

Нежелательный ангиогенез представляет собой отличительную черту некоторых заболеваний, таких как ретинопатии, псориаз, ревматоидный артрит, возрастная дегенерация желтого пятна и рак (солидные опухоли), (Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995)). Поскольку для сохранения жизнеспособности опухоли необходимо кровоснабжение, ангиогенез представляет собой критический компонент, способствующий развитию ракового заболевания (E. Ruoslahti, *Nature Rev. Cancer*, 2, 83-90 (2002)). Таким образом, создание новых средств для ингибиования ангиогенеза является перспективным подходом в лечении рака (R. Kerbel and J. Folkman, *Nature Rev. Cancer*, 2, 727-739 (2002)). Другим потенциальным преимуществом ингибиования опухолевого ангиогенеза является то, что с помощью такого подхода можно избежать токсичных побочных эффектов или резистентности к лекарственным средствам, которую вызывают традиционные средства химиотерапии (Judah Folkman, *Endogenous Inhibitors of Angiogenesis, The Harvey Lectures, Series 92*, p. 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998)).

Одна из протеинкиназ, для которых продемонстрировано участие в процессе ангиогенеза, входит в состав семейства тирозинкиназ рецептора фактора роста под названием VEGF-R2 (рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов, также известный как KDR (рецептор домена вставки киназы)). VEGF-R2, который экспрессируется прежде всего на эндотелиальных клетках, связывается с мощным ангиогенным фактором роста VEGF и опосредует последующее преобразование сигнала путем активации его внутриклеточной киназной активности. Поэтому ожидается, что прямое ингибиование киназной активности VEGF-R2 будет приводить к уменьшению ангиогенеза даже в присутствии экзогенного VEGF (см. Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), что было продемонстрировано на мутантах VEGF-R2, которые не способны опосредовать преобразование сигнала (Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996)). Кроме того, на важность VEGF-R2 в качестве мишени для фармакотерапии рака указывают недавние исследования (S. Rafii et al., *Nature Rev. Cancer*, 2, 826-835 (2002) and Y. Snaked et al., *Cancer Cell*, 7, 101-111 (2004)), которые продемонстрировали, что VEGF-R2 экспрессируется на циркулирующих клетках-прекурсорах эндотелия из костного мозга, которые также могут способствовать ангиогенезу и росту опухолей. Кроме того, похоже, что VEGF-R2 не выполняет функций у взрослого, кроме опосредования ангиогенной активности VEGF.

Было предложено лечить ангиогенез путем применения соединений, ингибирующих киназную активность VEGF-R2. Например, в международной публикации WIPO WO 97/34876 раскрыты некоторые производные циннолина, которые являются ингибиторами VEGF-R2 и заявлены как пригодные для лечения патологических состояний, связанных с аномальным ангиогенезом и/или повышенной проницаемостью сосудов, включая диабет (гипергликемию), псориаз, ревматоидный артрит, саркому Капоши, гемангиомы, острые и хронические нефропатии, атеромы, рестеноз артерий, аутоиммунные заболевания, острые воспаления, заболевания глаз с пролиферацией сосудов сетчатки и рак.

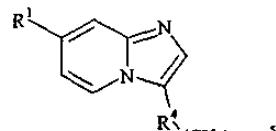
Далее, в WO 03/092595 предложены некоторые имидазо[1,2-а]пиридинильные соединения, которые ингибируют, регулируют и/или модулируют преобразование сигнала тирозинкиназ.

Однако по-прежнему существует потребность в эффективных ингибиторах протеинкиназ.

Настоящее изобретение предлагает новые имидазо[1,2-а]пиридинильные соединения, которые ингибируют VEGF-R2 и, таким образом, полезны для лечения опосредованных или зависимых от VEGF-R2 заболеваний, например для лечения различных форм рака.

Настоящее изобретение предлагает соединения формулы (I)

Соединение формулы (I):



(I)

где R¹ представляет собой:

(a) 2-пиридонил, необязательно замещенный -(CH₂)₁₋₄NR²R³ или

(b) фенил, тиенил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, пиридинил, N-оксопиридинил или пиримидинил, все из которых необязательно замещены -(CH₂)₀₋₄NR²R³, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкокси, галогена, (C₁-C₆алкил)сульфонила, нитро, -сульфонил(CH₂)₀₋₄NR²R³ и -карбонил(CH₂)₀₋₄NR²R³;

R² представляет собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидрокси;

R³ представляет собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидрокси, трифторметилом или пирролидинилом; или

R², R³ и азот, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или морфолинил;

R⁴ представляет собой тиазолил, пиридинил или фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, метила, трифторметила и нитро;

R^5 представляет собой $C(O)NHR^6$, $OC(O)NHR^6$, $NHC(O)CH_2R^6$, $NHC(O)NHR^6$ или $C(S)NHR^6$;
n равно 0-4 для $OC(O)NHR^6$, $NHC(O)CH_2R^6$, $NHC(O)NHR^6$;
n равно 1-4 для $C(O)NHR^6$ и $C(S)NHR^6$ и

R^6 представляет собой:

(a) незамещенный тетрагидробензотиазолил или

(b) фенил, пиридинил, пиридинил, пиразолил, тиазолил, тиадиазолил, изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом; C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C_1 - C_6 алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано; C_3 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксизотокси или метилом; 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропирианила, тетрагидропиридинилкарбонила, C_2 - C_6 алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пиперазинилкарбонила; или его фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способ ингибиования VEGF-R2 у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, ингибирующего VEGF-R2 количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способ блокирования ангиогенеза, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, ингибирующего VEGF-R2 количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способ лечения чувствительных новообразований у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, ингибирующего VEGF-R2 количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также предлагает способ лечения различных патологических состояний, включая гипергликемию, псориаз, ревматоидный артрит, саркому Капоши, гемангиомы, острые и хронические нефропатии, атеромы, рестеноз артерий, аутоиммунные заболевания, острые воспаления и заболевания глаз с пролиферацией сосудов сетчатки у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, ингибирующего VEGF-R2 количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтический препарат, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Настоящее изобретение также предлагает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для ингибиования VEGF-R2.

Настоящее изобретение также предлагает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для блокирования ангиогенеза.

Настоящее изобретение также предлагает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения чувствительных новообразований.

Настоящее изобретение также предлагает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения различных патологических состояний, выбранных из группы, состоящей из гипергликемии, псориаза, ревматоидного артрита, саркомы Капоши, гемангиомы, острых и хронических нефропатий, атеромы, рестеноза артерий, аутоиммунных заболеваний, острого воспаления и заболеваний глаз с пролиферацией сосудов сетчатки.

Общие химические термины, которые используются в формулах выше, имеют их обычные значения. Например, термин " C_1 - C_6 алкил" включает алкилы с неразветвленной или развитленной цепью и включает радикалы метил, этил, пропил, изопропил, бутил изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил и гексил.

Термин " C_2 - C_6 алкенил" включает алкленовые группы с неразветвленной или развитленной цепью и включает радикалы этиленил, пропиленил, изопропиленил, бутиленил, изобутиленил, втор-бутиленил, трет-бутиленил, пентиленил, изопентиленил и гексиленил.

Термин " C_3 - C_6 циклоалкил" включает радикалы циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогоексил.

Термин " C_1 - C_6 алкокси" включает метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, изопентокси и гексокси.

Термин "галоген" означает хлор, бром, фтор или йод.

Термин " $(C_1$ - C_6 алкил)сульфонил" означает сульфонильную группу, замещенную C_1 - C_6 алкильной группой.

Термин "млекопитающее" означает различные теплокровные позвоночные животные класса млекопитающих (Mammalia), наиболее предпочтительно человека, характеризующихся наличием волосяного покрова на коже и, у особей женского пола, вырабатывающих молоко молочных желез для вскармливания.

ния потомства.

Термин "чувствительное новообразование" означает новообразование, для которого выживание, рост или метастазирование зависит от VEGF-R2.

Хотя все соединения формулы (I) представляют собой пригодные ингибиторы VEGF-R2, некоторые классы соединений являются предпочтительными. В следующих абзацах описаны такие предпочтительные классы:

- a) R^1 представляет собой пиридинил;
- b) R^1 представляет собой пиридин-2-ил;
- c) R^1 представляет собой пиридин-4-ил;
- d) R^1 представляет собой замещенный пиридинил;
- e) R^1 представляет собой замещенный пиридин-2-ил;
- f) R^1 представляет собой замещенный пиридин-4-ил;
- g) R^1 представляет собой пиридинил, замещенный 2-морфолинилпропилом;
- h) R^1 представляет собой тиенил;
- i) R^1 представляет собой тиен-2-ил;
- j) R^1 представляет собой тиен-3-ил;
- k) R^1 представляет собой фенил;
- l) R^1 представляет собой метилсульфонилфенил;
- m) R^4 представляет собой фенил;
- n) R^4 представляет собой замещенный фенил;
- o) R^4 представляет собой галогенфенил;
- p) R^4 представляет собой хлорфенил;
- q) R^4 представляет собой 2-хлорфенил;
- r) R^4 представляет собой фторфенил;
- s) R^4 представляет собой 2-фторфенил;
- t) n равно 0;
- u) n равно 1;
- v) R^5 представляет собой $NHC(O)NHR^6$;
- w) R^5 представляет собой $C(O)NHR^6$;
- x) R^6 представляет собой замещенный пиразолил;
- y) R^6 представляет собой пиразолил, замещенный C_1 - C_6 алкилом;
- z) R^6 представляет собой 5-трет-бутилпиразол-3-ил;
- aa) R^6 представляет собой замещенный фенил;
- bb) R^6 представляет собой трифторметилфенил;
- cc) R^6 представляет собой м-трифторметилфенил;
- dd) R^6 представляет собой замещенный тиадиазолил;
- ee) R^6 представляет собой тиадиазолил, замещенный C_1 - C_6 алкилом;
- ff) R^6 представляет собой 5-трет-бутилтиадиазол-2-ил;
- gg) R^6 представляет собой замещенный изоксазолил;
- hh) R^6 представляет собой изоксазолил, замещенный C_1 - C_6 алкилом;
- ii) R^6 представляет собой 5-трет-бутилизоксазол-3-ил;
- gg) R^6 представляет собой 3-трет-бутилизоксазол-5-ил;
- kk) R^6 представляет собой замещенный тиазолил;
- ll) R^6 представляет собой тиазолил, замещенный 1-2 радикалами C_1 - C_6 алкила;
- mm) R^6 представляет собой 5-трет-бутилтиазол-2-ил;
- nn) R^6 представляет собой 5-трет-бутил-4-морфолин-4-илметилтиазол-2-ил;
- oo) R^6 представляет собой 4-метил-5-изо-пропилтиазол-2-ил;
- pp) R^6 представляет собой 4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-2-ил;
- qq) R^6 представляет собой замещенный пиридинил;
- rr) R^6 представляет собой 4-трет-бутил-6-морфолинметилпиридин-2-ил;
- ss) R^6 представляет собой 4-трифторметилпиридин-2-ил;
- tt) R^1 представляет собой пиридинил, R^4 представляет собой фенил, n равно 1, R^5 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой 3-трифторметилфенил;
- uu) R^1 представляет собой пиридинил, R^4 представляет собой фторфенил, n равно 1, R^5 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой 5-трет-бутилтиадиазол-2-ил;
- vv) R^1 представляет собой пиридинил, R^4 представляет собой фторфенил, n равно 1, R^5 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой 4-метил-5-изопропилтиазол-2-ил;
- ww) R^1 представляет собой пиридинил, R^4 представляет собой фторфенил, n равно 1, R^5 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой 4-трет-бутил-6-морфолинилметилпиридин-2-ил;
- xx) R^1 представляет собой 2-(2-морфолинилпропил)пиридин-4-ил, R^4 представляет собой фторфенил, n равно 1, R^5 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой 4-трифторметилпиридинил; как энантиомеры, так и рацемат;

