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. После концентрирования досуха при пониженном давлении (13 кПа) остаток обрабатывают с помощью 50 см³ воды, доводят pH раствора приблизительно до 8 добавлением твердого гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют четыре раза с помощью 250 см³ этилацетата, объединенные органические фазы промывают трижды с помощью 20 см³ насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (13 кПа). Полученный твердый продукт обрабатывают 20 см³ дихлорметана, центрифугируют, промывают три раза 10 см³ дихлорметана, затем три раза 20 см³ диэтилового эфира, сушат при пониженном давлении (13 кПа) над пентаоксидом фосфора. Таким образом получают 5,3 г 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ола в виде порошка розового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 235-240°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 300 МГц: 6,64 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,01 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,05 (с шир., 2H); 7,12 (д, J=8,5 Гц, 1H); 9,07 (с шир., 1H).

Масс-спектрометрия: EI: m/z 166: [M+]⁺ (основной пик).

Пример 7. 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен согласно способу, описанному в примере 6а), но исходя из 330 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевин и 239 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида в 25,6 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (94/6 об.)] получают 460 мг 2,6-дифторбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 195°C (по Кофлеру),

Спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 2,41 (м, 6H); 3,27 (м частично экранирован, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,76 (т шир., J=5,5 Гц, 1H); 7,05 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,42 (т шир., J=9,0 Гц, 2H); 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,79 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,93 (тт, J=6,0 и 9,0 Гц, 1H); 10,9 (м ушир., 1H).

Пример 8. 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как описано в примере 6а), но исходя из 300 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевин и 262 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида в 28 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 331 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде смолы бежевого цвета, которая имеет следующие характеристики:

температура плавления: 145°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 300 МГц: 3,28 (с, 3H); 3,32 (м частично экранирован, 2H); 3,41 (м, 2H); 6,84 (т

шир., J=5,5 Гц, 1H); 7,06 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,42 (т шир., J=8,5 Гц, 2H); 7,58 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,80 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,92 (тт, J=6,0 и 8,5 Гц, 1H); 10,8 (м ушир., 1H).

б) 1-(6-Гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевина.

1-(6-Гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевина может быть получена, как описано в примере бб), но исходя из 500 мг метил-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамата и 1,68 г 2-метоксиэтиламина в 10 см³ 1-метилпирролидин-2-она. Таким образом, получают 300 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил)мочевины в виде порошка серого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 225°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 3,28 (с, 3H); 3,32 (м частично экранирован, 2H); 3,41 (т, J=5,5 Гц, 2H); 6,79 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H); 6,81 (т шир. частично экранирован, J=5,5 Гц, 1H); 7,18 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,40 (д, J=8,5 Гц, 1H); 9,35 (с шир., 1H); 10,4 (с шир., 1H).

Пример 9. 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дифторбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 250 мг 1-(5-гидрокси-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевины в 16,4 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия добавляют 191 мг 2,6-дифторбензолсульфонилхлорида. Раствор перемешивают 24 ч при температуре около 20°C. После добавления 40 мг 2,6-дифторбензолсульфонилхлорида смесь перемешивают 5 ч при температуре около 20°C. Реакционную среду помещают в ледяную баню, затем выпавший осадок центрифугируют, промывают три раза 5 см³ ледяной воды и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (93/7 об.)] получают 167 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензимидазол-5-ила в виде порошка бледно-желтого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 190-192°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 2,41 (м, 6H); 3,28 (м частично экранирован, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,75 (дд, J=2,0 и 8,5 Гц, 1H); 6,98-7,35 (м ушир., 3H); 7,41 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,90 (м, 1H); 10,05 (м ушир., 1H), 11,75 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (CI): 482: [MH]⁺.

Пример 10. 2-(Трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила.

2-(Трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 9, но исходя из 250 мг 1-(5-гидрокси-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевины в 13,5 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 335 мг 2-трифторметилбензолсульфонилхлорида. После 5 суток перемешивания при температуре около 20°C реакционную среду выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа). После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)] полученный продукт загущают в 5 см³ диизопропилового эфира, затем фильтруют, промывают три раза 3 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 128 мг 2-(трифторметил)бензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 140-145°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 2,36-2,45 (м, 6H); 3,28 (м частично экранирован, 2H); 3,58 (м, 4H); 6,65 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 6,98 (м ушир., 1H); 7,27 (м шир., 2H); 7,86 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,97-8,04 (м, 2H); 8,18 (д, J=2,5 Гц, 1H); 10,05 (м ушир., 1H), 11,7 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=514 [MH]⁺.

Пример 11. 2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила.

2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 9, но исходя из 200 мг 1-(5-гидрокси-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевины в 13 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 162 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфонилхлорида. После 3 суток перемешивания при температуре около 20°C реакционную среду помещают в ледяную баню и образовавшийся осадок центрифугируют, промывают четыре раза 5 см³ воды и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный продукт загущают в 5 см³ диизопропилового эфира, затем центрифугируют, промывают три раза 2 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 63 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1H-бензимидазол-5-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 168°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 300 МГц: 2,40 (м, 6H); 2,42 (с, 3H); 3,28 (м частично экранирован, 2H); 3,59 (м,

4Н); 6,71 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,04 (м ушир., 1Н); 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,31 (м ушир., 1Н); 7,39 (д шир., J=7,5 Гц, 1Н); 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,65 (дд, J=2,0 и 7,5 Гц, 1Н); 10,0 (м ушир., 1Н), 11,7 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=494 [МН⁺].

Пример 12. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбамоил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбамоил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

К суспензии 300 мг 1-циклопропил-3-(5-гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)мочевины в 100 см³ ацетона прибавляют 186 мг триэтиламина и 349 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После перемешивания в течение ночи при температуре около 20°C прибавляют 90 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида и продолжают перемешивают еще в течение 24 ч. Реакционную среду выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа). Остаток обрабатывают 50 см³ воды и затем экстрагируют три раза 40 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении (0,5 кПа). После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (96,5/3,5 об.)] полученный продукт загущают в 10 см³ диэтилового эфира, затем фильтруют, промывают три раза 5 см³ диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 130 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(циклопропилкарбамоил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 160-165°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 0,47 (м, 2Н); 0,68 (м, 2Н); 2,62 (м, 1Н); 6,75 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,09 (м ушир., 1Н); 7,24 (м ушир., 1Н); 7,30 (д шир., J=8,5 Гц, 1Н); 7,68-7,79 (м, 3Н); 9,82 (м ушир., 1Н), 11,75 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=441 [МН⁺].

б) 1-Циклопропил-3-(5-гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)мочевина может быть получена следующим образом.

В реактор, предназначенный для микроволновой печи, емкостью 20 см³ помещают 3 г метил-(5-гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)карбамата в 15 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 4,19 г циклопропиламина. Герметично закрывают реактор и помещают его на 25 мин при 130°C в емкость микроволновой печи. Реакционную среду выпаривают досуха при пониженном давлении (0,2-0,4 кПа) с температурой бани 85°C. Остаток обрабатывают 100 см³ воды, загущают, центрифугируют и промывают три раза 80 см³ воды. Фильтровальную лепешку обрабатывают 30 см³ смеси дихлорметан/метанол (90/10 об.) и нерастворимую часть фильтруют. Эту операцию повторяют десять раз. Фильтраты выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа) и при температуре бани 50°C. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)] получают 300 мг 1-циклопропил-3-(5-гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)мочевины в виде кристаллов кремового цвета, которые имеют следующие характеристики:

температура плавления: 320°C,

спектр ЯМР 1Н при 300 МГц: 0,47 (м, 2Н); 0,67 (м, 2Н); 2,62 (м, 1Н); 6,48 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 6,74 (м шир., 1Н); 7,10 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,51 (м ушир., 1Н); 8,78 (м шир., 1Н); 9,57 (м очень ушир., 1Н), 12,65 (м очень ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=233 [МН⁺].

в) Метил-(5-гидрокси-1Н-бензимидазол-2-ил)карбамат был получен согласно способу, описанному в патенте US 6900235.

Пример 13. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-([2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-([2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

В реактор, предназначенный для микроволновой печи, помещают 300 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-([метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 5 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 787 мг 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этанамина. Герметично закрывают реактор и помещают на 20 мин при 120°C в емкость микроволновой печи. Реакционную среду выпаривают досуха при пониженном давлении (0,2 кПа) с температурой бани 85°C. Остаток обрабатывают 50 см³ воды, затем экстрагируют три раза 40 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют и сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении (2 кПа). После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный продукт загущают в 5 см³ диизопропилового эфира, фильтруют, промывают два раза 2 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 193 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-([2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 130°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 1,16 (м, 2Н); 1,28 (м, 1Н); 1,41 (м, 2Н); 1,64 (м, 2Н); 1,88 (м, 2Н); 2,77

(м, 2Н); 3,19 (к, J=7,0 Гц, 2Н); 3,42 (с, 2Н); 6,75 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1Н); 7,08 (м шир., 2Н); 7,18-7,34 (м, 6Н); 7,68-7,77 (м, 3Н); 9,90 (м ушир., 1Н), 11,7 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=602 [МН⁺].

б) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 5,5 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 3,4-диаминофенила в смеси 153 см³ метанола и 991 мг чистой уксусной кислоты прибавляют 3,4 г диметил-[(Z)-(метилтио)метилен]бис-карбамата. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После снижения температуры до температуры около 20°C осадок центрифугируют, промывают три раза 10 см³ метанола и сушат при пониженном давлении над гидроксидом калия. Получают 5,8 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 261°C (по Кофлеру),

Масс-спектрометрия: MS (EI): m/z=415 [М⁺].

в) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 3,4-диаминофенила может быть получен следующим образом.

К раствору 2 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 4-амино-3-нитрофенила в 85 см³ метанола и 33 см³ чистой уксусной кислоты прибавляют 2,25 г железа в виде порошка. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывают и промывают три раза 10 см³ предварительно нагретого метанола. Фильтрат выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа) и при температуре бани 50°C. Остаток обрабатывают 50 см³ воды, затем доводят рН до 8-9 добавлением гидрокарбоната натрия и экстрагируют пять раз 80 см³ дихлорметана. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа). После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (98/2 об.)] получают 900 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 3,4-диаминофенила в виде кристаллов оранжевого цвета, которые имеют следующие характеристики:

температура плавления: 100°C (по Кофлеру),

Масс-спектрометрия: MS (EI): m/z=332 [М⁺].

г) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 4-амино-3-нитрофенила может быть получен следующим образом.

К раствору 3,14 г 4-амино-3-нитрофенола в 50 см³ ацетона прибавляют 5 г 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. Оставляют при перемешивании в течение 5 мин, затем помещают реакционную среду в баню с ледяной водой для того, чтобы температура не превышала 30°C во время добавления 2,9 см³ триэтиламина. Происходит образование осадка, который перемешивают в течение 24 ч при температуре около 20°C. Добавляют 500 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида, затем после 2 ч перемешивания нерастворившуюся часть фильтруют, промывают три раза 30 см³ ацетона и оставляют. Фильтрат выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа) и остаток обрабатывают 1 л дихлорметана, затем промывают три раза 40 см³ воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа). Получают 3,28 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 4-амино-3-нитрофенила в виде кристаллов оранжевого цвета, которые имеют следующие характеристики:

температура плавления: 180°C (по Кофлеру),

масс-спектрометрия: MS (ES⁻): m/z=361 [МН⁻].

Нерастворившуюся часть обрабатывают 50 см³ воды, снова фильтруют, промывают три раза 30 см³ воды, центрифугируют и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 3,72 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 4-амино-3-нитрофенила в виде порошка желтого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 180°C (по Кофлеру),

масс-спектрометрия: MS (ES⁻): m/z=361 [МН⁻].

Пример 14. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-([2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-([2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 13а), но исходя из 300 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 4,5 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 500 мг 2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этанамина. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный продукт перекристаллизовывают при нагревании из 15 см³ ацетонитрила и центрифугируют при температуре около 20°C, промывают два раза 2 см³ ацетонитрила и три раза 4 см³ диэтилового эфира, затем сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 241 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-([2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка с фиолетовым оттенком, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 190-192°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 2,34-2,47 (м шир., 10Н); 3,26 (м частично экранирован, 2Н); 3,47 (с, 2Н); 6,74 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,09 (м ушир., 1Н); 7,20-7,35 (м, 7Н); 7,68-7,78 (м, 3Н); 10,0 (м очень ушир., 1Н), 11,75 (м очень ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=937 [МН⁺].