уу) R^1 представляет собой пиридинил, R^4 представляет собой фторфенил, и равно 1, R^5 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой 4-диметиламино-5-метилциклогексилтиазол-2-ил;

zz) R^1 представляет собой пиридинил, R^4 представляет собой фторфенил, и равно 1, R^5 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой 4-морфолинилметил-5-трет-бутилтиазол-2-ил;

aaa) соединение формулы (I), которое представляет собой 2-[4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид;

bbb) соединение формулы (I), которое представляет собой N-(5-трет-бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид;

ccc) соединение формулы (I), которое представляет собой 2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(5-изопропил-4-метилтиазол-2-ил)ацетамид;

ddd) соединение формулы (I), которое представляет собой N-(4-трет-бутил-6-морфолин-4-илметилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид;

eee) соединение формулы (I), которое представляет собой 2-(2-фтор-4-{7-[2-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид;

fff) соединение формулы (I), которое представляет собой N-[4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексил)тиазол-2-ил]-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид;

ggg) соединение формулы (I), которое представляет собой 2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-трет-бутил-4-морфолин-4-илметилтиазол-2-ил]ацетамид;

hhh) соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил, тиенил, тиазолил или пиридинил, все из которых необязательно замещены $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_4 алкокси, галогена, (C_1-C_6) алкил сульфонила, нитро, -сульфонил($CH_2)_{0-4}NR^2R^3$ и -карбонил($CH_2)_{0-4}NR^2R^3$; и R^6 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом, C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C_1-C_6 алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано, C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксигетокси или метилом, 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропиранила, тетрагидропираниламинокарбонила, C_2-C_6 алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пиперазинилкарбонила;

jjj) соединение по п.1, где R^1 представляет собой 2-пиридинил, который необязательно замещен $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_4 алкокси, галогена, (C_1-C_6) алкил сульфонила, нитро, -сульфонил($CH_2)_{0-4}NR^2R^3$ и -карбонил($CH_2)_{0-4}NR^2R^3$; и R^6 представляет собой фенил, пиридинил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил или изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом, C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C_1-C_6 алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано, C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксигетокси или метилом, 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропиранила, тетрагидропираниламинокарбонила, C_2-C_6 алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пиперазинилкарбонила;

kkk) соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_4 алкокси, галогена, (C_1-C_6) алкил сульфонила, нитро, -сульфонил($CH_2)_{0-4}NR^2R^3$ и -карбонил($CH_2)_{0-4}NR^2R^3$; и R^6 представляет собой фенил, пиридинил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил или изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом, C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C_1-C_6 алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано, C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксигетокси или метилом, 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропиранила, тетрагидропираниламинокарбонила, C_2-C_6 алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пиперазинилкарбонила;

III) соединение по п.1, где R¹ представляет собой тиенил или тиазолил, который необязательно замещен -(CH₂)₀₋₄NR²R³, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкокси, галогена, (C₁-C₆алкил)сульфонила, нитро, -сульфонил(CH₂)₀₋₄NR²R³ и -карбонил(CH₂)₀₋₄NR²R³; и R⁶ представляет собой фенил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил или изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом, C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C₁-C₆алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано, C₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксиэтокси или метилом, 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропирианила, тетрагидропириламинокарбонила, C₂-C₆алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пиперазинилкарбонила;

mmm) соединение по п.1, где R¹ представляет собой 3-пиридинил, который необязательно замещен -(CH₂)₀₋₄NR²R³, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкокси, галогена, (C₁-C₆алкил)сульфонила, нитро, -сульфонил(CH₂)₀₋₄NR²R³ и -карбонил(CH₂)₀₋₄NR²R³; и R⁶ представляет собой фенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил или изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом, C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C₁-C₆алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано, C₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксиэтокси или метилом, 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропирианила, тетрагидропириламинокарбонила, C₂-C₆алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пиперазинилкарбонила;

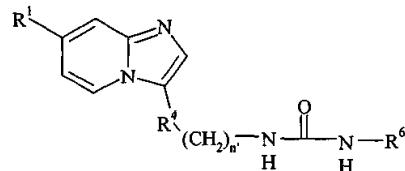
nnn) соединение формулы (I), которое выбрано из группы, состоящей из гидрохлоридной, дигидрохлоридной, сукцинатной, L-тартратной и гидробромидной соли;

ooo) соединение формулы (I), которое выбрано из группы, состоящей из гидрохлоридной и гидробромидной соли; и

rrr) соединение формулы (I), которое представляет собой соль сукцинат.

Следует понимать, что приведенные выше классы могут быть комбинированы с образованием дополнительных предпочтительных классов.

Другой предпочтительный класс по настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (II)



(II)

где R¹ представляет собой:

(a) 2-пиридонил, необязательно замещенный -(CH₂)₁₋₄NR²R³; или

(b) фенил, тиенил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, пиридинил, N-оксопиридинил или пиrimидинил, все из которых необязательно замещены -(CH₂)₀₋₄NR²R³, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкокси, галогена, (C₁-C₆алкил)сульфонила, нитро, -сульфонил(CH₂)₀₋₄NR²R³ и -карбонил(CH₂)₀₋₄NR²R³;

R² представляет собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидрокси;

R³ представляет собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидрокси, трифторметилом или пирролидинилом; или

R², R³ и азот к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или морфолинил;

R⁴ представляет собой тиазолил, пиридинил или фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, метил, трифторметила и нитро; и

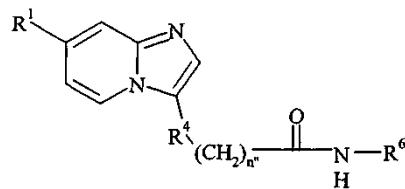
R⁶ представляет собой:

(a) незамещенный тетрагидробензотиазолил или

(b) фенил, пиридинил, пиrimидинил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пипе-

ридинилом или морфолинилом, C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C_1 - C_6 алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано, C_3 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксизотокси или метилом, 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропиразинила, тетрагидропиразиниламинокарбонила, C_2 - C_6 алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пiperазинилкарбонила; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другой предпочтительный класс по настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (III)



(III)

где R^1 представляет собой:

(а) 2-пиридонил, необязательно замещенный $-(CH_2)_{1-4}NR^2R^3$; или

(б) фенил, тиенил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, пиридинил, N -оксопиридинил или пиримидинил, все из которых необязательно замещены $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкокси, галогена, (C_1 - C_6 алкил)сульфонила, нитро, -сульфонил(CH_2) $0-4$ NR 2 R 3 и -карбонил(CH_2) $0-4$ NR 2 R 3 ;

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидрокси;

R^3 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидрокси, трифторметилом или пирролидинилом; или

R^2 , R^3 и азот, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пiperазинил, необязательно замещенные C_1 - C_6 алкилом, или морфолинил;

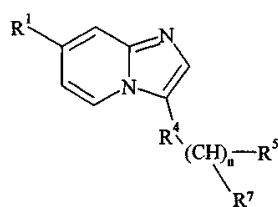
R^4 представляет собой тиазолил, пиридинил или фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, метила, трифторметила и нитро; и

R^6 представляет собой:

(а) незамещенный тетрагидробензотиазолил или

(б) фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом, C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C_1 - C_6 алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано, C_3 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксизотокси или метилом, 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропиразинила, тетрагидропиразиниламинокарбонила, C_2 - C_6 алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пiperазинилкарбонила; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (IV)



(IV)

где R^1 представляет собой:

(а) 2-пиридонил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или $-(CH_2)_{1-4}NR^2R^3$; или

(б) фенил, тиенил, тиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил или пиримидинил, все из которых необязательно могут быть замещены $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$ или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галогена и (C_1 - C_6 алкил)сульфонила, -сульфонил(CH_2) $0-4$ NR 2 R 3 или -карбонил(CH_2) $0-4$ NR 2 R 3 ;

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный пирролидинилом, пиперидинилом, пiperазинилом, который необязательно замещен C_1 - C_6 алкилом, или морфолинилом; или

R^2 и R^3 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилом, или морфолинил;

R^4 представляет собой тиазолил, тиенил, пиридинил или фенил, необязательно замещенный одним или двумя атомами галогена;

п равн 0-4;

R^5 представляет собой $C(O)NHR^6$, $OC(O)NHR^6$, $NHC(O)CH_2R^6$ или $NHC(O)NHR^6$;

R^6 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, циано, диметиламино, дифторметокси, трифторметила, трифторметокси, метилсульфонила, диметилизоксазолилсульфонамида и - O -фенила, пиридинила, необязательно замещенного трифторметилом, пиразолила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из толила и C_1 - C_6 алкила, который необязательно замещен гидрокси, пиперидинилом, пирролидинилом или морфолинилом, (C_1 - C_6 алкил)изоксазолила, (C_1 - C_6 алкил)тиазолила, (C_1 - C_6 алкил)изотиазолила, (C_1 - C_6 алкил)тиадиазолила;

R^7 представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил или его фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы VEGF-R2, протеинкиназа которого показана как принимающая участие в процессе ангиогенеза. VEGF-R2, который экспрессируется прежде всего на эндотелиальных клетках, связывается с мощным ангиогенным фактором роста VEGF и опосредует последующее преобразование сигнала путем активации его внутриклеточной киназной активности. Таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что прямое ингибирование киназной активности VEGF-R2 будет приводить к уменьшению ангиогенеза и, таким образом, будет воздействовать на лечение состояний, характерным признаком которых является аномальный ангиогенез и/или повышенная проницаемость сосудов, например диабета (гипергликемии), псориаза, ревматоидного артрита, саркомы Капоши, гемангиомы, острых и хронических нефропатий, атеромы, рестеноза артерий, аутоиммунных заболеваний, острого воспаления, заболеваний глаз с пролиферацией сосудов сетчатки и рака. Применимость ингибиторов ангиогенеза при лечении рака известна из литературы, см., например, Rak et al. Cancer Research, 55:4575-4580, 1995. Роль ангиогенеза в патогенезе рака продемонстрирована для многочисленных видов рака и тканей: карцинома молочной железы (G. Gasparin and A.L. Harris, J. Clin. Oncol., 1995, 13:765-782; M. Toi et al. Japan. J. Cancer Res., 1994, 85:1045-1049); карциномы мочевого пузыря (A.J. Dickinson et al., Br. J. Urol., 1994, 74:762-766), карциномы ободочной кишки (L.M. Ellis et al., Surgery, 1996, 120(5): 871-878); а также опухоли ротовой полости (J.K. Williams et al., Am J. Surg., 1994, 168:373-380). Предпочтительные новообразования, которые, как ожидается, будут чувствительны к лечению соединениями по настоящему изобретению, включают следующие виды рака: рак мозга, мочеполовой системы, лимфатической системы, желудка, гортани, легкого (включая мелкоклеточный и немелкоклеточный), поджелудочной железы, молочной железы, предстательной железы, гистиоцитарный, лимфома, гепатоцеллюлярный рак, рак женских половых органов (например, яичника), саркома Капоши, опухоли ЦНС (включая астроцитомы, медуллобластомы и менингиомы), рак толстого кишечника и прямой кишки, рак головы и шеи, меланому, хроническую лимфоцитную лейкемию, множественную миелому, острую миелоидную лейкемию (ОМЛ), хроническую миелоидную лейкемию (ХМЛ), злокачественную мезотелиому, миелодиспластический синдром (например, истинную полицитемию, тромбоцитемию), рак желудка и почечно-клеточную карциному.

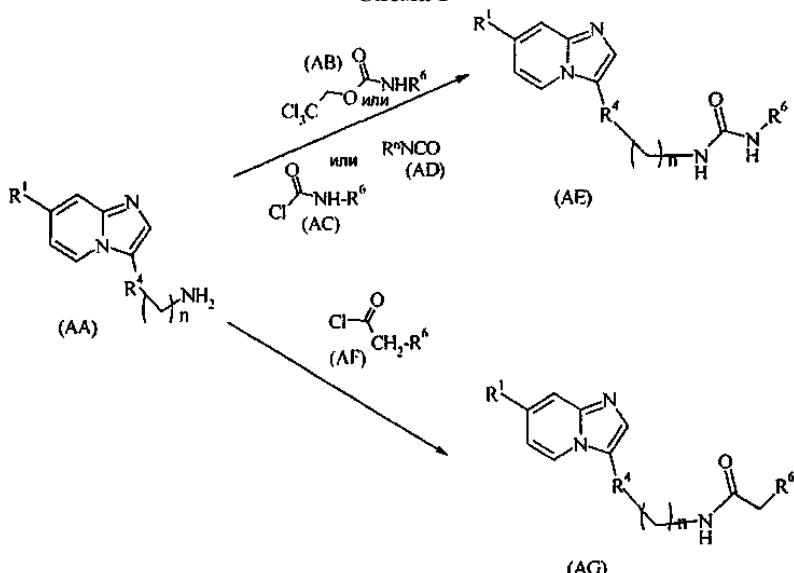
Специалисту в данной области будет понятно, что введение некоторых заместителей будет создавать асимметрию в соединениях формулы (I). Настоящее изобретение охватывает все энантиомеры и смеси энантиомеров и стереоизомеров, как в стереоизомерно чистой форме (например, в виде чистых геометрических изомеров, чистых энантиомеров или чистых диастереомеров), так и в виде смесей энантиомеров и стереоизомеров. Смеси энантиомеров и стереоизомеров могут быть разделены на отдельные компоненты: энантиомеры или стереоизомеры с помощью хорошо известных методов, например высокоэффективной жидкостной хроматографией с хиральной фазой или кристаллизацией соединения в виде комплекса хиральной соли. Энантиомеры и стереоизомеры также могут быть получены из стереоизомерно или энантиомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметричного синтеза.

Предусматривается, что фармацевтически приемлемые соли входят в объем настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению представляют собой основания, и могут быть образованы соли таких соединений с неорганическими или органическими кислотами, например, гидрохлорид, дигидрохлорид, сукцинат, L-тартрат и гидробромид, причем гидрохлорид, дигидрохлорид и сукцинат являются предпочтительными.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций, показанных на следующих схемах, в дополнение к другим стандартным методам, которые известны из литературы или примеры которых приведены в экспериментальных методиках. Таким образом, приведенные схемы не ограничиваются перечисленными соединениями или какими-либо конкретными заместителями, которые использованы для целей иллюстрации.

Следующие схемы используются для получения соединений формулы (I), где R^5 представляет собой $NHC(O)CH_2R^6$ или $NHC(O)NHR^6$. Если не указано иное, все остальные переменные являются такими, как определено выше.

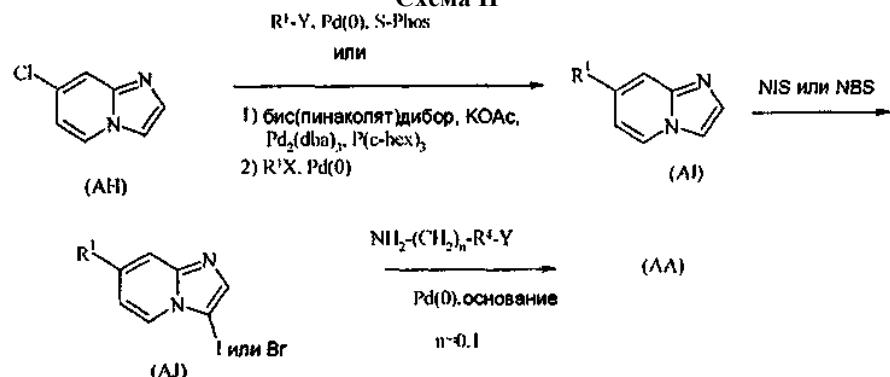
Схема I



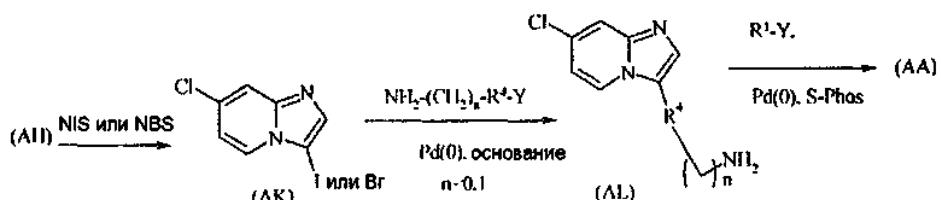
Соединения мочевины (AE) формулы (I) обычно могут быть получены реакцией амина (AA) с карбаматом (AB), карбамоилхлоридом (AC) или арилизоцианатом (AD), все из которых являются коммерчески доступными или непосредственно получены по способам, известным специалистам в данной области. Амидные (AG) соединения формулы (I) обычно могут быть получены реакцией амина (AA) с ацилхлоридом (AF).

Требуемый промежуточный амин (AA) может быть получен из известного 7-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридина (AH), как показано на схеме II. X предстает собой Cl, Br или I, и Y представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или триалкилстаннан. Если не указано иное, все другие переменные являются такими, как определено выше.

Схема II



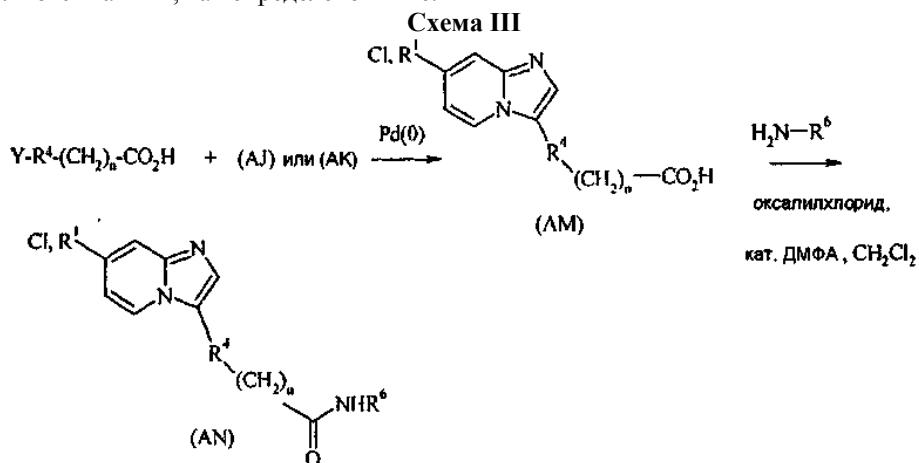
Альтернативно,



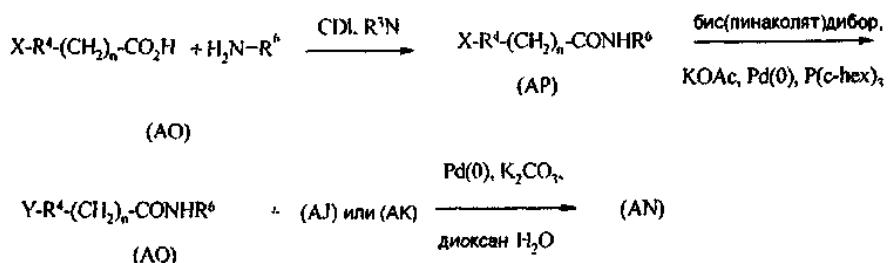
Арильную группу вводят в положение 7 имидазо[1,2-*a*]пиридиновой группы путем катализируемого Pd перекрестного сочетания или через образование боронового эфира с получением биарильного соединения (AI). Данное промежуточное соединение (AI) селективно галогенируют с помощью NIS или NBS в положении 3 с последующей второй реакцией перекрестного сочетания в этом положении. Амино- или аминоалкильная группа или скрытая амино или аминоалкильная группа представляет собой заместитель арилборонатного партнера для сочетания. Альтернативно, реакции сочетания могут быть осуществлены сначала в положении 3, и затем в положении 7 посредством (AK) и (AL), как показано на

схеме II. Также следует отметить, что реакция перекрестного сочетания, которую используют для введения арильной группы в положение 7 имидазо[1,2-а]пиридина, может происходить в конце цепи реакций, после образования мочевины (не показано).