Пример 15. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(пиридин-3-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(пиридин-2-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 13а), но исходят из 200 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 7 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 260 мг 1-пиридин-2-илметанамина, осуществляя реакцию в течение 25 мин при 130°C. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученное твердое вещество загущают в 10 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, промывают три раза 5 см³ диизопропилового эфира, затем сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 160 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(пиридин-2-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 204°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 300 МГц: 4,49 (д, J=5,5 Гц, 2Н); 6,73 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,07 (с шир., 1Н); 7,24-7,31 (м, 2Н); 7,37 (д шир., J=8,0 Гц, 1Н); 7,67-7,81 (м, 4Н); 7,93 (м ушир., 1Н); 8,53 (д шир., J=5,5 Гц, 1Н); 10,1 (м ушир., 1Н), 11,85 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=492 [МН⁺].

Пример 16. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(пиридин-3-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(пиридин-3-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 13а), но исходят из 200 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 260 мг 1-пиридин-3-илметанамина, осуществляя реакцию в течение 25 мин при 130°C. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)] полученное твердое вещество загущают в 10 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, промывают три раза 5 см³ диизопропилового эфира, затем сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 169 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(пиридин-3-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 210°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 4,41 (д, J=6, 0 Гц, 2Н); 6,75 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,09 (с шир., 1Н); 7,29 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,38 (дд, J=5,0 и 8,0 Гц, 1Н); 7,68-7,76 (м, 5Н); 8,46 (дд, J=2,0 и 5,0 Гц, 1Н); 8,55 (д, J=2,5 Гц, 1Н); 10,15 (м ушир., 1Н), 11,7 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=492 [МН⁺].

Пример 17. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(пиридин-4-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(пиридин-4-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 13а), но исходят из 200 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 7 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 260 мг 1-пиридин-4-илметанамина, осуществляя реакцию в течение 25 мин при 130°C. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученное твердое вещество загущают в 10 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, промывают три раза 5 см³ диизопропилового эфира, затем сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 175 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(пиридин-4-илметил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 165-170°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 4,42 (д, J=6,0 Гц, 2Н); 6,75 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,08 (с шир., 1Н); 7,26-7,32 (м, 3Н); 7,66-7,78 (м, 3Н); 7,85 (м ушир., 1Н); 8,50 (д шир., J=5,5 Гц, 2Н); 10,35 (м ушир., 1Н), 11,7 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=492 [МН⁺].

Пример 18. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(бензилкарбамоил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(бензилкарбамоил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 13а), но исходят из 200 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 10 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 0,114 см³ бензиламина, осуществляя реакцию в течение 25 мин при 130°C. Получают 181 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(бензилкарбамоил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 195°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 4,39 (д, J=6,0 Гц, 2Н); 6,74 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,09 (с шир., 1Н); 7,20-7,39 (м, 6Н); 7,60-7,80 (м, 4Н); 10,1 (м ушир., 1Н), 11,8 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=491 [МН⁺].

Пример 19. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиридин-3-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиридин-3-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 13а), но исходя из 200 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 147 мг 2-пиридин-3-илэтанамин, осуществляя реакцию в течение 25 мин при 130°C. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученное твердое вещество загущают в 3 см³ ацетонитрила, центрифугируют, промывают два раза 0,5 см³ ацетонитрила, затем три раза 5 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 132 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-пиридин-3-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 131°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 2,82 (т, J=6,5 Гц, 2Н); 3,44 (к, J=6,5 Гц, 2Н); 6,74 (д шир., J=8,5 Гц, 1Н); 7,07 (м ушир., 1Н); 7,25-7,35 (м, 3Н); 7,64-7,78 (м, 4Н); 8,43 (д шир., J=5,5 Гц, 1Н); 8,47 (с шир., 1Н); 9,97 (м ушир., 1Н); 11,8 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=506 [МН⁺].

Пример 20. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 13а), но исходя из 200 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 172 мг 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамин, осуществляя реакцию в течение 25 мин при 130°C. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (80/20 об.)] полученное твердое вещество загущают в 10 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, промывают два раза 3 см³ диизопропилового эфира, затем сушат досуха при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 196 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 180°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 2,16 (с, 3Н); 2,22-2,54 (м частично экранирован, 10Н); 3,27 (м частично экранирован, 2Н); 6,75 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1Н); 7,08 (м шир., 1Н); 7,28 (д, J=9,0 Гц, 1Н); 7,34 (м, ушир., 1Н); 7,67-7,79 (м, 3Н); 10,0 (м ушир., 1Н), 11,8 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=527 [МН⁺].

Пример 21.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиперазин-1-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиперазин-1-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 340 мг трет-бутил-4-(2-{{(5-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1Н-бензимидазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперазин-1-карбоксилата в 60 см³ дихлорметана добавляют 631 мг трифторуксусной кислоты. Оставляют при перемешивании в течение 24 ч при температуре около 20°C, затем добавляют 590 мг трифторуксусной кислоты. Реакционную среду оставляют при перемешивании в течение трех суток, затем выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа). Остаток обрабатывают 25 см³ воды, доводят рН до 9 добавлением карбоната калия, затем экстрагируют три раза 50 см³ этилацетата. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа). После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: хлороформ/метанол/28%-й водный раствор аммиака (12/6/0,5 об.)] полученную смолу загущают в 25 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, промывают три раза 2 см³ диизопропилового эфира, затем сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 165 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-пиперазин-1-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 145-150°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 300 МГц: 2,34 (м, 4Н); 2,39 (т, J=6,5 Гц, 2Н); 2,71 (м, 4Н); 3,26 (м частично экранирован, 2Н); 6,75 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1Н); 7,09 (м шир., 1Н); 7,21 (м ушир., 1Н); 7,29 (д, J=9,0 Гц, 1Н); 7,66-7,79 (м, 3Н); 9,98 (м очень ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=513 [МН⁺].

б) трет-Бутил-4-(2-{{(5-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1Н-бензимидазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперазин-1-карбоксилат может быть получен, как описано в примере 13а), но исходя из 300 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 8 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 827 мг трет-бутил-4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-карбоксилата. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (92,5/7,5 об.)] полученную смолу оранжевого цвета загущают в 20 см³ диизопропилового эфира, твердый продукт центрифугируют, промывают три раза 5 см³ диизопропилового эфира, затем сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 353 мг трет-бутил-4-(2-{{(5-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1Н-

бензимидазол-2-ил)карбамоил]амино}этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния=0,307 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)]

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=613 [МН⁺].

Пример 22. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиперидин-4-илэтил)карбамоил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиперидин-4-илэтил)карбамоил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 21а, но исходя из 250 мг трет-бутил-4-(2-{{(5-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1Н-бензимидазол-2-ил)карбамоил]амино}этил)пиперазин-1-карбоксилата в 50 см³ дихлорметана и 835 мг трифторуксусной кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: хлороформ/метанол/28%-й водный раствор аммиака (12/3/0,5 об.)] полученную смолу загущают в 8 см³ дихлорметана, твердое вещество центрифугируют, промывают два раза 3 см³ дихлорметана и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 143 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-пиперидин-4-илэтил)карбамоил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 165°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 1,02 (м, 2Н); 1,38 (м, 3Н); 1,61 (м, 2Н); 2,43 (дт, J=2,5 и 12,0 Гц, 2Н); 2,91 (м, 4Н); 3,20 (к, J=6,5 Гц, 2Н); 6,73 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,07 (д, J=2,5 Гц, 1Н); 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,30 (м ушир., 1Н); 7,68-7,78 (м, 3Н); 9,70 (м очень ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=512 [МН⁺].

б) трет-Бутил-4-(2-{{(5-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1Н-бензимидазол-2-ил)карбамоил]амино}этил)пиперидин-1-карбоксилат может быть получен, как описано в примере 13а, но исходя из 300 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в 8 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 823 мг трет-бутил-4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксилата. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный продукт очищают на колонке из диоксида кремния [элюент: градиент дихлорметан/метанол от 98/2 до 95/5 об.]. Получают 93 мг трет-бутил-4-(2-{{(5-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1Н-бензимидазол-2-ил)карбамоил]амино}этил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета, который имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния=0,416 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=612 [МН⁺].

Пример 23. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 13б, но исходя из 900 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 3,4-диаминофенила в 25 см³ метанола, 162 мг уксусной кислоты и 784 мг ди-трет-бутил-[(Z)-(метилтио)метилен]бис-карбамата. После кипячения с обратным холодильником в течение 3 ч раствор охлаждают, выпаривают досуха при пониженном давлении (2 кПа) и остаток обрабатывают 60 см³ насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют три раза 50 см³ дихлорметана. Объединенные органические фазы промывают три раза 20 см³ воды, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан] полученный продукт перекристаллизовывают при нагревании из 5 см³ ацетонитрила. Затем смесь помещают в водяную баню с температурой около 5°C, затем образовавшийся осадок фильтруют, промывают три раза 2 см³ ацетонитрила и сушат при пониженном давлении. Получают 193 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 205°C (по Кофлеру),

Спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 1,51 (с, 9Н); 6,79 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,10 (м ушир., 1Н); 7,33 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,68-7,78 (м, 3Н); 11,05 (м очень ушир., 1Н); 11,95 (м очень ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=458 [МН⁺].

Пример 24. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 468 мг N-[(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий-гексафторфосфата в 5 см³ диметилформамида добавляют 159 мг диизопропилэтиламина и 106 мг циклопропанкарбоновой кислоты. После перемешивания реакционной среды в течение 1 ч при температуре около 20°C добавляют 220 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1Н-бензимидазол-5-ила. Оставляют при перемешивании в течение ночи при температуре около 20°C. Реакционную среду разбавляют с помощью 50 см³ воды, нерастворившуюся часть фильтруют, промывают три раза 5 см³ воды, центрифугируют и сушат потоком воздуха. Полученный твердый продукт загущают в 10 см³ смеси диэтилового эфира с ацетонитрилом (7/3 об.), затем центрифугируют, промывают три раза 2 см³ диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 98 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка бе-

лого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 242°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ^1H при 400 МГц: 0,86-0,96 (м, 4H); 1,96 (м, 1H); 6,80 (д шир., J=9,0 Гц, 1H); 7,17 (м шир., 1H); 7,37 (д шир., J=9,0 Гц, 1H); 7,68-7,79 (м, 3H); 11,9 (м ушир., 1H); 12,15 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES^+): $m/z=426$ [MH^+].

б) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-амино-1H-бензимидазол-5-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 250 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1H-бензимидазол-5-ила в 20 см³ дихлорметана добавляют 746 мг трифторуксусной кислоты. После перемешивания в течение ночи при температуре около 20°C снова добавляют 746 мг трифторуксусной кислоты. После перемешивания в течение 24 ч реакционную среду концентрируют досуха при пониженном давлении (2 кПа), затем обрабатывают 40 см³ насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагируют пять раз при помощи 60 см³ дихлорметана, объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2 кПа). После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)] полученную смолу загущают в 5 см³ пентана, полученный твердый продукт центрифугируют, затем промывают три раза 2 см³ пентана и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 80 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1H-бензимидазол-5-ила в виде порошка бежевого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 235°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ^1H при 400 МГц: 6,32 (с, 2H); 6,56 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H); 6,79 (м ушир., 1H); 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,67-7,77 (м, 3H); 10,8 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES^+): $m/z=358$ [MH^+].

Пример 25. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-пиридин-3-илпропаноил)амино]-1H-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-пиридин-3-илпропаноил)амино]-1H-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 24, но исходя из раствора 468 мг N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метиле]-N-метилметанаминий-гексафторфосфата в 5 см³ диметилформамида, 159 мг диизопропилэтиламина и 186 мг 3-пиридин-3-илпропановой кислоты и 220 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1H-бензимидазол-5-ила. После перемешивания в течение ночи реакционную среду разбавляют с помощью 150 см³ воды и экстрагируют три раза 30 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из 3 см³ ацетонитрила при кипячении с обратным холодильником, реакционную среду помещают в водяную баню с температурой около 5°C, образовавшийся осадок центрифугируют, промывают два раза 1 см³ ацетонитрила и три раза 2 см³ диэтилового эфира. Твердый продукт сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 235 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(3-пиридин-3-илпропаноил)амино]-1H-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 188°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ^1H при 400 МГц: наблюдается расщепление 50%-50% таутомеров, показывающие: 2,80 (т, J=7,0 Гц, 2H); 2,96 (т, J=7,0 Гц, 2H); 6,80 (д шир. J= 9,0 Гц, 0,5H); 6,83 (д шир., J=9,0 Гц, 0,5H); 7,11 (с шир., 0,5H); 7,24 (с шир., 0,5H); 7,31 (дд, J=5,0 и 8,5 Гц, 1H); 7,36 (д, J=9,0 Гц, 0,5H); 7,40 (д, J=9,0 Гц, 0,5H); 7,67 (тд, J=2,0 и 8,0 Гц, 1H); 7,69-7,79 (м, 3H); 8,40 (дд, J=2,0 и 5,0 Гц, 1H); 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H); 11,6 (м шир., 1H); 12,15 (с шир., 0,5H); 12,25 (с шир., 0,5H).