Амиды формулы (I) могут быть получены, как показано на схеме III. Если не указано иное, все переменные являются такими, как определено выше.



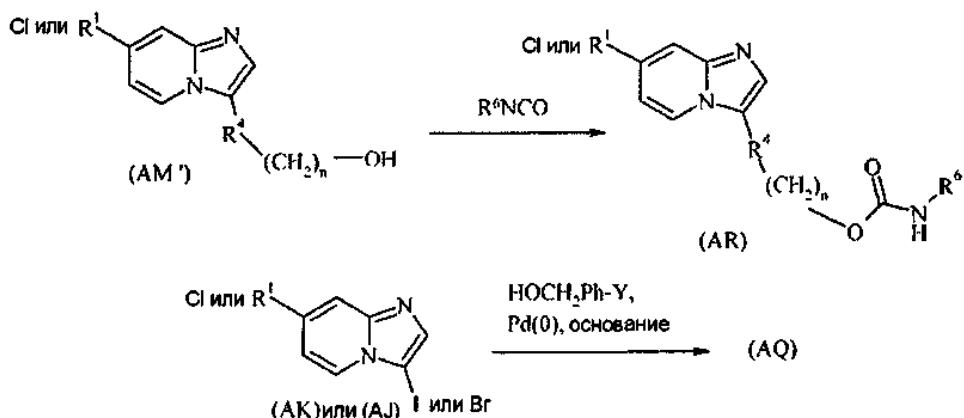
Альтернативно,



Катализируемое Pd(0) перекрестное сочетание (AJ) или (AK) с фенилбороновой кислотой, которое осуществляют со связанный с алкилом карбоновой кислотой (или защищенной кислотой), дает (AM). Карбоксилатную группу сочетают с амином с использованием стандартных способов, хорошо известных специалистам в данной области, с образованием (AN). Альтернативно, амид (AP) может быть получен из галогенфенильной кислоты (AO) с использованием стандартных способов, перед сочетанием арильной группы с имидазо[1,2-а]пиридиновым кольцом. В этом случае галогеновый заместитель на арильной группе (AP) превращают в бороновый эфир (AQ) для сочетания с (AJ) или (AK), как показано на схеме III. В случаях, когда галоген занимает положение 7 имидазо[1,2-а]пиридинового кольца в (AN), осуществляют второе катализируемое Pd(0) сочетание с получением заявляемого соединения, как описано выше на схеме I.

Карбаматы формулы (I) могут быть получены, как показано на схеме IV. Если не указано иное, все переменные являются такими, как определено выше.

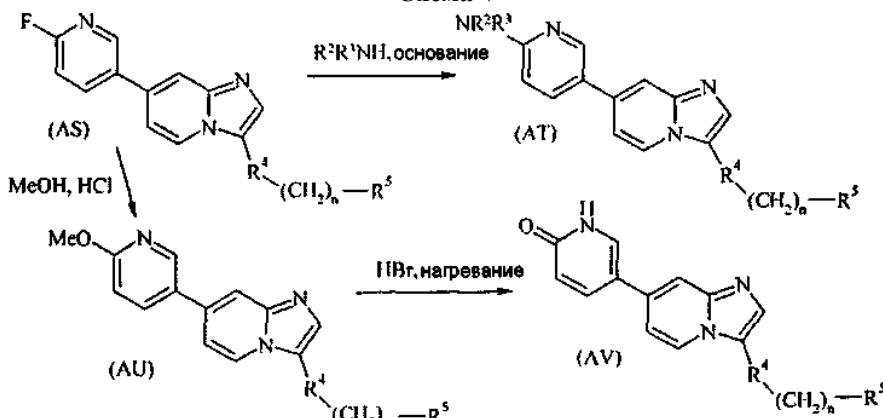
Схема IV



Карбаматы (AR) образуют путем объединения спирта (AM') с изоцианатом. Синтез такого исходного вещества (AM') осуществляют путем катализируемого Pd(0) перекрестного сочетания в положении 3 имидазо[1,2-а]пиридинина (AK или AJ) со спиртом, таким как гидроксиметилфенилбороновая кислота. Арильная группа в положении 7 имидазо[1,2-а]пиридинина может быть введена путем второго катализируемого Pd(0) сочетания в любой точке, как показано для производных мочевины.

Соединения формулы (I), где R¹ представляет собой пиридинил, замещенный метоксициридинил или ди(замещенный)аминопиридинил, могут быть получены, как показано на схеме V. Если не указано иное, все другие переменные являются такими, как определено выше.

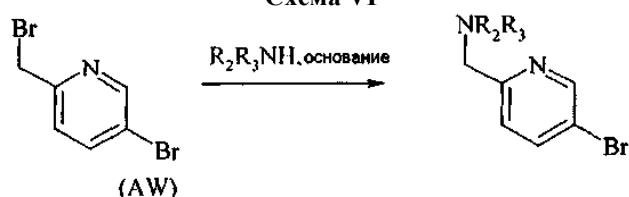
Схема V



Диалкиламиногруппа может быть введена путем нуклеофильного ароматического замещения 2-фторпиридильной группы (AS) с получением (AT) в конце синтеза. Подобная стратегия с использованием кислотного метанолиза дает (AU), и расщепление метилового эфира с помощью HBr обеспечивает пиридинильную группу (AV).

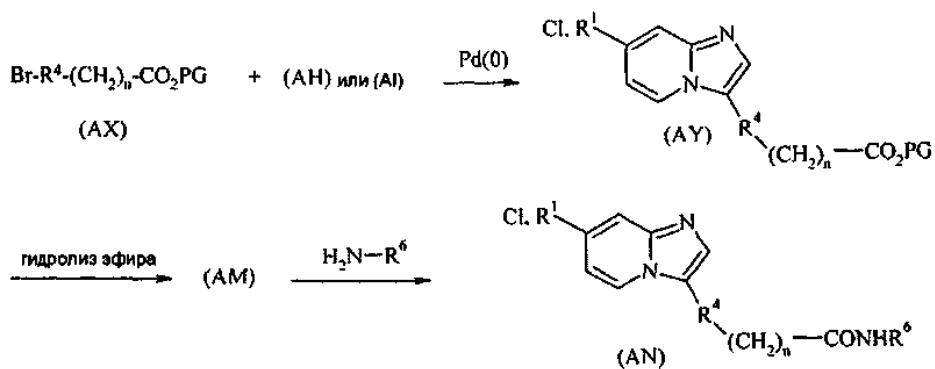
Арилбромиды на схеме II, R¹X могут быть получены, как описано на схеме VI. R⁷ является таким, как определено выше.

Схема VI

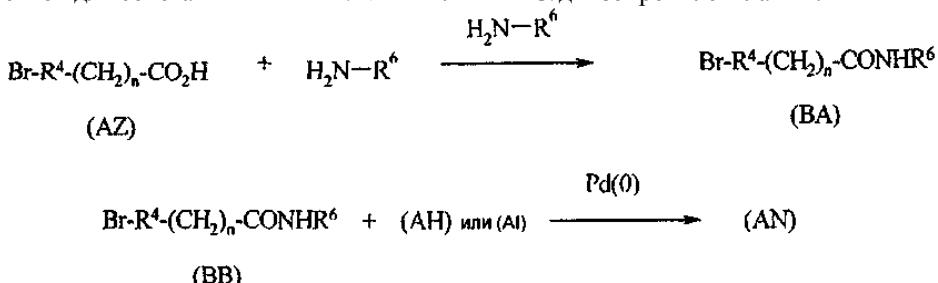


Алкил- или диалкиламинометилпиридильная группа может быть введена в качестве заместителя на арильной группе в положении 7 имидазо[1,2-а]пиридинина с помощью алкилирования 5-бром-2-бромометилпиридинина (AW) с использованием вторичного амина, как показано на схеме VI. Далее арилбромид(ы) могут непосредственно принимать участие в описанных выше реакциях.

Схема VII



Соединения класса амидов также можно получить, как показано на схеме VII, с помощью катализируемой Pd(0) реакции арилирования промежуточных соединений 3-Н имидазо[1,2-а]пиридина (AH) или (AI) с защищенным (PG) эфиром бромфенилуксусной кислоты (AX) с образованием связанной кислоты (AY). трет-Бутильная группа представляет собой подходящую защитную группу для сложного эфира, показанную как PG, которую впоследствии отщепляют в кислых условиях. Далее может быть образован амид (AN) с использованием оксалилхлорида/ДМФА с образованием ацилхлорида *in situ* или с использованием реагентов для сочетания DMTMM/NMM или НАТУ/диизопропилэтамины.



Альтернативно, амиды (BA) получают из бромарилкислот (AZ) с использованием описанных выше методик образования амида и осуществляют сочетание ВА с помощью катализируемой Pd(0) реакции арилирования с (AH) или (AI). В случаях, когда катализируемую Pd(0) реакцию арилирования осуществляют с помощью (AH), последовательную обработку осуществляют в замещенном Cl положении, как описано раньше.