Масс-спектрометрия: MS (ES^+): $m/z=491$ [MH^+].

Пример 26. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[[3-(1-бензоилпиперидин-4-ил)пропаноил]амино]-1H-бензимидазол-5-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[[3-(1-бензоилпиперидин-4-ил)пропаноил]амино]-1H-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 24, но исходя из раствора 468 мг N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метиле]-N-метилметанаминий-гексафторфосфата в 10 см³ диметилформамида, 159 мг диизопропилэтиламина и 321 мг 3-(1-бензоилпиперидин-4-ил)пропановой кислоты и 220 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1H-бензимидазол-5-ила. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученную смолу загущают в 5 см³ ледяного ацетонитрила, центрифугируют, промывают три раза 2 см³ ацетонитрила и три раза 5 см³ диизопропилового эфира, затем сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 166 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[[3-(1-бензоилпиперидин-4-ил)пропаноил]амино]-1H-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 135°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ^1H при 400 МГц: 1,11 (м шир., 2H); 1,47-1,84 (м, 5H); 2,47 (м частично экранирован, 2H); 2,73 (м ушир., 1H); 2,97 (м ушир., 1H); 3,54 (м ушир., 1H); 4,45 (м ушир., 1H); 6,81 (д шир., J=8,5 Гц, 1H); 7,17 (с шир., 1H); 7,31-7,46 (м, 6H); 7,68-7,79 (м, 3H); 11,6 (м ушир., 1H); 12,2 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES^+): $m/z=601$ [MH^+].

3-(1-Бензоилпиперидин-4-ил)пропановую кислоту можно получить, как описано в патенте EP 0602242 A1.

Пример 27. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-пиперидин-4-илпропаноил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-пиперидин-4-илпропаноил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 21а, но исходя из 330 мг трет-бутил-4-{3-[(5-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино}-3-оксопропил}пиперидин-1-карбоксилата, 40 см³ дихлорметана и 755 мг трифторуксусной кислоты. После доведения рН среды до 8-9 добавлением карбоната калия, образовавшийся осадок фильтруют, затем загущают в 5 см³ этилацетата, центрифугируют и промывают три раза 1 см³ этилацетата. Получают 91 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(3-пиперидин-4-илпропаноил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 135°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 1,02 (м, 2Н); 1,33 (м, 1Н); 1,53 (к, J=7,0, 2Н); 1,61 (т, 2Н); 2,39-2,52 (м частично экранирован, 4Н); 2,94 (м, 2Н); 6,82 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1Н); 7,17 (м ушир., 1Н); 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1Н); 7,68-7,79 (м, 3Н); 11,5 (м очень ушир., 2Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=497 [МН⁺].

б) трет-Бутил-4-{3-[(5-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино}-3-оксопропил}пиперидин-1-карбоксилат может быть получен, как описано в примере 24, но исходя из 468 мг N-[(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метиле]N-метилметанаминий-гексафторфосфата в 5 см³ диметилформамида, 159 мг диизопропилэтиламина и 316 мг 3-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]пропановой кислоты и 220 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1Н-бензимидазол-5-ила. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (97/3 об.)] получают 336 мг трет-бутил-4-{3-[(5-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино}-3-оксопропил}пиперидин-1-карбоксилат в виде прозрачной меренги, которая имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,215 [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)]

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=597 [МН⁺].

Пример 28. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(4-пиперидин-4-илбутаноил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(4-пиперидин-4-илбутаноил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 21а, но исходя из 190 мг трет-бутил-4-{4-[(5-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино}-4-оксобутил}пиперидин-1-карбоксилата, 50 см³ дихлорметана и 532 мг трифторуксусной кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: хлороформ/метанол/28%-й водный раствор аммиака (12/3/0,5 об.)] получают твердый продукт, который загущают в 5 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, промывают три раза 2 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 67 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(4-пиперидин-4-илбутаноил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 0,98 (м, 2Н); 1,14-1,35 (м, 3Н); 1,53-1,69 (м, 4Н); 2,36-2,54 (м частично экранирован, 4Н); 2,91 (м, 2Н); 6,82 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,17 (с ушир., 1Н); 7,38 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,68-7,79 (м, 3Н); 11,2 (м очень ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=511 [МН⁺].

б) трет-Бутил-4-{4-[(5-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино}-4-оксобутил}пиперидин-1-карбоксилат может быть получен, как описано в примере 24, но исходя из раствора 424 мг N-[(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метиле]N-метилметанаминий-гексафторфосфата в 20 см³ диметилформамида, 144 мг диизопропилэтиламина и 303 мг 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]бутановой кислоты и 200 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1Н-бензимидазол-5-ила. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (98/2 об.)] получают 196 мг трет-бутил-4-{4-[(5-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино}-4-оксобутил}пиперидин-1-карбоксилата в виде смолы с желтым оттенком, которая имеет следующие характеристики:

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 0,92 (м, 2Н); 1,22 (м, 2Н); 1,38 (с, 9Н); 1,39 (м частично экранирован, 1Н); 1,63 (м, 4Н); 2,41 (т, J=6,5 Гц, 2Н); 2,65 (м ушир., 2Н); 3,90 (м, 2Н); 6,80 (д шир., J=9,0 Гц, 1Н); 7,15 (м ушир., 1Н); 7,37 (д, J=9,0 Гц, 1Н); 7,67-7,79 (м, 3Н); 11,5 (м ушир., 1Н); 12,2 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=611 [МН⁺].

Пример 29. 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила.

а) 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 24, но исходя из 468 мг N-[(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метиле]N-метилметанаминий-гексафторфосфата в 5 см³ диметилформамида, 159 мг диизопропилэтиламина и 106 мг циклопропанкарбонической кислоты, и 200 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-амино-1Н-бензимидазол-5-ила. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида

кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный твердый продукт загущают в 5 см³ диэтилового эфира, затем центрифугируют, промывают три раза 2 см³ диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 135 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде кристаллов кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 174°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: наблюдается расщепление 50%-50% таутомеров, показывающих 0,91 (м, 4Н); 1,96 (м, 1Н); 6,80 (м шир., 1Н); 7,14 (м шир., 0,5Н); 7,23 (м шир., 0,5Н); 7,35-7,44 (м, 3Н); 7,91 (м, 1Н); 11,9 (с шир., 1Н); 12,1-12,25 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=394 [МН⁺].

б) 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-амино-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 21а, но исходя из 930 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила, 20 см³ дихлорметана и 3 г трифторуксусной кислоты. После перекристаллизации из ацетонитрила получают 163 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-амино-1Н-бензимидазол-5-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 215°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 300 МГц: 6,35 (с, 2Н); 6,54 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 6,79 (м ушир., 1Н); 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,39 (т, J=9,0 Гц, 2Н); 7,89 (м, 1Н); 10,9 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (CI): m/z=326 [МН⁺].

в) 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила может быть получен, как описано в примере 136, но исходя их 900 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 3,4-диаминофенила, 14 см³ метанола, 180 мг уксусной кислоты и 1,044 г ди-трет-бутил-[(Z)-(метилтио)метилен]бис-карбамата. После кипячения с обратным холодильником в течение 4 ч смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2 кПа). После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 656 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ила в виде смолы оранжевого цвета, который имеет следующие характеристики:

спектр ЯМР 1Н при 300 МГц: 1,51 (с, 9Н); 6,79 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1Н); 7,11 (м шир., 1Н); 7,35 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,40 (т, J=9,0 Гц, 2Н); 7,90 (м, 1Н); 11,05 (м шир., 1Н); 12,0 (м шир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=461 [МН⁺].

г) 2,6-Дифторбензолсульфонат 3,4-диаминофенила может быть получен следующим образом.

К раствору 2 г 3,4-диаминофенола в 150 см³ ацетона прибавляют 2,264 см³ триэтиламина и 3,425 г 2,6-дифторбензолсульфонилхлорида. Реакционную среду перемешивают при температуре около 20°C в течение ночи. Нерастворившуюся часть фильтруют, промывают три раза 50 см³ ацетона и фильтрат выпаривают досуха при пониженном давлении (3,5 кПа). Остаток обрабатывают 300 см³ дихлорметана и промывают три раза 50 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 650 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 3,4-диаминофенила в виде смолы черного цвета, который имеет следующие характеристики:

спектр ЯМР 1Н при 300 МГц: 4,57 (с шир., 2Н); 4,77 (с шир., 2Н); 6,02 (дд, J=3,0 и 8,5 Гц, 1Н); 6,33 (д, J=3,0 Гц, 1Н); 6,37 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,38 (т, J=9,0 Гц, 2Н); 7,87 (м, 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=301 [МН⁺].

3,4-Диаминофенол может быть получен согласно способу, описанному A. Schmidt и сопр. в *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2003, 1(23), 4342.

Пример 30. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(пиридин-2-илметил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(пиридин-2-илметил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как описано в примере 9, но исходя из 415 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(пиридин-2-илметил)мочевины в 34,5 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 678 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После перемешивания в течение ночи при температуре около 20°C осадок центрифугируют, промывают два раза 5 см³ воды и сушат при пониженном давлении. Получают 511 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(пиридин-2-илметил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества песочного цвета, которое имеет следующие характеристики:

температура плавления: 118°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 4,51 (д, J=5,5 Гц, 2Н); 7,05 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1Н); 7,18-7,44 (м, 3Н); 7,60 (д, J=9,0 Гц, 1Н); 7,70-7,87 (м, 5Н); 8,55 (д шир., J=5,5 Гц, 1Н); 11,1 (м шир., 1Н).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=509 [МН⁺].

б) 1-(6-Гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(пиридин-2-илметил)мочевина может быть получена, как описано в примере 13а, но исходя из 400 мг метил-6-гидрокси-2-имино-1,3-бензотиазол-3(2Н)-карбоксилата в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 960 мг 1-пиридин-2-илметанамина. После выдерживания в течение 25 мин в микроволновой печи при температуре 150°C смесь выпаривают досуха при пониженном давлении. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорме-

тан/метанол (95/5 об.]) получают 415 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(пиридин-2-илметил)мочевины в виде твердого вещества желтого цвета, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,34 [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)]

Масс-спектрометрия: MS (EI): m/z=509 [M⁺].

в) Метил-6-гидрокси-2-имино-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилат может быть получен следующим образом.

В трехгорлую колбу помещают 956 мг метил-2-имино-6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилата в 38 см³ 5N водного раствора гидроксида калия. Раствор перемешивают при температуре около 20°C в течение 5 ч. Реакционную среду помещают в баню с температурой 0°C, затем добавляют по каплям уксусную кислоту до получения pH 5-6. Осадок центрифугируют, затем промывают два раза 5 см³ воды. Твердый продукт обрабатывают 10 см³ воды, перемешивают в течение 2 ч, затем центрифугируют и промывают два раза 2 см² воды и сушат в потоке воздуха. Получают 270 мг метил-6-гидрокси-2-имино-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилата в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

масс-спектрометрия: MS (EI): m/z=224 [M⁺].

г) Метил-2-имино-6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилат может быть получен следующим образом.

В трехгорлую колбу вводят 1 г 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ола в 15 см³ пиридина. Добавляют по каплям 1,02 см³ метилхлорформиата, не допуская, чтобы температура поднялась выше 25°C. После перемешивания в течение 5 ч добавляют 0,5 см³ метилхлорформиата. Реакционную среду перемешивают при температуре около 20°C в течение ночи. Добавляют 30 см³ воды, центрифугируют образовавшийся осадок, промывают три раза 5 см³ воды, затем сушат над пентаоксидом фосфора. Получают 956 мг метил-2-имино-6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,53 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)]

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=283 [MH⁺].

Пример 31. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбамоил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбамоил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как описано в примере 9, но исходя из 144 мг 1-циклопропил-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевины в 14,5 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 284 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После фильтрации реакционной среды осадок промывают два раза 5 см³ воды и сушат при пониженном давлении. Получают 229 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(циклопропилкарбамоил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества белого цвета, которое имеет следующие характеристики:

температура плавления: 128°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 400 МГц: 1,48 (м, 2H); 1,68 (м, 2H); 2,61 (м, 1H); 6,93 (с шир., 1H); 7,04 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,58 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,79 (м, 3H); 7,81 (д, J=2,5 Гц, 1H); 10,65 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=458 [MH⁺].

б) 1-Циклопропил-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевина может быть получена, как описано в примере 13а, но исходя из 260 мг метил-6-гидрокси-2-имино-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилата в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 330 мг циклопропиламина и после выдерживания смеси в микроволновой печи в течение 25 мин при температуре 150°C. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 144 мг 1-циклопропил-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевины в виде твердого вещества белого цвета, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,29 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)]

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=250 [MH⁺].

Пример 32. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(2-метоксиэтил)карбамоил]амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(2-метоксиэтил)карбамоил]амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как описано в примере 9, но исходя из 300 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтила) в 22,4 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 303 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный продукт загущают в 10 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, затем промывают три раза 3 см³ диизопропилового эфира, сушат над пентаоксидом фосфора.

Получают 315 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(2-метоксиэтил)карбамоил]амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 210°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 300 МГц: 3,28 (с, 3H); 3,32 (м частично экранирован, 2H); 3,40 (м, 2H); 6,83 (т шир., J=6,0 Гц, 1H); 7,04 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,69-7,78 (м, 3H); 7,80 (д, J=2,5 Гц, 1H); 10,75 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=630 [МН⁺].

Пример 33. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как описано в примере 9, но исходя из 410 мг 1-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевины в 25 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 490 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. Образовавшийся осадок центрифугируют, промывают два раза 5 см³ воды и сушат при пониженном давлении. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)] полученный твердый продукт закупают в 10 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, затем промывают два раза 2 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 338 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-({[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества зеленого цвета, которое имеет следующие характеристики:

температура плавления: 105°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 400 МГц: 1,11-1,45 (м ушир., 5H); 1,67 (м, 2H); 1,91 (м ушир., 1H); 2,50 (м экранирован, 1H); 2,82 (м ушир., 2H); 3,17 (к, J=6,5 Гц, 2H); 3,23-3,64 (м ушир., частично экранирован, 2H); 6,70 (м шир., 1H); 7,03 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,22-7,37 (м ушир., 5H); 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,81 (м, 4H); 10,75 (м шир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=619 [МН⁺].

б) 1-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевина может быть получена, как описано в примере 13а, но исходя из 300 мг метил-6-гидрокси-2-имино-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилата в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 1,46 г 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этанамин. После выдерживания смеси в микроволновой печи в течение 25 мин при температуре 150°C реакционную среду концентрируют досуха при пониженном давлении. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 410 мг 1-[2-(4-бензилпиперидин-4-ил)этил]-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевины в виде твердого вещества бежевого цвета, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,14 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)]

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=410 [МН⁺].

Пример 34. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 9, но исходя из 421 мг 1-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевины в 25,5 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 502 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. Образовавшийся осадок центрифугируют, промывают два раза 5 см³ воды и сушат в потоке воздуха. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)] полученный твердый продукт закупают в 10 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, затем промывают два раза 5 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 311 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества белого цвета, которое имеет следующие характеристики:

температура плавления: 102°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 400 МГц: 2,33-2,46 (м, 10H); 3,25 (к, J=6,5 Гц, 2H); 3,46 (с, 2H); 6,78 (м шир., 1H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,20-7,33 (м, 5H); 7,54 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,80 (м, 4H); 10,05 (м очень ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=620 [МН⁺].

б) 1-[2-(4-Бензилпиперазин-1-ил)этил]-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевина может быть получена, как в примере 13а, но исходя из 300 мг метил-6-гидрокси-2-имино-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилата в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 440 мг 2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этанамин. После выдерживания смеси в микроволновой печи в течение 25 мин при температуре 150°C реакционную среду концентрируют досуха при пониженном давлении. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)] получают 421 мг 1-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]-3-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевины в виде смолистого вещества желтого цвета, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,14 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=412 [МН⁺].

Пример 35. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(пиперидин-4-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила в виде соли с трифторуксусной кислотой.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(пиперидин-4-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила в виде соли с трифторуксусной кислотой может быть получен, как в примере 21а, но исходя из 120 мг трет-бутил-4-(2-({[6-({[2,6-дихлорфенил]сульфонил]окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата в 5 см³ дихлорметана и 0,174 см³ трифторуксусной кислоты. Получают

25 мг соли 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-пиперидин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила с трифторуксусной кислотой в виде твердого продукта белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 240°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 1,20 (м, 2H); 1,41 (м, 2H); 1,50 (м, 1H); 1,78 (м, 2H); 2,73 (м, 2H); 3,18 (м, 2H); 6,77 (т шир., J=5,5 Гц, 1H); 7,03 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H); 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,70-7,82 (м, 4H); 8,76 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=529 [МН⁺].

б) трет-Бутил-4-(2-{{(6-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперидин-1-карбоксилат может быть получен, как в примере 9, но исходя из 230 мг трет-бутил-4-(2-{{(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперидин-1-карбоксилата в 5,5 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 149 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 120 мг трет-бутил-4-(2-{{(6-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного смолистого вещества, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,44 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=629 [МН⁺].

в) трет-Бутил-4-(2-{{(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперидин-1-карбоксилат может быть получен, как в примере 13а, но исходя из 400 мг метил-6-гидрокси-2-имино-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилата в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 1,6 г трет-бутил-4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксилата. После выдерживания в микроволновой печи в течение 25 мин при температуре 150°C смесь выпаривают досуха при пониженном давлении. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 230 мг трет-бутил-4-(2-{{(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперидин-1-карбоксилата в виде смолистого вещества желтого цвета, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,39 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=421 [МН⁺].

Пример 36. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиперазин-1-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиперазин-1-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 21а, но исходя из 307 мг трет-бутил-4-(2-{{(6-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперазин-1-карбоксилата в 5 см³ дихлорметана и 0,443 см³ трифторуксусной кислоты. После обработки остаток загущают с 5 см³ диизопропилового эфира, затем центрифугируют, промывают два раза 2 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 120 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-пиперазин-1-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого продукта белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 158°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 300 МГц: 2,32 (м, 4H); 2,38 (т, J=6,5 Гц, 2H); 2,71 (м, 4H); 3,25 (м частично экранирован, 2H); 6,75 (м шир., 1H); 7,03 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,69-7,80 (м, 4H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=530 [МН⁺].

б) трет-Бутил-4-(2-{{(6-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперазин-1-карбоксилат может быть получен, как в примере 9, но исходя из 589 мг трет-бутил-4-(2-{{(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперазин-1-карбоксилата в 14 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 377 мг 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. Образовавшийся осадок центрифугируют, промывают два раза 5 см³ воды и сушат в потоке воздуха. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 229 мг трет-бутил-4-(2-{{(6-{{(2,6-дихлорфенил)сульфонил}окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества бежевого цвета, которое имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,45 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=630 [МН⁺].

в) трет-Бутил-4-(2-{{(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперазин-1-карбоксилат может быть получен, как в примере 13а, но исходя из 500 мг метил-6-гидрокси-2-имино-1,3-бензотиазол-3(2H)-карбоксилата в 6 см³ 1-метил-2-пирролидинона и 2 г трет-бутил-4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-карбоксилата и после выдерживания в микроволновой печи в течение 25 мин при температуре 150°C. После флеш-хроматографии [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 589 мг трет-бутил-4-(2-{{(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамоил}амино}этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде маренги бледно-желтого цвета, которая имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния = 0,166 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=422 [МН⁺].

Пример 37. 2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 9, но исходя из 300 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-метоксиэтил), 22,44 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 278 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфонилхлорида. После флеш-хроматографии [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный твердый продукт загущают в 10 см³ изопропилового эфира, центрифугируют, промывают три раза 3 см³ диизопропилового эфира и сушат над пентаоксидом фосфора. Получают 235 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфоната 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка кремового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 187°C и более 260°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 300 МГц: 2,46 (с, 3H); 3,28 (с, 3H); 3,33 (м частично экранирован, 2H); 3,40 (м, 2H); 6,84 (т шир., J=6,0 Гц, 1H); 6,98 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,43 (дд, J=2,5 и 7,5 Гц, 1H); 7,55 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,59-7,71 (м, 2H); 7,74 (д, J=2,5 Гц, 1H); 10,75 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=240 [МН⁺].

Пример 38. 2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 9, но исходя из 234 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевин в 18,1 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 329 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфонилхлорида. После перекристаллизации из ацетонитриле получают 196 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества бежевого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 131°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 400 МГц: 2,36-2,44 (м шир., 6H); 2,46 (с, 3H); 3,27 (м частично экранирован, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,77 (м шир., 1H); 6,97 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,43 (д шир., J=7,5 Гц, 1H); 7,54 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,63 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (д шир., J=7,5 Гц, 1H); 7,74 (д, J=2,5 Гц, 1H); 10,95 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=240 [МН⁺].

Пример 39. 2-Амино-4,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

2-Амино-4,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 9, но исходя из 500 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевин в 15,5 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 445 мг 2-амино-4,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный твердый продукт загущают в 5 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, промывают два раза 2 см³ диизопропилового эфира, затем сушат при пониженном давлении при температуре 35°C. Получают 110 мг 2-амино-4,6-дихлорбензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества бежевого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 128°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 400 МГц: 2,40 (м, 6H); 3,27 (м частично экранирован, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,75 (с шир., 2H); 6,82 (м шир., 1H); 6,87 (д, J=2,5 Гц, 1H); 6,92 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,04 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H); 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,78 (с шир., 1H); 11,1 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=546 [МН⁺].

Пример 40. 2-Хлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

2-Хлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 9, но исходя из 245 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевин в 7,6 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 0,114 см³ 2-хлорбензолсульфонилхлорида. Получают 126 мг 2-хлорбензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества белого цвета, которое имеет следующие характеристики:

температура плавления: 100°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 300 МГц: 2,40 (м, 6H); 3,27 (м частично экранирован, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,77 (т шир., J=5,5 Гц, 1H); 6,98 (дд, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H); 7,48-7,58 (м, 2H); 7,74 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,81 (дт, J=1,5 и 7,5 Гц, 1H); 7,86-7,93 (м, 2H); 11,0 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS (ES⁺): m/z=497 [МН⁺].

Пример 41. 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен следующим образом.

В трехгорлую колбу вводят 217 мг 1H-бензотриазол-1-ола, 308 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида и 151 мг циклопропанкарбоневой кислоты в 10 см³ ДМФ.

Раствор перемешивают в течение 1 ч при температуре около 20°C. К этому раствору добавляют 500 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в 10 см³ ДМФ. После перемешивания в течение 20 ч при температуре около 20°C добавляют 75 мг циклопропанкарбоновой кислоты и продолжают перемешивание еще 24 ч. После концентрирования досуха при пониженном давлении остаток обрабатывают 50 см³ воды и экстрагируют три раза 50 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении (2 кПа) при температуре бани 50°C. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/ацетонитрил/метанол (95/4/1 об.)] получают 213 мг твердого продукта, который хроматографируют на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/ацетонитрил (95/5 об.)] и получают 143 мг 2,6-дифторбензолсульфоната 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 145°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 0,92-0,98 (м, 4H); 1,99 (м, 1H); 7,14 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,42 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,72 (д, J= 9,0 Гц, 1H); 7,89 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,93 (м, 1H); 12,7 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: СI: m/z=411 [M+H]⁺.

б) 2,6-Дифторбензолсульфонат 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 1 г 2-амино-1,3-бензотиазола-6-ола в 66 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия добавляют 1,279 г 2,6-дифторбензолсульфонилхлорида. Раствор перемешивают в течение 5 суток при температуре около 20°C. После добавления 10 см³ воды осадок центрифугируют, затем промывают два раза 3 см³ ледяной воды и сушат при пониженном давлении над пентаоксидом фосфора. Получают 2,1 г 2,6-дифторбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка розового цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 175°C (по Кофлеру).

Масс-спектрометрия: EI: m/z=342 [M⁺].

Пример 42. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41а, но исходя из 450 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в 20 см³ ДМФ, 178 мг 1H-бензотриазол-1-ола, 253 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N-этилкарбодиимида и 207 мг циклопропанкарбоновой кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан] получают твердый белый продукт, который обрабатывают 10 см³ диизопропилового эфира, затем центрифугируют, промывают два раза 2 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 108 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 245°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 300 МГц: 0,92-0,99 (м, 4H); 1,99 (м, 1H); 7,12 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,70 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,73-7,81 (м, 3H); 7,88 (д, J=2,5 Гц, 1H); 10,75 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: СI: m/z=443 [MH⁺].

в) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41б, но исходя из 1 г 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ола, 66 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 1,48 г 2,6-дихлорбензолсульфонилхлорида. Получают 2,06 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого продукта коричневого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 198°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 300 МГц: 6,87 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,26 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,58 (д, J=2,5 Гц, 1H); 7,66 (с шир., 2H); 7,68-7,79 (м, 3H).

Масс-спектрометрия: EI: m/z=374 [M⁺].

Пример 43. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-пиридин-3-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-пиридин-3-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41а, но исходя из 375 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в 20 см³ ДМФ, 148 мг 1H-бензотриазол-1-ола, 211 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N-этилкарбодиимида и 302 мг 3-пиридин-3-илпропановой кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают твердый белый продукт, который обрабатывают 10 см³ диэтилового эфира, затем центрифугируют, промывают два раза 2 см³ диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 60 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(3-пиридин-3-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 240°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 2,83 (т, J=7,5 Гц, 2H); 2,96 (т, J=7,5 Гц, 2H); 7,10 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,31 (дд, J=5,5 и 8,5 Гц, 1H); 7,64-7,80 (м, 5H); 7,89 (д, J=2,5 Гц, 1H); 8,39 (дд, J=2,0 и 5,0 Гц, 1H);

8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H); 12,5 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: ES^+ : $m/z=508$ [МН+].