Специалисту в данной области будет понятно, что не все заместители в соединении формулы (I) способны выдержать определенные условия реакции, которые применяются для синтеза соединений. Указанные фрагменты могут быть введены в традиционной точке синтеза или могут быть защищены с последующим снятием защиты при необходимости или по желанию. Специалисту в данной области будет понятно, что защитные группы могут быть удалены в любой традиционной точке в ходе синтеза соединений по настоящему изобретению. Способы введения и удаления защитных групп для азота и кислорода хорошо известны в данной области; см., например, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley&Sons, New York, Chapter 7 (1999). Кроме того, специалисту будет понятно, что во многих обстоятельствах порядок введения фрагментов не является критическим. Конкретный порядок стадий, необходимый для получения соединений формулы (I), может зависеть от конкретного соединения, которое должно быть синтезировано, исходного соединения и относительной лабильности замещенных фрагментов.

Сокращения

- АІВН - 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрил);
- БІНАР - рац-2,2'-біс-(діфенілфосфіно)-1,1'-бінафтіл;
- 9-ББН - 9-борабіцикло[3,3,1]нонан;
- Вос₂О - ди-трет-бутилдикарбонат;
- TBDMSCl или TBDMSiCl - трет-бутилдиметилсилхлорид;
- TBAF - гідрофтогід трет-бутиламина;
- МС (ES) - масс-спектр, електрораспиленіе;
- ТГФ - тетрагідрофуран;
- ДМЭА - диметилетиламін;
- ДМСО - диметилсульфоксид;
- ДМФА - диметилформамід;
- ДМЭ - диметилетиленгікіоль;
- ДХМ - дихлорметан;
- диоксан - 1,4-диоксан;
- ДМАП - 4-диметиламінопіридин;

ч - час(ы);

LDA - реагент Лоэссона (Lawesson), (трет-2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфэтон-2,4-дисульфид) и дизопропиламин лития;

NIS - N-йодсукцинимид;

мин - минута(ы);

NBS - N-бромсукцинимид;

MeOH - метанол;

EtOH - 95% этанол;

RBSN - одногорлая круглодонная колба;

SiO₂ - диоксид кремния;

EtOAc, AcOEt - этилацетат;

ESIMC - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

ISCO - высокоэффективная жидкостная хроматография ISCO;

S-Phos - 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил;

Pd(TPP)₄ - тетракис-(трифенилфосфин)пallадий(0);

DMTMM - 4-(4,6-диметокси[1,3,5]триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид;

NMM - N-метилморфолин;

HATU - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N'N'-тетраметилурония;

NMP - 1-метил-2-пирролидинон;

PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ - комплекс дихлорида 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпallадия(II) с ди-хлорметаном;

X-Phos - 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил;

NMP - 1-метил-2-пирролидинон;

катализатор Перлмана - гидроксид палладия, 20 мас.% Pd на угле.

Получение 1. 5-трет-Бутил-2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-2Н-пиразол-3-иламин.

A. 2-(5-Амино-3-трет-бутилпиразол-1-ил)этанол.

К раствору 4,4-диметил-3-оксонентаннитрила (5,0 г, 0,04 моль) в абсолютном этаноле (50 мл) добавляют 2-гидразиноэтанол (3 мл, 1,1 экв.) и концентрированную HCl (0,5 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой и этилацетатом. Органические фракции промывают водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Растирание с гексаном и дихлорметаном дает белое твердое вещество (4,8 г, 66%).

MC (ES), m/z 184 (M+1).

B. 5-трет-Бутил-2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-2Н-пиразол-3-иламин.

К 2-(5-амино-3-трет-бутилпиразол-1-ил)этанолу (3,42 г, 0,019 моль) добавляют TBDMCCl (3,38 г, 1,2 экв.) и имидазол (3,18 г, 2,5 экв.) в ДМФА (7 мл) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и водой. Промывают органический слой водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением твердого вещества (5,5 г, 99%), которое используют без дополнительной очистки.

MC (ES), m/z 298 (M+1).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с общей методикой, описанной в заявке PCT WO 200026202 от 11 мая 2000 г., поданной 27 октября 1999 г. (стр. 52).

Получение	Название	Данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
2	5-Этилтиазол-2-иламин	129
3	5-Пропилтиазол-2-иламин	143
4	5-Изопропилтиазол-2-иламин	143
5	5-трет-Бутилтиазол-2-иламин	157

Получение 6. 2,2,2-Трихлорэтиловый эфир 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-(5-трет-бутил-2Н-пиразол-3-ил)карбаминовой кислоты.

Растворяют 5-трет-бутил-2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-2Н-пиразол-3-иламин (5,5 г, 0,018 моль) в ТГФ (100 мл) в атмосфере N₂ и охлаждают до 0°C. С помощью шприца добавляют пиридин (1,6 мл, 1,1 экв.) с последующим добавлением по каплям 2,2,2-трихлорэтилхлорформиата (2,7 мл, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 ч, затем охлаждающую баню удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение в общей сложности 5 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и водой. Промывают органический слой водой, затем

011691

насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка (8,7 г, 100%), который используют без дополнительной очистки.

MC (ES), m/z 474 (M+1).

С использованием методики, аналогично описанной в получении 6, получают следующие промежуточные соединения из коммерчески доступных исходных соединений или соединений, описанных в получении 1-5.

Получ.	Название	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
7	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (3-трет-бутилизоксазол-5-ил) карбаминовой кислоты	317
8	2,2,2-трихлорэтиловый эфир [3-(1-этил-1-метилпропил)изоксазол-5-ил]карбаминовой кислоты	345
9	2,2,2-трихлорэтиловый эфир [3-(1,1-диметилбутил)изоксазол-5-ил]карбаминовой кислоты	345
10	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутилизоксазол-3-ил) карбаминовой кислоты	317
11	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил) карбаминовой кислоты	406
12	трет-бутиловый эфир 3-трет-бутил-5-(2,2,2-трихлорэтоксикарбониламино)пиразол-1-карбоновой кислоты	415
13	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил) карбаминовой кислоты	328
14	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил) карбаминовой кислоты	332
15	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-этилтиазол-2-ил) карбаминовой кислоты	304
16	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-пропилтиазол-2-ил) карбаминовой кислоты	319
17	2,2,2-Трихлорэтиловый эфир (5-изопропилтиазол-2-ил) карбаминовой кислоты	319
18	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутилтиазол-2-ил) карбаминовой кислоты	333
19	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (4-трет-бутилтиазол-2-ил) карбаминовой кислоты	333
20	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (4-трифторметилпиридин-2-ил) карбаминовой кислоты	339
21	2,2,2-трихлорэтиловый эфир (4-втор-бутилпиридин-2-ил) карбаминовой кислоты	327

Получение 22. 3-Йод-7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин.

К раствору 7-хлоримидазо[1,2-а]пиридина (6,10 г, 40 ммоль) (Yamanaka, Motosuke et al., Chemical&Pharmaceutical Bulletin (1991), 39(6), 1556-67) в сухом ацетонитриле (100 мл) добавляют N-йодсукцинамид. Перемешивают в течение 30 мин. Осадок отфильтровывают и затем промывают ацетонитрилом.

Перекристаллизовывают осадок из ацетонитрила с получением белого твердого вещества. Фильтрат концентрируют, разбавляют этилацетатом, промывают 10% раствором гидросульфита натрия (NaHSO_3), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором NaCl , сушат над MgSO_4 , фильтруют и выпаривают. Объединенные твердые вещества используют без дополнительной очистки (8,0 г, 73%).

^1H ЯМР (ДМСО) δ : 8,33 (д, 1H, $J=7,3$ Гц), 7,79 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,72 (с, 1H), 7,07 (дд, 1H, $J=7,3$ и 2,0 Гц).

Получение 23. Диметиламид 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-сульфоновой кислоты.

А. Диметиламид пиразол-1-сульфоновой кислоты.
Растворяют 4-йодпиразол (9,24 г, 48,0 ммоль) в ТГФ (100 мл), порциями добавляют NaH (2,26 г, 63,6 ммоль, 60% в масле) и перемешивают в течение 30 мин при 0°C. По каплям добавляют диметилсульфамоилхлорид (6,18 мл, 57,6 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч при 0°C и 1 ч при комнатной температуре. Гасят реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют.

Хроматографируют остаток смесью гексан/этилацетат от 1:0 до 2:1 с получением прозрачного масла (выход 11,8 г, 82%).

МС (ES), m/z 176 (M+1).

В. Диметиламид 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-сульфоновой кислоты.

Объединяют диметиламид пиразол-1-сульфоновой кислоты (7,0 г, 23,2 ммоль), ацетат калия (6,3 г, 69,8 ммоль), бис-(пинаколят)дигор (6,5 г, 25,5 ммоль) и ДМСО (140 мл) и дегазируют струей азота. Добавляют $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,51 г, 0,70 ммоль) и нагревают реакционную смесь до 80°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают водой и сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Используют указанное в заголовке соединение в виде смеси с примесью 33% бипиразола.

Получение 24. 4-Бром-2-этилпиридин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой, описанной в Journal Organic Chemistry, vol. 50, No. 22, 1985, p. 4410-4411. Сuspendируют гидрохлорид 4-бромпиридина (4,17 г, 0,021 моль) в ТГФ (100 мл) и охлаждают до -78°C в атмосфере азота. С помощью шприца по каплям добавляют этилмагнийбромид (15,7 мл 3,0 М раствора в диэтиловом эфире, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивают при -78°C, выдерживая при этой температуре в течение 10 мин, затем ледянную баню удаляют и дают реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Гасят реакцию 20% водным раствором хлорида аммония, затем разбавляют диэтиловым эфиром. Органические фракции промывают водой, 1н. HCl (водн.), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Снова растворяют остаток в толуоле (100 мл) и помещают в атмосферу азота. Растворяют тетрахлор-1,2-бензохинон (5,8 г, 1,1 экв.) в уксусной кислоте (50 мл) и по каплям добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Подщелачивают добавлением 1н. NaOH (водн.), затем экстрагируют этилацетатом. Подкисляют органическую фракцию 1н. HCl (водн.) и экстрагируют этилацетатом. Органические фракции отбрасывают. Подщелачивают водный слой 1н. NaOH (водн.) и экстрагируют ДХМ. Промывают полученную органическую фракцию водным насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния. Фильтруют и концентрируют в вакууме с получением коричневого остатка (2,64 г, 66%).