Пример 44. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-морфолин-4-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-морфолин-4-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41а, но исходя из 440 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в 10 см³ ДМФ, 174 мг 1H-бензотриазол-1-ола, 247 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N-этилкарбодиимида и 562 мг 3-морфолин-4-илпропановой кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают твердый белый продукт, который обрабатывают 5 см³ диэтилового эфира, затем центрифугируют, промывают два раза 2 см³ диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 124 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(3-морфолин-4-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 179°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 300 МГц: 2,39 (м, 4H); 2,65 (с, 4H); 3,55 (м, 4H); 7,11 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,69 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,80 (м, 3H); 7,87 (д, J=2,5 Гц, 1H); 12,5 (м очень ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: ES^+ : $m/z=516$ [МН+].

Пример 45. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(пиридин-3-илацетил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(пиридин-3-илацетил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41а, но исходя из 375 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в 20 см³ ДМФ, 149 мг 1H-бензотриазол-1-ола, 211 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N-этилкарбодиимида и 274 мг пиридин-3-илуксусной кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают твердый белый продукт, который обрабатывают 10 см³ диизопропилового эфира, затем центрифугируют, промывают два раза 2 см³ диизопропилового эфира. Получают 330 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(пиридин-3-илацетил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка бежевого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 218°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 300 МГц: 3,90 (с, 2H); 7,13 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,37 (дд, J=5,0 и 8,0 Гц, 1H); 7,69-7,80 (м, 5H); 7,90 (д, J=2,5 Гц, 1H); 8,48 (дд, J=2,0 и 5,0 Гц, 1H); 8,53 (д шир., J=2,5 Гц, 1H); 12,75 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: ES^+ : $m/z=494$ [МН+].

Пример 46. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(метоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(метоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен следующим образом.

К раствору 1 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в 25 см³ пиридина добавляют 0,308 см³ метилхлорформиата. Раствор перемешивают при температуре около 20°C в течение ночи. После добавления 0,62 см³ метилхлорформиата смесь перемешивают 72 ч при температуре около 20°C. Добавляют 50 см³ воды, центрифугируют образовавшийся осадок, затем промывают три раза 10 см³ воды и сушат при пониженном давлении. Получают 785 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(метоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде порошка бежевого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: выше 260°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 400 МГц: 3,78 (с, 3H); 7,09 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,66 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,80 (м, 3H); 7,89 (д, J=2,5 Гц, 1H); 12,2 (м шир., 1H).

Масс-спектрометрия: ES^+ : $m/z=433$ [МН+].

Пример 47. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-пиперидин-4-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(3-пиперидин-4-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 21а, но исходя из 324 мг трет-бутил-4-[[3-[(6-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси]-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-3-оксопропил]пиперидин-1-карбоксилата в 10 см³ дихлорметана и 0,49 см³ трифторуксусной кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: хлороформ/метанол/28%водный раствор аммиака (12/3/0,5 об.)] получают твердый продукт, который загущают в 5 см³ диэтилового эфира, затем центрифугируют, промывают два раза 3 см³ диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 87 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(3-пиперидин-4-илпропаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества белого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 134°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1H при 400 МГц: 1,03 (м, 2H); 1,33 (м, 1H); 1,54 (м, 2H); 1,61 (м, 2H); 2,42-2,54 (м частично экранирован, 4H); 2,95 (м, 2H); 7,10 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,67 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,80 (м, 3H); 7,85 (д, J=2,5 Гц, 1H).

Масс-спектрометрия: ES^+ : $m/z=514$ [МН+].

б) трет-Бутил-4-[[3-[(6-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси]-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-3-оксо-

пропил}пиперидин-1-карбоксилат может быть получен, как в примере 41а, но исходя из 720 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в 20 см³ ДМФ, 285 мг 1Н-бензотриазол-1-ола, 403 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N-этилкарбодиимида и 1 г 3-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]пропановой кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (98/2 об.)] получают 324 мг трет-бутил-4-{3-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-3-оксопропил}пиперидин-1-карбоксилата в виде порошка бежевого цвета, имеющего следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния=0,64 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: ES⁺: m/z=614 [МН⁺]; m/z=558 [МН⁺]- трет-бутил (основной пик).

Пример 48. 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(4-пиперидин-4-илбутаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(4-пиперидин-4-илбутаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 21а, но исходя из 837 мг трет-бутил-4-{4-[(6-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-4-оксобутил}пиперидин-1-карбоксилата в 10 см³ дихлорметана и 1,22 см³ трифторуксусной кислоты. Твердый продукт бежевого цвета загущают в 10 см³ диэтилового эфира, центрифугируют, промывают три раза 5 см³ диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 157 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(4-пиперидин-4-илбутаноил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества бежевого цвета, имеющего следующие характеристики:

температура плавления: 114°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 1,10 (м, 2Н); 1,22 (м, 2Н); 1,40 (м ушир., 1Н); 1,56-1,76 (м, 4Н); 2,47 (м частично экранирован, 2Н); 2,63 (м, 2Н); 3,08 (м, 2Н); 7,11 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1Н); 7,70 (д, J=9,0 Гц, 1Н); 7,72-7,81 (м, 3Н); 7,90 (д, J=2,5 Гц, 1Н).

Масс-спектрометрия: ES⁺: m/z=528 [МН⁺].

б) трет-Бутил-4-{4-[(6-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-4-оксобутил}пиперидин-1-карбоксилат может быть получен, как в примере 41а, но исходя из 800 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила, 15 см³ ДМФ, 317 мг 1Н-бензотриазол-1-ола, 448 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N-этилкарбодиимида и 1,15 г 4-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]бутановой кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (98/2 об.)] получают 837 мг трет-бутил-4-{4-[(6-[(2,6-дихлорфенил)сульфонил]окси}-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-4-оксобутил}пиперидин-1-карбоксилата в виде меренги бежевого цвета, имеющей следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния=0,52 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: ES⁺: m/z=628 [МН⁺].

Пример 49. 2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила.

а) 2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41а, но исходя из 450 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в 20 см³ ДМФ, 189 мг 1Н-бензотриазол-1-ола, 267 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N-этилкарбодиимида и 219 мг циклопропанкарбоновой кислоты. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (98/2 об.)] получают твердый белый продукт, который обрабатывают 10 см³ диэтилового эфира, затем центрифугируют, промывают два раза 2 см³ диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 115 мг 2-хлор-6-метилбензолсульфоната 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества бежевого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 128°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 0,90-0,98 (м, 4Н); 1,98 (м, 1Н); 2,47 (с, 3Н); 7,05 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1Н); 7,43 (дд, J=2,0 и 7,5 Гц, 1Н); 7,63 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,67 (дд, J=2,0 и 7,5 Гц, 1Н); 7,68 (д, J=9,0 Гц, 1Н); 7,82 (дд, J=2,5 Гц, 1Н); 12,7 (м ушир., 1Н).

Масс-спектрометрия: ES⁺: m/z=423 [МН⁺].

в) 2-Хлор-6-метилбензолсульфонат 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41б, но исходя из 800 мг 2-аминобензотиазол-6-ола, 53 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 1,08 г 2-хлор-6-метилбензолсульфонилхлорида. Образовавшийся осадок фильтруют и промывают три раза 5 см³ воды и сушат в потоке воздуха. Получают 1,34 г 2-хлор-6-метилбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого продукта коричневого цвета, который имеет следующие характеристики:

температура плавления: 200°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР 1Н при 400 МГц: 2,46 (с, 3Н); 6,83 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1Н); 7,24 (д, J=9,0 Гц, 1Н); 7,42 (д шири., J=7,5 Гц, 1Н); 7,54 (д, J=2,5 Гц, 1Н); 7,62 (т, J=7,5, 1Н); 7,65 (дд, J=1,5 и 7,5 Гц, 1Н); 7,70 (с шири., 2Н).

Масс-спектрометрия: EI: m/z=354 [М⁺].

Пример 50. 2,4,6-Трихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-

ила.

а) 2,4,6-Трихлорбензолсульфонат 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41а, но исходя из 63 мг 1Н-бензотриазол-1-ола, 89,5 мг гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N-этилкарбодиимида, 0,067 см³ циклопропанкарбоновой кислоты и 174 мг 2,4,6-трихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила, солубилизованного в 15 см³ ДМФ. После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (99/1 об.)] получают 74 мг 2,4,6-трихлорбензолсульфоната 2-[(циклопропилкарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде меренги бежевого цвета, которая имеет следующие характеристики:

температура плавления: 184°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 0,89-0,97 (м шир., 4H); 1,97 (м, 1H); 7,13 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,69 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,86 (д, J=2,5 Гц, 1H); 8,03 (с, 2H); 12,65 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: ES+: m/z=628 [MH+].

б) 2,4,6-Трихлорбензолсульфонат 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 41б, но исходя из 400 мг 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ола, 26 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 675 мг 2,4,6-трихлорбензолсульфонилхлорида. После флеш-хроматографии [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] получают 174 мг 2,4,6-трихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила в виде бесцветного смолистого продукта, который имеет следующие характеристики:

Rf ССМ диоксид кремния=0,36 [элюент: дихлорметан/метанол (90/10 об.)].

Масс-спектрометрия: EI: m/z=408 [M+].

Пример 51. 2,4-Дифтор-6-бромбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила.

2,4-Дифтор-6-бромбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен, как в примере 6а, но исходя из 375 мг 1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илэтил)мочевины в 11,6 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия и 372 мг 2,4-дифтор-6-бромбензолсульфонилхлорида.

После флеш-хроматографии на колонке из диоксида кремния [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)] полученный твердый продукт загущают в 10 см³ диизопропилового эфира, центрифугируют, промывают два раза 5 см³ диизопропилового эфира и сушат при пониженном давлении. Получают 348 мг 2,4-дифтор-6-бромбензолсульфоната 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества белого цвета, которое имеет следующие характеристики:

температура плавления: 103°C (по Кофлеру),

спектр ЯМР ¹H при 400 МГц: 2,40 (м, 6H); 3,20-3,35 (м частично экранирован, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,76 (м, 1H); 7,05 (дд, J=3 и 9 Гц, 1H); 7,57 (д, J=9 Гц, 1H); 7,70 (м, 1H); 7,77 (д, J=3 Гц, 1H); 7,93 (д шир., J=9 Гц, 1H); 10,50-10,70 (м ушир., 1H).

Масс-спектрометрия: MS: 577(+)=(M+H)(+).

Примеры 52-79.

а) Производные согласно примерам 52-79 получают параллельным синтезом, действуя следующим образом.

В установке Stem в каждую трубку при перемешивании помещают раствор 100 мг 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(феноксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в 1 см³ тетрагидрофурана. В каждую трубку прибавляют по 1 экв. амина и 0,279 см³ триэтиламина в случае примеров 66 и 79; затем смесь перемешивают в течение 18 ч при температуре около 20°C.

№ амина	Наименование	Масса	Объем
G52	1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метанамин	41,47 мг	
G53	3-морфолин-4-илпропан-1-амин	29,13 мг	
G54	N-метил-N-фенилпропан-1,3-диамин	33,18 мг	
G55	2-(4-бензилпиперидин-1-ил)1,3-этанамин	44,1 мг	
G56	2-пирролидин-1-илэтанамин	23,07 мг	
G57	1-[(2R)-пирролидин-2-илметил]пирролидин	31,16 мг	
G58	1-[(2S)-пирролидин-2-илметил]пирролидин	31,16 мг	
G59	3-пирролидин-1-илпропан-1-амин	25,9 мг	
G60	2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамин	28,93 мг	
G61	2-(1-метилпирролидин-2-ил)этанамин		0,029см ³
G62	N,N-диметилпропан-1,3-диамин		0,025см ³
G63	2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этанамин	61,57 мг	
G64	2-пиперидин-1-илэтанамин		0,028см ³
G65	1-(3-аминопропил)пирролидин-2-он	28,72 мг	
G66	Дигидрохлорид 4-(аминометил)-N,N-диметиланилина	45,08 мг	
G67	3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)-пиперазин-1-ил]пропан-1-амин	57,73 мг	
G68	3-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропан-1-амин	41,14 мг	
G69	3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-амин	31,77 мг	
G70	1-(4-морфолин-4-илфенил)метанамин	38,84 мг	
G71	2M метанамин в ТГФ		0,101см ³
G72	Циклогептанамин	22,87 мг	
G73	Циклопентанамин	17,2 мг	
G74	Пропан-2-амин	11,94 мг	
G75	Циклобутанамин	14,37 мг	
G76	2-азепан-1-илэтанамин	28,73 мг	
G77	2M N-метилметанамин в ТГФ		0,101см ³
G78	1-пиридин-3-илметанамин		0,020см ³
G79	дигидрохлорид 2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтанамина	49,95 мг	

В каждую трубку добавляют по 5 см³ дихлорметана и 3 см³ 0,1N водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания около 2 мин водную фазу удаляют; добавляют 3 см³ воды и после 2 мин перемешивания водную фазу удаляют и повторяют эту операцию еще раз. Органическую фазу сушат над

сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остатки очищают флеш-хроматографией на колонке из диоксида кремния и получают следующие соединения:

Пример	Наименование	Количество	Масс-спектрометрия	Температура плавления (по Кофлеру) или Rf ССМ
52	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	60,8 мг	XXX	88°C
53	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{[3-морфолин-4-илпропил]карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила	50,8 мг	XXX	94°C
54	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{[3-[метил(фенил)амино]пропил]карбамоил}амино]-1,3-бензотиазол-6-ила	49,5 мг	XXX	68°C
55	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	15,4 мг	XXX	95°C
56	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{[2-пирролидин-1-илэтил]карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила	38,9 мг	XXX	99°C
57	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[(2R)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	27,5 мг	XXX	204°C
58	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	60,1 мг	XXX	210°C
59	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{[3-пирролидин-1-илпропил]карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила	52,5 мг	XXX	96°C
60	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	33,8 мг	XXX	100°C
61	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	26,8 мг	XXX	178°C
62	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(диметиламино)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	45 мг	XXX	100°C

63	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]карбамоил)амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	48,1 мг	XXX	122°C
64	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([2-пиперидин-1-илэтил]карбамоил)амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	76,5 мг	XXX	172°C
65	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоил)амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	45,2 мг	XXX	195°C
66	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([4-диметиламино)бензил]карбамоил)амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	51 мг	XXX	154,5°C
67	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)пиперазин-1-ил]пропил]карбамоил)амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	57 мг	XXX	93°C
68	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([3-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропил]карбамоил)амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	67,6 мг	XXX	218°C
69	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]карбамоил)амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	55 мг	XXX	96,5°C
70	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([4-морфолин-1-илбензил]карбамоил)амино)-1,3-бензотиазол-6-ила	35 мг	XXX	177°C
71	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-([(метилкарбамоил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила	12 мг	XXX	Rf ССМ диоксид кремния=0,38 [эфлюент =дихлорметан/ метанол 90/10 об.]

72	2,6-дихлорбензолсульфонат [[циклогептилкарбамоил)амино]-1,3- бензотиазол-6-ила	2-	40 мг	XXX	163°С
73	2,6-дихлорбензолсульфонат [[циклопентилкарбамоил)амино]-1,3- бензотиазол-6-ила	2-	35 мг	XXX	249°С
74	2,6-дихлорбензолсульфонат [[изопропилкарбамоил)амино]-1,3- бензотиазол-6-ила	2-	57 мг	XXX	169°С
75	2,6-дихлорбензолсульфонат [[циклобутилкарбамоил)амино]-1,3- бензотиазол-6-ила	2-	20 мг	XXX	Rf ССМ диоксид кремния=0,32 [эфлюент =дихлорметан/ метанол 90/10 об.]
76	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2- азепан-1-илэтил)карбамоил)амино}- 1,3-бензотиазол-6-ила	2-{{(2-	60 мг	XXX	146°С
77	2,6-дихлорбензолсульфонат [[диметилкарбамоил)амино]-1,3- бензотиазол-6-ила	2-	15 мг	XXX	Rf ССМ диоксид кремния=0,36 [эфлюент =дихлорметан/ метанол 95/5 об.]
78	2,6-дихлорбензолсульфонат {{(пиридин-3- илметил)карбамоил)амино}-1,3- бензотиазол-6-ила	2-	60 мг	XXX	227°С
79	2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4- бензилпиперазин-1-ил)2- оксоэтил]карбамоил)-амино)-1,3- бензотиазол-6-ила	2-({[2-(4-	7 мг	XXX	Rf ССМ диоксид кремния=0,27 [эфлюент =дихлорметан/ метанол 95/5 об.]

б) 2,6-Дихлорбензолсульфонат 2-[(феноксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила может быть получен следующим образом.

Раствор 2 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ила, 3,34 г фенилхлорформата, 1,79 г гидрокарбоната натрия в 40 см³ тетрагидрофурана и 4 см³ воды перемешивают в течение 60 ч при температуре около 20°С.

После концентрирования реакционной смеси досуха остаток обрабатывают 20 см³ воды. Твердое вещество центрифугируют и промывают два раза 5 см³ воды, затем сушат в сушильной камере при 50°С.

Получают 2,5 г 2,6-дихлорбензолсульфоната 2-[(феноксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила в виде твердого вещества коричневого цвета, имеющего следующие характеристики.

Rf ССМ диоксид кремния = 0,77 [элюент: дихлорметан/метанол (95/5 об.)].

Масс-спектрометрия: 495(+)= (M+H)(+) (2 СI имеющийся).

Результаты анализа ЯМР продуктов, полученных в примерах 52-79, указаны ниже.

Пример 52.

Спектр ЯМР 1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d₆ (ДМСО-d₆) 2,50 ч./млн - температура 298 К: 2,20 (с, 3H); 2,42 (м, 4H); 3,09 (м, 4H); 4,24 (д, J=6,0 Гц, 2H); 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,10 (м шир., 1H); 7,15 (д, J=9,0 Гц, 2H); 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,81 (м, 4H); 10,9 (м ушир., 1H).

Пример 53.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн - температура 298 К: 1,61 (м, 2H); 2,29 (т, $J=6,5$ Гц, 2H); 2,33 (м, 4H); 3,18 (к, $J=6,5$ Гц, 2H); 3,57 (м, 4H); 6,77 (м шир., 1H); 7,02 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,71-7,81 (м, 4H); 10,9 (с шир., 1H).

Пример 54.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн - температура 298 К: 1,70 (м, 2H); 2,52 (м частично экранирован, 2H); 2,86 (с, 3H); 3,19 (к, $J=6,5$ Гц, 2H); 6,58 (т, $J=7,5$ Гц, 1H); 6,69 (д, $J=7,5$ Гц, 2H); 6,81 (м шир., 1H); 7,03 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,15 (т, $J=7,5$ Гц, 2H); 7,57 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,71-7,82 (м, 4H); 10,85 (с шир., 1H).

Пример 55.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн - температура 298 К.

Для этого образца все сигналы являются широкими при 1,20 (м, 2H); 1,48 (м, 1H); 1,53 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 2,36 (м, 2H); 2,52 (м частично экранирован, 2H); 2,84 (м, 2H); 3,22 (к, $J=6,5$ Гц, 2H); 6,67 (м, ушир., 1H); 6,99 (м шир., 1H); 7,16 (м, 3H); 7,27 (т, $J=6,5$ Гц, 2H); 7,51 (м ушир., 1H); 7,69-7,80 (м, 4H); 10,95 (м ушир., 1H).

Пример 56.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн - температура 298 К: 1,71 (м, 4H); 2,51 (м частично экранирован, 6H); 3,30 (м частично экранирован, 2H); 6,82 (м шир., 1H); 7,02 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,57 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,71-7,79 (м, 3H); 7,81 (д, $J=2,5$ Гц, 1H); 10,85 (м ушир., 1H).

Пример 57.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн - температура 298 К: 1,55-2,17 (м, 8H); 2,38-2,68 (м частично экранирован, 4H); 2,86-3,01 (м, 3H); 3,69 (м, 1H); 3,98 (м, 1H); 6,97 (д шир., $J=9,0$ Гц, 1H); 7,46 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,70-7,79 (м, 4H).

Пример 58.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн - температура 298 К: 1,53-2,16 (м, 8H); 2,40-2,70 (м частично экранирован, 4H); 2,85-3,04 (м, 3H); 3,66 (м, 1H); 3,98 (м, 1H); 6,97 (д шир., $J=9,0$ Гц, 1H); 7,46 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,70-7,79 (м, 4H).

Пример 59.

Спектр ЯМР ^1H при 400 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-400 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн - температура 303 К: 1,62 (м, 2H); 1,68 (м, 4H); 2,42 (м, 6H); 3,20 (к, $J=6,5$ Гц, 2H); 6,77 (м шир., 1H); 7,03 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,70-7,79 (м, 4H); 10,8 (м, ушир., 1H).

Пример 60.

Спектр ЯМР ^1H при 400 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-400 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн - температура 303 К: 2,15 (с, 3H); 2,25-2,54 (м частично экранирован, 10H); 3,24 (м частично экранирован, 2H); 6,72 (м шир., 1H); 7,02 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,55 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,70-7,79 (м, 4H); 11,0 (м ушир., 1H).

Пример 61.

Спектр ЯМР ^1H при 400 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-400 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн, температура 303 К: 1,42 (м, 2H); 1,61 (м, 2H); 1,75 (м, 1H); 1,88 (м, 1H); 2,04 (м, 2H); 2,20 (с, 3H); 2,95 (м, 1H); 3,18 (к, $J=6,5$ Гц, 2H); 6,80 (м шир., 1H); 7,02 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,54 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,69-7,80 (м, 4H); 10,85 (м ушир., 1H).

Пример 62.

Спектр ЯМР ^1H при 400 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-400 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн, температура 303 К: 1,59 (м, 2H); 2,13 (с, 6H); 2,24 (т, $J=6,5$ Гц, 2H); 3,18 (к, $J=6,5$ Гц, 2H); 6,84 (м шир., 1H); 7,03 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,69-7,80 (м, 4H); 10,85 (м ушир., 1H).

Пример 63.

Спектр ЯМР ^1H при 400 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-400 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн, температура 303 К: 1,08 (д, $J=6,5$ Гц, 6H); 1,12 (м, 2H); 1,26 (м, 1H); 1,50 (м, 2H); 1,58 (м, 1H); 2,45 (м, 2H); 2,64 (т, $J=6,5$ Гц, 2H); 3,15 (к, $J=6,5$ Гц, 2H); 6,73 (м шир., 1H); 7,03 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,69-7,79 (м, 4H); 10,95 (м ушир., 1H).

Пример 64.

Спектр ЯМР ^1H при 400 МГц - спектрометр BROKER AVANCE DRX-400 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (ДМСО- d_6) 2,50 ч./млн, температура 303 К: 1,39 (м, 2H); 1,51 (м, 4H); 2,36 (м, 6H); 3,25

(к, J=6,5 Гц, 2H); 6,73 (м ушир., 1H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,82 (м, 4H); 10,95 (м ушир., 1H).

Пример 65.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,63 (м, 2H); 1,91 (м, 2H); 2,22 (т, J=6,5 Гц, 2H); 2,52 (м частично экранирован, 2H); 3,11 (к, J=6,5 Гц, 2H); 3,20 (т, J=6,5 Гц, 2H); 6,79 (м шир., 1H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,80 (м, 4H); 10,95 (м ушир., 1H).

Пример 66.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 2,86 (с, 6H); 4,22 (д, J=6,0 Гц, 2H); 6,69 (д, J=9,0 Гц, 2H); 7,00 (д шир., J=9,0 Гц, 1H); 7,04 (м шир., 1H); 7,13 (д, J=9,0 Гц, 2H); 7,52 (д шир., J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,80 (м, 4H); 10,85 (м шир., 1H).

Пример 67.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,58 (м, 2H); 2,19-2,56 (м частично экранирован, 8H); 2,26 (т, J=6,5 Гц, 2H); 3,15 (к, J=6,5 Гц, 2H); 3,57 (с, 2H); 6,75 (м шир., 1H); 7,01 (дд шир., J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,21 (т, J=8,5 Гц, 1H); 7,32 (д шир., J=8,5 Гц, 1H); 7,3 (м, 1H); 7,53 (д шир., J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,79 (м, 4H); 10,85 (м ушир., 1H).

Пример 68.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,58 (м, 2H); 2,19-2,55 (м частично экранирован, 8H); 2,29 (т, J=6 Гц, 2H); 3,17 (к, J=6,5 Гц, 2H); 3,44 (с, 2H); 6,72 (м шир., 1H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,21-7,36 (м, 5H); 7,57 (д шир., J=9,0 Гц, 1H); 7,7-7,82 (м, 4H); 10,8 (м ушир., 1H).

Пример 69.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,60 (м, 2H); 2,05-2,70 (м ушир. частично экранирован, 8H); 2,13 (с, 3H); 2,28 (т, J=6,5 Гц, 2H); 3,16 (к, J=6,5 Гц, 2H); 6,75 (м шир., 1H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,55 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,81 (м, 4H); 10,9 (м ушир., 1H).