ЖХМС (ES), m/z 188 (M+1, характерный для бромида).

Следующее соединение получают согласно методике, аналогично описанной в получении 24.

Получение	Название	Данные физического анализа
		МС (ES), m/z (M+1)
25	4-Бром-2-изопропилпиридин	202 (M+1, характерный для бромида)

Получение 26. 1-(4-Хлорпиридин-2-ил)пропан-2-он.

Указанное в заголовке соединение получают с помощью методики, аналогично описанной в получении 162 А ниже, с использованием 4-хлор-2-метилпиридина.

МС (ES), m/z 170 (M+1).

Получение 27. 3-Йод-7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин.

А. 7-Пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин.

В круглодонную колбу добавляют 7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин (0,25 г, 1,6 ммоль), трициклогексилфосфин (55 мг, 0,12 экв.), ацетат калия (0,24 г, 1,5 экв.), бис-(пинаколят)дигор (0,46 г, 1,1 экв.) и диоксан (10 мл). Полученную смесь деоксигенируют N_2 , затем добавляют трис-(дibenзилиден-ацетон)дипалладий(0) (75 мг, 0,05 экв.) и нагревают реакционную смесь до 80°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтруют через Celite® и промывают ДХМ, затем концентрируют досуха. К полученному остатку добавляют 2-бромпиридин (0,14 мл, 1,5 ммоль), S-Phos (75 мг, 0,125 экв.), фосфат калия (0,62 г, 2 экв.), диоксан (10 мл) и воду (5 мл). Полученную смесь тщательно деоксигенируют N_2 , добавляют ацетат палладия(II) (16 мг, 0,05 экв.) и кипятят реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют досуха и суспензируют в ДХМ. Полученную суспензию фильтруют через Celite® и промывают ДХМ. Фильтрат концентрируют, затем очищают на колонке с диоксидом кремния (градиент от EtOAc до 5% MeOH/ДХМ) с получением остатка (0,325 г, выход >100%).

МС (ES), m/z. 196 (M+1).

В. 3-Йод-7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин.

Растворяют 7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин (0,3 г, 1,5 ммоль) в абсолютном этаноле (10 мл) и добавляют NIS (0,35 г, 1 экв.). Нагревают реакционную смесь до 50°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 мин в атмосфере N_2 , затем разбавляют этилацетатом. Промывают органическую фракцию 1н. NaOH с последующим промыванием насыщенным раствором NaCl. Сушат органическую фракцию над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением светло-рыжевато-коричневого твердого вещества (0,4 г, 82%).

МС (ES), m/z 322 (M+1).

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 27.

Получ.	Название	данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
28	3-Йод-7- (2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил) имидазо[1,2-а]пиридин	326
29	3-Йод-7- (2-метилпиридин-4-ил) имидазо[1,2-а]пиридин	336
30	7- (3-Фторпиридин-4-ил) -3-Йодимидазо[1,2-а]пиридин	340
31	7- (2-Хлорпиридин-4-ил) имидазо[1,2-а]пиридин	232
32	7- [2- (3,3-Диэтоксипропил) пиридин-4-ил] -3-Йодимидазо[1,2-а]пиридин	452
33	3-Йод-7- (2-изопропилпиридин-4-ил) имидазо[1,2-а]пиридин	364
34	3-Йод-7- (2-этилпиридин-4-ил) имидазо[1,2-а]пиридин	350
35	1- (4-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпиридин-2-ил) пропан-2-он	252
36	3-Йод-7- (пиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин	322
37	7- (6-Метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин	210

Получение 38. 4-(3-Бромимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-1-(3-пиперидин-1-илпропил)-1Н-пиридин-2-он. А. 4-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-1Н-пиридин-2-он.

Данное промежуточное соединение получают по методикам аналогично получению 27, за исключением использования 4-бром-2-фторпиридина в качестве партнера для сочетания.

МС (ES), m/z 214 (M+1). Промежуточное соединение 2-фторпиридин нагревают в круглодонной колбе с 5н. HCl в атмосфере N₂ до 80°C, выдерживая при этой температуре в течение 2 ч. Охлаждают, добавляют 50 мл 2 М NH₃ в MeOH и ДХМ, переносят в делительную воронку и экстрагируют ДХМ (10×). Фильтруют водную фракцию и объединяют ДХМ экстракты, отгоняя ДХМ при пониженном давлении с получением 1,26 г продукта (общий выход 26%) МС (ES), m/z 212 (M+1).

В. 4-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-1-(3-пиперидин-1-илпропил)-1Н-пиридин-2-он

В круглодонную колбу в атмосфере азота помещают (850 мг, 4,0 ммоль), 1-(3-хлорпропил)-пиперидин HCl (1,18 г, 6 ммоль), ДМФА (40 мл) и Cs₂CO₃ (2,8 г, 8,8 ммоль), NaI (4 50 мг, 3 ммоль) и нагревают до 78°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтруют и промывают твердые вещества ДХМ. Объединяют ДХМ и твердые вещества и концентрируют при пониженном давлении, затем очищают на колонке SCW VARIAN® (интенсивного катионного обмена) (10 г), предварительно промытую водой и метанолом, продукт элюируют смесью (20%) 2н. NH₃ в метаноле/(80%) ДХМ. Выпаривают растворитель из фракций, содержащих продукт, при пониженном давлении. Хроматографируют с использованием (40 г ISCO®) SiO₂, элюируя градиентом от 0 до 10% 2 М NH₃ в MeOH, уравновешивая ДХМ. Выпаривают растворители с получением твердого вещества цвета слоновой кости (410 мг, 30%).

МС (ES), m/z 337 (M+1).

В. 4-(3-Бромимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-1-(3-пиперидин-1-илпропил)-1Н-пиридин-2-он.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 78 В, за исключением того, что в качестве растворителей используют EtOH и ацетонитрил.

МС (ES), m/z 415, 417 изотопы Br (M+1).

Получение 39. 7-[2-(3,3-Диэтоксипропил)пиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин.

В атмосфере азота в круглодонную колбу помещают 9-BBN (0,5 М в ТГФ, 42,2 мл, 2 экв.). С помощью шприца добавляют акролеиндиэтилацеталь (3,4 мл, 2,1 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. На второй день в отдельной колбе объединяют 7-(2-хлорпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (2,42 г, 11 ммоль), фосфат калия (4,47 г, 2 экв.), S-Phos (0,54 г, 12,5 мол.%), диоксан (90 мл) и воду (45 мл). Дегазируют азотом, затем добавляют ацетат палладия(II) (0,118 г, 5 мол.%) в атмосфере азота. К полученному раствору через канюлю добавляют вещество из первой колбы. Реакционную смесь нагревают до 80°C, выдерживая при этой температуре в течение 5,5 ч. Концентрируют досуха. Суспендируют в ДХМ, затем фильтруют для удаления нерастворимых веществ. Промывают ДХМ. Фильтрат концентрируют и очищают на слое диоксида кремния (гексан/этилацетат 1:1→этилацетат→5% метанол/ДХМ→10% метанол/ДХМ) с получением остатка (4,15 г, >100%), который используют, как таковой, на следующей стадии.

МС (ES), m/z 326 (M+1).

Получение 40. 7-[2-(2-Морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин.

Растворяют 1-(4-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпиридин-2-ил)пропан-2-он (3,9 г, 15,5 ммоль) в метаноле (400 мл) в атмосфере азота. Добавляют гидрохлорид морфолина (38,4 г, 20 экв.) с последующим добавлением порошка молекулярных сит 3Å (7,8 г, высушенные в вакуумной печи при температуре 100°C в течение ночи). Перемешивают в течение 5 мин, затем с помощью шприца добавляют цианоборогидрид натрия (1,0 М в ТГФ, 28 мл, 1,8 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 дней. Фильтруют для удаления нерастворимых веществ и промывают метанолом. Концентрируют досуха, затем подщелачивают 20% NaOH (водн.) и экстрагируют этилацетатом. Органические фракции промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над MgSO₄. Фильтруют и концентрируют, затем очищают на силикагеле (этилацетат→5% метанол/ДХМ→10% метанол/ДХМ→5% 2 М NH₃ в метаноле/ДХМ→10% 2 М NH₃ в метаноле/ДХМ) с получением продукта в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (3,7 г, 74%).

МС (ES), m/z 323 (M+1).

Следующее соединение получают с использованием методик, аналогично описанным в получении 40.

Получение	Название	Данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
41	2-(4-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпиридин-2-ил)-1-метилэтиламин	253

Получение 42. трет-Бутиловый эфир [2-(4-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпиридин-2-ил)-1-метилэтил]-карбаминовой кислоты.

Растворяют 2-(4-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпиридин-2-ил)-1-метилэтиламин (0,1 г, 0,4 ммоль) в смеси ТГФ (10 мл) и ДХМ (10 мл) в атмосфере азота. Добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (0,095 г, 1,1 экв.). Перемешивают в течение 45 мин при комнатной температуре, затем разбавляют этилацетатом. Органические фракции экстрагируют водой, 1н. NaOH (водн.), затем водным раствором хлорида натрия. Органические фракции сушат над $MgSO_4$, затем фильтруют и концентрируют. Очищают на силикагеле (10% метанол/ДХМ) с получением продукта (0,125 г, 89%).

MC (ES), m/z 353,2 (M+1).

Получение 42А. 3-Йод-7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин.

А. 7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин.

Нагревают смесь 7-хлоримидазо[1,2-а]пиридина (100 г, 152,5 ммоль, 1 экв.), 4-метилсульфонилфенилбороновой кислоты (157,3 г, 786,8 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (19 г, 16,3 ммоль, 0,025 экв.) и карбоната цезия (472,4 г, 1,44 моль, 2,2 экв.) в смеси безводного ДМЭ (2000 мл) и $EtOH$ (1000 мл) при $80^\circ C$ в атмосфере N_2 в течение 24 ч. Охлаждают смесь до комнатной температуры и фильтруют через Celite® для удаления Pd катализатора. Добавляют воду (5000 мл) и экстрагируют полученный раствор CH_2Cl_2 (3×2000 мл). Органическую фракцию сушат над $MgSO_4$ и выпаривают. Добавляют к неочищенному веществу 2000 мл CH_2Cl_2 и нагревают до кипения с обратным холодильником. Удаляют нерастворимые вещества фильтрованием и выпаривают растворитель с получением желтого твердого вещества. Промывают твердое вещество этиловым эфиром с получением 150 г целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Выход: 85%.