Пример 70.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 3,06 (м, 4H); 3,72 (м, 4H); 4,25 (д, J=6,0 Гц, 2H); 6,91 (д, J=9,0 Гц, 2H); 6,98 (д шир., J=9,0 Гц, 1H); 7,11 (м ушир., 1H); 7,17 (д, J=9,0 Гц, 2H); 7,50 (м ушир., 1H); 7,70-7,79 (м, 4H); 10,9 (м ушир., 1H).

Пример 71.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 2,71 (д, J=5,0 Гц, 3H); 6,62 (м ушир., 1H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,81 (м, 4H); 10,95 (м ушир., 1H).

Пример 72.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,36-1,65 (м, 10H); 1,83 (м, 2H); 3,72 (м, 1H); 6,74 (д шир., J=8,0 Гц, 1H); 7,01 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,81 (м, 4H); 10,6 (м ушир., 1H).

Пример 73.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,40 (м, 2H); 1,55 (м, 2H); 1,64 (м, 2H); 1,87 (м, 2H); 3,98 (м, 1H); 6,76 (д шир., J=6,5 Гц, 1H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,82 (м, 4H); 10,5 (м ушир., 1H).

Пример 74.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,13 (д, J=6,5 Гц, 6H); 3,81 (м, 1H); 6,81 (д шир., J=7,0 Гц, 1H); 7,02 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,81 (м, 4H); 10,5 (м ушир., 1H).

Пример 75.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,62 (м, 2H); 1,91 (м, 2H); 2,21 (м, 2H); 4,16 (м, 1H); 6,98 (м ушир., 1H); 7,01 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,55 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,70-7,80 (м, 4H); 10,7 (м ушир., 1H).

Пример 76.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 1,50-1,68 (м, 8H); 2,46-2,69 (м шир., частично экранирован, 6H); 3,22 (м шир., 2H); 6,70 (м шир., 1H); 7,03 (дд, J=2,5 и 9,0 Гц, 1H); 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H); 7,71-7,79 (м, 3H); 7,81 (с шир., 1H); 11,05 (м ушир., 1H).

Пример 77.

Спектр ЯМР ^1H при 500 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-500 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 298 К: 2,98 (с, 6H); 7,04 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,53 (м ушир., 1H); 7,70-7,81 (м, 4H); 11,25 (м ушир., 1H).

Пример 78.

Спектр ЯМР ^1H при 400 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-400 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 303 К: 4,40 (д, $J=6,5$ Гц, 2H); 7,03 (дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц, 1H); 7,35 (м ушир., экранирован, 1H); 7,36 (дд, $J=5,0$ и 8,0 Гц, 1H); 7,56 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); 7,70-7,79 (м, 5H); 8,46 (дд, $J=1,5$ и 5,0 Гц, 1H); 8,53 (д шир., $J=2,5$ Гц, 1H); 11,0 (м ушир., 1H).

Пример 79.

Спектр ЯМР ^1H при 400 МГц - спектрометр BRUKER AVANCE DRX-400 - растворитель диметилсульфоксид - d_6 (DMCO- d_6) 2,50 ч./млн, температура 303 К: 2,31-2,43 (м, 4H); 3,36-3,52 (м, 6H); 4,05 (д, $J=5,0$ Гц, 2H); 6,88 (м ушир., 1H); 6,99 (д шир., $J=9,0$ Гц, 1H); 7,26 (м, 1H); 7,33 (м, 4H); 7,52 (м ушир., 1H); 7,69-7,79 (м, 4H); 11,1 (м ушир., 1H).

Фармакологическая часть

Протоколы экспериментов.

А) Исследование HTRF Met с использованием 96-луночных планшетов.

В конечном объеме 50 мкл среды, полученной в результате ферментативной реакции, инкубируют с-Met в конечной концентрации 5 нМ в присутствии исследуемого соединения (в интервале конечных концентраций от 0,17 до 10 нМ, с конечной концентрацией ДМСО, составляющей 3%) в буфере MOPS 10 mM pH 7,4, DTT 1 mM, Tween 20 0,01%. Реакцию инициируют растворами субстратов, при этом конечная концентрация поли-(GAT) составляет 1 мкг/мл, АТФ - 10 мкМ и MgCl_2 - 5 mM. После инкубирования в течение 10 мин при комнатной температуре реакцию останавливают введением 30 мкл смеси с получением конечного раствора, содержащего HEPES 50 mM pH 7,5, фторид калия 500 mM, BSA 0,1% и EDTA 133 mM, в присутствии 80 нг Streptavidine 61SAXLB Cis-Bio Int. и 18 нг Mab PT66-криптит европия против фосфотиозина на лунку. После 2 ч инкубирования при комнатной температуре осуществляют считывание при 2 длинах волн - 620 и 665 нм - на считывающем приборе по методу TRACE/HTRF и рассчитывают % ингибирования, соответствующий значениям отношений 665/620.

В) Ингибирование аутофосфорилирования MET в соответствии с методом ELISA (pppY1230,1234,1235).

а) Получение клеточных лизатов.

Засевают клетки MKN45 (Cell coat BD polylysine) в 96-луночном планшете из расчета 20000 клеток/лунку в 200 мкл среды RPMI + 10% SVF+1% L-глутамин. Оставляют для адгезии клеток в течение 24 ч в инкубаторе.

На следующий день после посева клетки в течение 1 ч обрабатывают продуктами, находящимися в 6 разных концентрациях в двух параллельных пробах. По меньшей мере 3 контрольные лунки обрабатывают тем же конечным количеством ДМСО.

Разведение продуктов.

Матричный раствор с концентрацией 10 mM в чистом ДМСО - диапазон концентраций от 10 mM до 30 мкМ с "шагом" 3 в чистом ДМСО - промежуточные разведения до 1/50 в культуральной среде, затем отбор среды по 10 мкл, добавляемые непосредственно к клеткам (200 мкл): конечный диапазон концентраций от 10000 до 30 нМ.

В конце инкубации осторожно удаляют супернатант и промывают 200 мкл PBS. Затем помещают 100 мкл лизисного буфера непосредственно на лед в лунки и инкубируют при 4°C в течение 30 мин. Лизисный буфер: 10 mM Tris, HCl pH 7,4, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% Triton X-100, 10% глицерина, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 20 mM NaF, 2 mM Na_3VO_4 , 1 mM PMSF и антипротеазный коктейль.

Лизаты в количестве 100 мкл переносят на полипропиленовый планшет с V-образным дном и затем сразу же осуществляют тест ELISA или замораживают планшет при -80°C.

б) Набор KHO0281 для ELISA PhosphoMET BioSource.

В каждую лунку планшета из набора добавляют 70 мкл буфера для разведения из набора + 30 мкл клеточного лизата или 30 мкл лизисного буфера для проведения слепых опытов. Инкубируют в течение 2 ч при мягком перемешивании при комнатной температуре.

Промывают лунки 4 раза 400 мкл промывочного буфера из набора. Инкубируют 100 мкл антифосфо-MET антител в течение 1 ч при комнатной температуре.

Промывают лунки 4 раза 400 мкл промывочного буфера из набора. Инкубируют 100 мкл антител против HRP кролика в течение 30 мин при комнатной температуре (за исключением лунок только с красителем).

Промывают лунки 4 раза 400 мкл промывочного буфера из набора. Помещают 100 мкл красителя и инкубируют 30 мин в темноте при комнатной температуре.

Останавливают реакцию с помощью 100 мкл стоп-раствора. Осуществляют немедленное считывание в течение 0,1 с при 450 нМ с помощью устройства Wallac Victor для считывания планшетов.

в) Измерение клеточной пролиферации по количеству импульсов ^{14}C -тимидина.

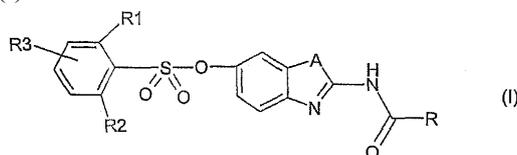
Засевают 96-луночные планшеты Cytostar клетками в 180 мкл среды в течение 4 ч при 37°C в присутствии 5% CO_2 . Используют клетки HCT116 из расчета 2500 клеток на лунку в среде DMEM + 10% эмбриональной телячьей сыворотки + 1% L-глутамина и клетки MKN45 из расчета 7500 клеток на лунку в среде RPMI + 10% эмбриональной телячьей сыворотки + 1% L-глутамина. После указанных 4 ч инкубации добавляют продукты в количестве 10 мкл раствора, 20-кратно сконцентрированного согласно методу разбавлений, упомянутому для теста ELISA. Продукты тестируют в двух параллельных пробах при 10 концентрациях в диапазоне от 10000 до 0,3 нМ с "шагом" 3.

После 72 ч обработки добавляют 10 мкл ^{14}C -тимидина в количестве 10 мКи/мл для достижения 0,1 мКи на лунку. Включение ^{14}C -тимидина измеряют на приборе Micro-Beta (Perkin-Elmer) после 24-часовой инкубации в присутствии метки и через 96 ч суммарной обработки.

Все стадии осуществления опыта автоматизированы с помощью установок BIOMEK 2000 или TECAN.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



в которой А обозначает NH или S;

R1 и R2, одинаковые или разные, выбирают из атомов водорода, радикала NH_2 , атомов галогена и алкильных радикалов, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена,

и R3 обозначает атом водорода или выбран из значений R1 и R2, причем по меньшей мере один из R1, R2 и R3 не является водородом,

R обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный фенилом, гетероарилом, NR6R7 или гетероциклоалкилом, которые сами необязательно замещены, алкокси, О-фенил или О- CH_2 -фенил, где фенил необязательно замещен, или радикал NR4R5, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкил, а другой из R4 и R5 обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из гидроксила, алкокси, гетероарила, гетероциклоалкила, NR6R7, фенила, необязательно замещенного, фенил-NR6R7 и CONR6R7, где R6 и R7, одинаковые или разные, обозначают атом водорода, алкил или фенил, необязательно замещенный, или же R6 и R7 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемых из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен; или же R4 и R5 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемых из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен;

при этом все циклоалкильные и гетероциклоалкильные радикалы содержат 3-7 звеньев,

все гетероциклоалкильные, гетероарильные и фенильные радикалы, указанные выше, необязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, оксо, алкокси, NH_2 ; NH-алкила, N(алкил)₂ и алкила, CH_2 -гетероциклоалкила, CH_2 -фенила и CO-фенила, причем в указанных последних радикалах алкил, гетероциклоалкил и фенил сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена и гидроксила, оксо, алкила и алкокси, содержащих 1-4 атома углерода, NH_2 , NH-алкила и N(алкил)₂,

все алкильные и алкокси радикалы содержат 1-6 атомов углерода,

причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

2. Соединения формулы (I) по п.1, в которой А, R1, R2 и R3 имеют значения, указанные в п.1, и R обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный пиридилом, NR6R7 или гетероциклоалкилом, необязательно замещенным, алкокси или радикал NR4R5, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкил, а другой из R4 и R5 обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из гидроксила; алкокси; пиридила; гетероциклоалкила; NR6R7; фенила; фенил-NR6R7 и CONR6R7, где R6 и R7, одинаковые или разные, обозначают атом водорода, алкил или фенил, необязательно замещенный, или же R6 и R7 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, необязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемых из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, необязательно замещен;

или же R4 и R5 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, обязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемых из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, обязательно замещен; при этом все циклоалкильные и гетероциклоалкильные радикалы содержат 3-7 звеньев, все гетероциклоалкильные и фенильные радикалы, указанные выше, обязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, оксо, алкокси, NH₂; NH-алкила, N(алкил)₂ и алкила, CH₂-пирролидинила, CH₂-фенила и CO-фенила, в которых алкил, пирролидинил и фенил сами обязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена и гидроксила, оксо, алкил и алкокси, содержащих 1-4 атома углерода, NH₂; NH-алкила и N(алкил)₂, все алкильные и алкокси радикалы содержат 1-6 атомов углерода, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

3. Соединения формулы (I) по любому из пп.1 или 2, в которой А обозначает NH или S; R1 и R2, одинаковые или разные, выбирают из атомов галогена и алкильных радикалов, обязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, и R3 обозначает атом водорода или выбран из значений R1 и R2, R обозначает радикал NR₄R₅, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкильный радикал, а другой из R4 и R5 обозначает алкильный радикал, обязательно замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из гидроксила, алкокси и NR₆R₇, где R6 и R7, одинаковые или разные, обозначают водород или алкил, или же R6 и R7 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, обязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемых из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, обязательно замещен; или же R4 и R5 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, обязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемых из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, обязательно замещен; при этом все алкильные и алкокси радикалы содержат 1-6 атомов углерода, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

4. Соединения формулы (I) по любому из пунктов, в которой R1 и R2, одинаковые или разные, выбирают из атомов фтора или хлора и алкильных радикалов и R3 обозначает атом водорода или алкильный радикал, обязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, а радикалы А и R выбирают из значений, указанных для этих радикалов в любом из других пунктов, при этом все алкильные и алкокси радикалы содержат 1-4 атома углерода, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