MC (ES), m/z 273 (M+1).

В. 3-Йод-7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин.

Обрабатывают раствор 7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридина (101 г, 371,3 ммоль, 1 экв.) в 2000 мл CH_3CN при $0^\circ C$ N-йодсукцинида (83,5 г, 371,3 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Удаляют растворитель и остаток растворяют в 5000 мл CH_2Cl_2 , промывают 10% раствором NaOH, насыщенным раствором $NaHSO_3$, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Растирают полученное твердое вещество с гексаном, фильтруют и сушат в вакууме с получением 110 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Выход: 75%.

MC (ES), m/z 399 (M+1).

Получение 43. Метиловый эфир 4-(3-йодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)бензойной кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают с использованием методики, аналогично получению 3-йод-7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридина.

MC (ES), m/z 379 (M+1).

Получение 44. 4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензиламин.

Объединяют 3-йод-7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин (2,50 г, 6,28 ммоль), гидрохлорид (4-аминометилфенил)бороновой кислоты (1,29 г, 6,91 ммоль) и K_2CO_3 (3,47 г, 25,11 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (30 мл) и воды (15 мл). Через смесь в течение 5 мин барботируют азот. Добавляют ди-хлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (0,132 г, 0,188 ммоль). Присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь до $110^\circ C$. Перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Концентрируют смесь досуха в вакууме. Сuspendируют полученное твердое вещество в смеси ди-хлорметан/метанол и фильтруют через Celite® 521. Концентрируют раствор в вакууме до получения желтого твердого вещества. Очищают колоночной хроматографией (этилацетат \rightarrow 5% метанол в ди-хлорметане \rightarrow 10% метанол в ди-хлорметане \rightarrow 10% 2 M NH_3 в метаноле в ди-хлорметане) с получением продукта (1,57 г, 66%).

MC (ES), m/z 378 (M+1).

Следующие соединения получают согласно получению 44.

Получ.	Название соединения	данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
45	4-[7-(4-Метансульфонилфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-ил] фениламин	364
46	4-(7-Пиридин-2-илимидазо[1,2-а] пиридин-3-ил) фениламин	287
47	4-[7-(1Н-[1,2,3]Триазол-4-ил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-ил] фениламин	277
48	4-[7-(2-Метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-ил] фениламин	291
49	4-[7-(2-Метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-ил] бензиламин	305
50	4-(3-{4-[3-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)уреидо]-3-фторфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-7-ил} бензойная кислота	514
51	4-[3-(4-Амино-3-фторфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-7-ил] бензойная кислота	348
52	4-(7-Пиридин-3-илимидазо[1,2-а] пиридин-3-ил) бензиламин	301
53	4-(7-Пиридин-2-илимидазо[1,2-а] пиридин-3-ил) бензиламин	301
54	4-[7-(2-Метилпиридин-4-ил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-ил] бензиламин	315

Получение 55. 4-(7-Пиридин-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

А. 4-(7-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

В круглодонную колбу добавляют 7-хлор-3-йодимидазо[1,2-а]пиридин (3,0 г, 0,011 моль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (2,6 г, 1,1 экв.), карбонат калия (4,5 г, 3 экв.), диоксан (40 мл) и воду (20 мл). Полученную смесь тщательно дезоксигенируют N_2 , затем добавляют дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (0,23 г, 0,03 экв.) и кипятят реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрируют досуха и суспенцируют в ДХМ. Полученную суспензию фильтруют через Celite® и промывают ДХМ. Фильтрат концентрируют, затем очищают на слое диоксида кремния (EtOAc \rightarrow 5% MeOH/ДХМ \rightarrow 0% MeOH/ДХМ) с получением бледно-серого твердого вещества (2,6 г, 100%).

MC (ES), m/z 244 (M+1).

Б. 4-(7-Пиридин-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

В круглодонную колбу добавляют 4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин (0,5 г, 2,1 ммоль), пиридин-3-бороновую кислоту (0,38 г, 1,5 экв.), фосфат калия (0,87 г, 2 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (также называемый S-Phos, 0,105 г, 0,125 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (5 мл). Полученную смесь тщательно дезоксигенируют N_2 , затем добавляют ацетат палладия(II) (23 мг, 0,05 экв.) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение

ночи. Реакционную смесь концентрируют досуха и суспензируют в ДХМ. Полученную суспензию фильтруют через Celite® и промывают ДХМ. Фильтрат концентрируют, затем очищают на слое диоксида кремния (EtOAc→5% MeOH/ДХМ→10% MeOH/ДХМ) с получением желтого твердого вещества (0,39 г, 66%).

МС (ES), m/z 287 (M+1).

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 55.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
56	4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил) бензиламин	301
57	3-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил) бензиламин	301
58	трет-Бутиловый эфир [4-(7-пиридин- 4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3- ил) бензил] карбаминовой кислоты	401
59	4-(7-Тиен-3-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил) бензонитрил	302
60	3-(7-Тиен-3-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил) бензонитрил	302
61	Диметиламид 4-имидаzo[1,2- а]пиридин-7-илпиразол-1- сульфоновой кислоты	292

Получение 62. 4-(7-Тиен-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензиламин.

Растворяют 4-(7-тиен-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензонитрил (0,087 г, 0,29 ммоль) в ТГФ (8 мл). К раствору добавляют раствор BH₃·Me₂S (2 М, 1,0 мл, 2,0 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивают раствор в течение 15 мин и затем нагревают до 50°C, выдерживая при этой температуре в течение 3,5 ч. Охлаждают смесь до 0°C, медленно подкисляют до pH 1 и перемешивают в течение 30 мин. Подщелачивают реакционную смесь твердым NaOH до pH 12-14 с последующей экстракцией этилацетатом. Промывают экстракты насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают с получением 0,070 г.

МС (ES), m/z 306 (M+1).

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 62.

Получение	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
63	3-(7-Тиен-3-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил) бензиламин	306

Получение 64. 4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

А. 7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин.

Способ А.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, нагревательным кожухом, который дает возможность контролировать температуру, и холодильником, в атмосфере N₂ помещают 7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин (4,0 г, 26,2 ммоль), 4-пиридилибороновую кислоту (3,54 г, 28,8 ммоль 1,1 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (600 мг) [в данной реакции в качестве альтернативного лиганда можно использовать X-Phos], Pd(OAc)₂ (145 мг), K₃PO₄ (11,1 г, 52,6 ммоль) и смесь диоксан/H₂O (2:1, 170 мл). Слегка нагревают реакционную смесь при продувании N₂ с помощью иглы, затем нагревают до 65°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, переносят в делительную воронку и сливают нижний слой (25 мл). Добавляют EtOAc и растворители выпаривают при пониженном давлении. Твердые вещества снова переносят в EtOAc и выпаривают при пониженном давлении для азеотропной отгонки следовых количеств воды. Растворяют коричневое твердое вещество в CH₂Cl₂ и 5% MeOH, затем хроматограф-

фируют с использованием SiO_2 при медленном элюировании градиентом 2 М NH_3 в MeOH от 0 до 10%, уравновешивая CH_2Cl_2 . Концентрируют фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении с получением светло-желтого/рыжевато-коричневого твердого вещества (4,5 г, 89%).

MC (ES), m/z 196 (M+1).

А. 7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин.

Способ В.

1) В круглодонную колбу объемом 250 мл в атмосфере азота помещают 7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин (5,07 г, 33,2 ммоль, 1 экв.), бис-(пинаколят)дигор (10,18 г, 40,1 ммоль, 1,2 экв.), карбонат калия (6,86 г, 49,6 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (370 мг, 1,6 ммоль, 0,05 экв.), трициклогексилфосфин (914 мг, 3,3 ммоль, 0,10 экв.), диглим (50 мл) и воду (68 мкл). Нагревают реакционную смесь до 100°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 ч, затем перемешивают в течение двух дней при комнатной температуре. Смесь фильтруют и остаток промывают 2×10 мл диглима. Суспендируют твердые вещества в 50 мл воды в течение 1 ч, затем фильтруют и промывают 2×10 мл воды. Сушат влажный остаток (~10 г) в вакууме при 60°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи, с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (выход 6,54 г, 26,8 ммоль, 81%) с чистотой 99,3% по данным ВЭЖХ.

2) В атмосфере азота в круглодонную колбу объемом 100 мл с мешалкой и холодильником помещают гидрохлорид 4-бромпиридина (3,98 г, 20,5 ммоль, 1 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксанборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (5,47 г, 22,4 ммоль, 1,1 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (90 мг, 401 ммоль, 0,02 экв.), трифенилфосфин (217 мг, 827 ммоль, 0,04 экв.), K_3PO_4 (8,6 г, 40,5 ммоль, 2 экв.), 1-пропанол (36 мл) и воду (12 мл). Полученную реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником (90°C) в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры. Разделяют фракции и добавляют 40 мл метил-трет-бутилового эфира и 40 мл 1 М HCl к фракции PrOH . Промывают водную фракцию 40 мл МТВЕ и дважды промывают порциями по 6 мл 1-пропанола. Добавляют метанол (4 мл) к водной фракции, которую нагревают до 45°C, перед добавлением 9 мл 5 М NaOH . Реакционную смесь охлаждают и вносят затравку при 25°C. Спустя 1,5 ч реакционную смесь фильтруют и промывают 2×4 мл воды с 10% MeOH , затем 8 мл МТВЕ (для облегчения выхода воды из остатка и сушки). Сушат твердые вещества в вакууме при температуре 60°C. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде желтого твердого вещества (выход 2,90 г, 73%) с чистотой 98% по данным ВЭЖХ (на длине волны 215 нм).