5. Соединения формулы (I) по любому из пунктов, в которой R1 и R2, одинаковые или разные, выбирают из атомов фтора или хлора и метильного радикала и R3 обозначает атом водорода, радикал метил или CF₃, а радикалы А и R выбирают из значений, указанных для этих радикалов в любом из других пунктов, при этом все алкильные и алкокси радикалы содержат 1-4 атома углерода, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

6. Соединения формулы (I) по любому из пунктов, в которой R обозначает радикал NR₄R₅, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкильный радикал, а другой из R4 и R5 обозначает алкильный радикал, замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из гидроксила, алкокси и NR₆R₇, где R6 и R7, одинаковые или разные, обозначают водород или алкил, или же R6 и R7 образуют с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, обязательно содержащий один или несколько других гетероатомов, выбираемых из O, S, N и NH, причем этот радикал, включая возможно содержащийся в нем NH, обязательно замещен; а радикалы А, R1, R2 и R3 выбирают из значений, указанных для этих радикалов в любом из других пунктов, при этом все алкильные и алкокси радикалы содержат 1-4 атома углерода, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

7. Соединения формулы (I) по п.1 или 2, в которой А, R1, R2 и R3 выбирают из значений, указанных в любом из предыдущих пунктов, и R обозначает циклоалкил или алкил, обязательно замещенный пиридиллом, морфолинилом или пиперидилом, обязательно замещенным СО-фенилом, в котором фенил обязательно замещен, алкокси или радикал NR₄R₅, в котором R4 и R5 имеют такие значения, при

которых один из R4 и R5 обозначает атом водорода или алкильный радикал, а другой из R4 и R5 обозначает циклоалкил или алкил, необязательно замещенный радикалом, выбираемым из гидроксила; алкокси; пиридила; NH-алкила; N(алкил)₂; N-алкфенила; азепанила; морфолинила; пирролидинила; пиперидила; пиперазинила; СО-пиперазинила; фенила; фенила, замещенного морфолинилом, N(алкилом)₂ или пиперазинилом; или же R4 и R5 образуют с атомом азота, с которым они соединены, пирролидинил; при этом все указанные выше радикалы пирролидинил; пиперидил и пиперазинил необязательно замещены 1 или 2 группами, выбранными из CH₃, CH₂-пирролидинила, CH₂-фенила или СО-фенила; все пирролидиниловые радикалы, указанные выше, кроме того необязательно замещены группой оксо, все фенильные радикалы, указанные выше, сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкила, гидроксила или алкокси; все алкильные и алкокси радикалы содержат 1-4 атома углерода, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

8. Соединения формулы (I) по любому из пунктов, в которой R обозначает NH-алкил, где алкил, содержащий 1-2 атома углерода, замещен алкокси или морфолино, а радикалы A, R1, R2 и R3 выбирают из значений, указанных для этих радикалов в любом из других пунктов, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

9. Соединения формулы (I) по любому из пунктов, в которой A обозначает NH, а радикалы R1, R2 и R3 и R выбирают из значений, указанных для этих радикалов в любом из других пунктов, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

10. Соединения формулы (I) по любому из пунктов, в которой A обозначает S, а радикалы R1, R2 и R3 и R выбирают из значений, указанных для этих радикалов в любом из других пунктов, причем указанные соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных, а также аддитивные соли соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

11. Соединения формулы (I) по пп. 1-10, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пирролидин-1-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(диметиламино)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-пиперидин-1-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-[(метилкарбамоил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-азепан-1-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

12. Соединения формулы (I) по пп. 1-10, соответствующие следующим наименованиям:

2-[3-(2-метоксиэтил)уреидо]-1H-бензимидазол-5-иловый эфир 2,6-дихлорбензолсульфоновой кислоты;

2-[3-(2-метоксиэтил)уреидо]-1H-бензимидазол-5-иловый эфир 2-хлор-6-метилбензолсульфоновой кислоты;

2-[3-(2-метоксиэтил)уреидо]-1H-бензимидазол-5-иловый эфир 2,4,6-триметилбензолсульфоновой кислоты;

2-[3-(2-метоксиэтил)уреидо]-1H-бензимидазол-5-иловый эфир 2,6-дихлор-4-трифторметил-

бензолсульфоновой кислоты;

2-[3-(2-морфолин-4-илэтил)уреидо]-1Н-бензимидазол-5-иловый эфир 2,6-дихлорбензолсульфоновой кислоты;

2-[3-(2-морфолин-4-илэтил)уреидо]-1Н-бензотиазол-6-иловый эфир 2,6-дихлорбензолсульфоновой кислоты;

2-[3-(2-морфолин-4-илэтил)уреидо]бензотиазол-6-иловый эфир 2,6-дифторбензолсульфоновой кислоты;

2-[3-(2-метоксиэтил)уреидо]бензотиазол-6-иловый эфир 2,6-дифторбензолсульфоновой кислоты, а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

13. Соединения формулы (I) по пп. 1-10, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила;

2-хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила;

2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(диметиламино)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-азепан-1-илэтил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

14. Соединения формулы (I) по пп. 1-10, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила;

2-хлор-6-метилбензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила;

2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонат 2-{{(2-метоксиэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(2-морфолин-4-илэтил)карбамоил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[3-(диметиламино)пропил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила,

а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

15. Соединения формулы (I) по пп. 1-10, соответствующие следующим наименованиям:

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-[3-(2-морфолин-4-илэтил)уреидо]бензотиазол-6-ила;

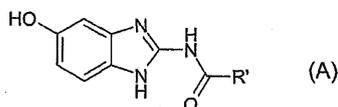
2,6-дихлорбензолсульфонат 2-({[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}амино)-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-морфолин-4-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила;

2,6-дихлорбензолсульфонат 2-{{(3-пирролидин-1-илпропил)карбамоил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ила,

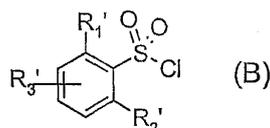
а также аддитивные соли указанных соединений формулы (I) с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями.

16. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (A)

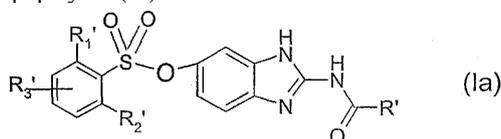


в которой R' имеет значения, указанные в п. 1 для R, в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены,

подвергают взаимодействию с соединением формулы (B)



в которой R_1' , R_2' и R_3' имеют значения, указанные в п.1 соответственно для R1, R2 и R3, в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены, с получением соединения формулы (Ia)



в которой R_1' , R_2' , R_3' и R' имеют значения, указанные выше, полученные соединения формулы (Ia) могут представлять собой соединения формулы (I), в которых А обозначает NH,

и для получения других соединений формулы (I) их подвергают, при желании и при необходимости, одной или нескольким следующим реакциям превращения, осуществляемым в любом порядке:

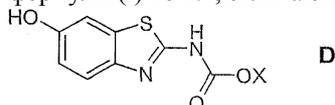
а) реакции этерификации кислотной группы,
 б) реакции омыления эфирной группы до кислотной группы,
 в) реакции восстановления свободной или этерифицированной карбоксигруппы до спиртовой группы,
 г) реакции превращения алкоксигруппы в гидроксильную группу или же гидроксильной группы в алкоксигруппу,

д) реакции удаления защитных групп, которые могут нести защищенные реакционноспособные группы,

е) реакции образования соли обработкой минеральной или органической кислотой или основанием для получения соответствующей соли,

ж) реакции расщепления рацемических форм до получения расщепленных соединений, причем полученные таким образом соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемической, энантиомерной и диастереоизомерной.

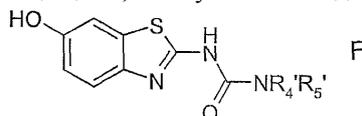
17. Способ получения соединений формулы (I) по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы (D)



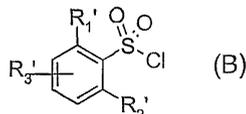
в которой COOX обозначает защитную группу для NH_2 , подвергают взаимодействию с амином формулы (G)



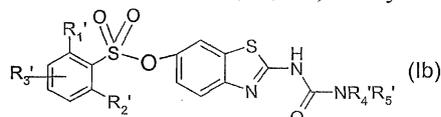
в которой R_4' и R_5' имеют значения, указанные в п.1 для R4 и R5, в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены, с получением соединения формулы (F)



в которой R_4' и R_5' имеют указанные выше значения, затем соединение формулы F подвергают взаимодействию с соединением формулы (B)



в которой R_1' , R_2' и R_3' имеют значения, указанные в п.1 соответственно для R1, R2 и R3, в которых возможные реакционноспособные группы необязательно защищены, с получением соединения формулы (Ib)



в которой R_1' , R_2' , R_3' , R_4' и R_5' имеют указанные выше значения, полученные таким образом соединения формулы (Ib) могут представлять собой соединения формулы (I), в которых А обозначает S, и для получения других соединений формулы (I) их подвергают, при желании и при необходимости, одной или нескольким следующим реакциям превращения, осуществляе-

мым в любом порядке:

- а) реакции этерификации кислотной группы,
- б) реакции омыления эфирной группы до кислотной группы,
- в) реакции восстановления свободной или этерифицированной карбоксигруппы до спиртовой группы,
- г) реакции превращения алкоксигруппы в гидроксильную группу или же гидроксильной группы в алкоксигруппу,
- д) реакции удаления защитных групп, которые могут нести защищенные реакционноспособные группы,
- е) реакции образования соли с помощью минеральной или органической кислоты или с помощью основания для получения соответствующей соли,
- ж) реакции расщепления рацемических форм до получения расщепленных соединений, причем полученные таким образом соединения формулы (I) находятся во всех возможных изомерных формах: рацемической, энантиомерной и диастереоизомерной.

18. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-10, а также аддитивных солей указанных соединений формулы (I) с фармацевтически приемлемыми минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями в качестве лекарственных средств.

19. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.11-15, а также аддитивных солей указанных соединений формулы (I) с фармацевтически приемлемыми минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями в качестве лекарственных средств.

20. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве действующего начала по меньшей мере одно из соединений формулы (I), которые определены в любом из пп.1-15, или фармацевтически приемлемую соль этого соединения, или пролекарство этого соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Применение соединений формулы (I), которые определены в любом из пп.1-15, или фармацевтически приемлемых солей этих соединений для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования активности протеинкиназы, выбираемой из следующей группы: AuroraA, AuroraB, члены семейства CDKs (CDK1,2,4,5,7,9), RON, Tie2, члены семейства VEGFRs (VEGFR1 или fit-1, VEGFR2, или KGR, или fik-1, VEGFR3), FGFRs (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET, а также мутанты протеина MET, EGFR, Fak, IGF-1R, PDGFR.

22. Применение по п.21, в котором протеинкиназа представляет собой MET.

23. Применение по п.21, в котором протеинкиназа находится в клеточной культуре.

24. Применение по п.17, в котором протеинкиназа находится в организме млекопитающего.

25. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики заболевания, выбранного из следующей группы: нарушения пролиферации кровеносных сосудов, фиброзные нарушения, нарушения пролиферации мезангиальных клеток, метаболические, аллергические, астматические, тромбозные нарушения, заболевания нервной системы, ретинопатия, псориаз, ревматоидный артрит, диабет, мышечная дегенерация или рак.

26. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики заболевания, выбранного из следующей группы: нарушения пролиферации кровеносных сосудов, фиброзные нарушения, нарушения пролиферации мезангиальных клеток, ретинопатия, псориаз, ревматоидный артрит, диабет, мышечная дегенерация или рак.

27. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рака.

28. Применение по п.27, предназначенное для лечения солидных опухолей или лейкозов.

29. Применение по п.27 или 28, предназначенное для лечения форм рака, устойчивых к цитотоксическим агентам.

30. Применение по п.27 или 28, предназначенное для лечения первичных опухолей и/или метастаз, в частности, в случае раков желудка, печени, почек, яичников, прямой кишки, предстательной железы, легких (NSCLC и SCLC), глиобластом, раков щитовидной железы, мочевого пузыря, молочной железы, меланомы, лимфоидных или миелоидных гематопоезических опухолей, а также сарком, опухолей мозга, гортани, лимфатической системы, рака костей и поджелудочной железы.

31. Применение соединений формулы (I) по пп.1-15 для получения лекарственных средств, предназначенных для химиотерапевтического лечения рака.

32. Применение соединений формулы (I) по пп.1-15 для получения лекарственных средств, предназначенных для химиотерапевтического лечения рака индивидуально или в комбинации.

33. Применение соединений формулы (I) по любому из пп.1-15 в качестве ингибиторов киназ.

34. Применение соединений формулы (I) по любому из пп.1-15 в качестве ингибиторов MET.