В. 3-Йод-7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, нагревательным кожухом, который дает возможность контролировать температуру, и холодильником, в атмосфере N_2 помещают 7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (3,35 г, 17,2 ммоль), N-йодсукцинимид (3,8 г, 16,8 ммоль) и EtOH (3А). Реакционную смесь нагревают до 65°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 ч. Далее может следовать ТСХ на SiO_2 (100% EtOAc). Добавляют еще NIS (3,8 г, 16,8 ммоль) и нагревают реакционную смесь до 65°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 30 мин, затем фильтруют и промывают твердые вещества метанолом. Сушат твердые вещества на воздухе и в вакуумной печи при температуре 40°C с получением 4,59 г (83%). Дополнительное количество продукта может быть получено из фильтрата.

MC (ES), m/z 322 (M+1).

С. 4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, нагревательным кожухом, который дает возможность контролировать температуру, и холодильником, в атмосфере N_2 помещают 3-йод-7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (4,95 г, 15,4 ммоль), 4-аминофенилбороновую кислоту (1,07 г), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксанборолан-2-ил)анилин (2,69 г) [общее количество борновой кислоты составляет (18,5 ммоль 1,2 экв.)], диметоксистан (140 мл), 2 М раствор K_2CO_3 (40 мл, 28,8 ммоль, 1,1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (836 мг). Слегка нагревают реакционную смесь при продувании N_2 с помощью иглы, затем нагревают до 65°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и переносят в делительную воронку и сливают нижний слой (25-30 мл). ДМЭ выпаривают при пониженном давлении и остаток переносят в MeOH (1 л) и 2 М NH_3 в MeOH (10 мл). Фильтруют раствор для удаления $\text{Pd}(0)$ и выпаривают при пониженном давлении для перенесения на силикагель. Сушат силикагель в вакууме и хроматографируют с использованием SiO_2 , при градиентном элюировании 2 М NH_3 в MeOH от 0% до 10%, уравновешивая CH_2Cl_2 . Выпаривают растворители при пониженном давлении с получением ярко-желтого твердого вещества 2,6 г (60%).

MC (ES), m/z 286 (M+1).

Следующие соединения получают согласно получению 64.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
65	4-(7-Хлоримидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-ил)фениламин	244
66	4-(7-Хлоримидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-ил)бензиламин	258
67	4-(7-Тиазол-2-илимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-ил)бензиламин	307
68	3-Йод-7-пиридин-3-илимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин	322
69	трет-Бутиловый эфир {2-[4-(3-йодимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-7-ил)пиридин-2-ил]-1-метилэтил}карбаминовой кислоты	479
70	3-Йод-7-(6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин	336

Получение 71. 1-(5-Бромпиридин-2-ил)-3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)мочевина.

Растворяют 2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутилизоксазол-3-ил)карбаминовой кислоты (0,480 г, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бромпиридин-2-иламин (0,263 г, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (2,0 мл). Добавляют триэтиламин (0,22 мл, 1,52 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C, выдерживают при этой температуре в течение приблизительно 16 ч, охлаждают, затем разбавляют диэтиловым эфиром (100 мл), промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), водой (2×20 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с образованием коричневого масла. Очищают масло фланш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента этилацетата в дихлорметане 0-10% с получением 0,302 г (58%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

МС (ES), m/z 339, 341 (M+1).

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 71.

Получ.	Название	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
72	1-(4-Бромфенил)-3-(5-трет-бутил-2Н-пиразол-3-ил)мочевина	339

Следующие промежуточные соединения получают по методике, аналогично описанной в примере 64, ниже.

Получ.	Название	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
73	1-(4-Бром-2-фторфенил)-3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)мочевина	356, 358
74	1-(4-Бром-2-фторфенил)-3-(5-трет-бутилизотиазол-3-ил)мочевина	372, 374

Получение 75. трет-Бутиловый эфир {4-[7-(6-фторпиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}карбаминовой кислоты.

А. трет-Бутиловый эфир [4-(7-хлоримидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]карбаминовой кислоты.

К суспензии 3-йод-7-хлоримидаzo[1,2-а]пиридина (4,80 г, 17,2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (90 мл) добавляют 2 М Na₂CO₃ (30 мл) и (4-аминометилфенил)-бороновой кислоты (3,88 г, 20,7 ммоль, 1,2 экв.). Дезоксигенируют смесь и заполняют азотом.

Добавляют тетракис-(трифенилфосфин)палладий (0,50 г, 0,43 ммоль, 0,025 экв.). Дезоксигенируют реакционную смесь и заполняют азотом. Реакционную смесь перемешивают при 85°C, выдерживают при этой температуре в течение 3 дней. Добавляют (Boc)₂O (4,51 г, 20,7 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивают смесь при 60°C, выдерживают при этой температуре в течение 20 мин. Концентрируют смесь досуха в вакууме. Суспендируют полученное твердое вещество в смеси дихлорметан/метанол и фильтруют через Celite® 521. Концентрируют раствор в вакууме до получения желтого твердого вещества (5,60 г). Очищают фланш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента 0-4% MeOH/DXM, с получением 4,50 г (12,6 ммоль, 73%) указанного в заголовке соединения в виде слабо-желтого твердого вещества в качестве продукта.

МС (ES), m/z 358 (M+1).

В. трет-Бутиловый эфир {4-[7-(6-фторпиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-карбаминовой кислоты.

Суспендируют трет-бутиловый эфир [4-(7-хлоримидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]карбаминовой кислоты (1,90 г, 5,30 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан/вода (2:1, 36 мл). Добавляют 2-фтор-5-пиридин-бороновую кислоту (0,75 г, 5,30 ммоль, 1,0 экв.), K₃PO₄ (2,25 г, 10,6 ммоль, 2,0 экв.) и S-phos (0,272 г, 0,66 ммоль, 0,125 экв.). Дезоксигенируют смесь и заполняют азотом. Добавляют Pd(OAc)₂ (0,059 г, 0,265 ммоль, 0,05 экв.). Дезоксигенируют реакционную смесь и заполняют азотом. Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. После охлаждения раствора образуется белое твердое вещество. Белое твердое вещество отфильтровывают, промывают водой (3×15 мл), EtOAc (3×15 мл). Собирают твердое вещество (1,50 г). Очищают фильтрат фланш-хроматографией на силикагеле с градиентом 0-5% MeOH/DXM, с получением указанного в заголовке соединения (0,52 г) в виде слабо-желтого твердого вещества. Объединяют продукт хроматографии и отфильтрованное твердое вещество с получением слабо-желтого твердого вещества (2,02 г, 4,83 ммоль).

МС (ES), m/z 419 (M+1).

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 75.

Получение	Название	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
76	{5-[3-(4-Аминофенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-ил]пиридин-2-ил}-диметиламин	405
77	4-[7-(6-Фторпиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]фениламин	305

Получение 78. 4-(7-Тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

А. 7-Тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин.

В круглодонной колбе объемом 500 мл перемешивают суспензию 7-хлоримидаzo[1,2-а]пиридина (7,5 г, 49,2 ммоль) в 250 мл 1,4-диоксана с бис-(пинаколят)дигором (13,74 г, 54,1 ммоль, 1,1 экв.), ацетатом калия (7,24 г, 73,8 ммоль, 1,5 экв.) и трициклогексилфосфином (1,66 г, 5,9 ммоль, 0,12 экв.). Дезоксигенируют полученную суспензию двумя циклами удаления и барботирования азота через суспензию, каждый цикл длительностью 10 мин. К колбе присоединяют обратный холодильник, добавляют трис-(дibenзилидинацетон)дипалладий(0) (2,25 г, 2,45 ммоль, 0,05 экв.) и перемешивают смесь в атмосфере азота при 80°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. Фильтруют горячую смесь через слой целита ~1 см, промывают 50 мл 1,4-диоксана, затем концентрируют объединенный фильтрат и промывают с получением коричневого пастообразного твердого вещества. Суспензируют часть твердого вещества (32,8 ммоль) в 80 мл диоксана, объединяют с 41,25 мл 2 М водного раствора карбоната натрия (82,5 ммоль, 2,5 экв.) и 2-бромтиазола (4,38 мл, 8,07 г, 49,2 ммоль, 1,5 экв.), затем дважды дезоксигенируют путем удаления и барботирования азота через суспензию. Добавляют тетракис-(трифенилфосфин)палладий (1,89 г, 1,64 ммоль, 0,05 экв.), к колбе присоединяют обратный холодильник и перемешивают смесь в атмосфере азота при 100°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. Фильтруют горячую темно-коричневую/черную смесь через слой Celite® толщиной 1 см, промывают 50 мл диоксана, затем наносят объединенный фильтрат на картриджи SCX Mega Bond-Elut™ 25 г (VARIAN) и промывают количеством, эквивалентным трехкратному избытку, каждый картридж предварительно промывают 200 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1). После загрузки с помощью вакуума каждый картридж промывают 300 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1), затем элюируют 160 мл смеси CH₂Cl₂/2 М NH₃-MeOH (1:1). Концентрируют объединенные элюаты в вакууме и очищают на картридже с силикагелем 330 г с использованием градиента метанола в дихлорметане (0-5%). Концентрируют объединенные чистые фракции и сушат с получением 3 г (45%) 7-тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридина в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

MC (ES) m/z 202, (M+1).

В. 3-Бром-7-тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин.

Растворяют 7-тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин (1,14 г, 5,66 ммоль) в 25 мл абсолютного этанола, затем добавляют NBS (1,0 г, 5,66 ммоль), перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 15 мин, разбавляют 35 мл дихлорметана и наносят на картридж SCX Mega Bond-Elut™ (VARIAN) 10 г, предварительно промытый 150 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1). Промывают картридж 300 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1), элюируют 150 мл CH₂Cl₂/2 М NH₃-MeOH, концентрируют элюаты и сушат с получением 1,07 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

MC (ES) 280, 282.

С. 4-(7-Тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

3-Бром-7-тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин (1,07 г, 3,82 ммоль) и гидрохлорид 4-аминофенил-бороновой кислоты (793 мг, 4,58 ммоль, 1,2 экв.) переносят в 15 мл диоксана и 7 мл 2н. водного раствора карбоната натрия, затем дезоксигенируют с помощью вакуума/барботирования азота, как описано выше. Добавляют тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (221 мг, 0,19 1 ммоль, 0,05 экв.), к реакционной колбе присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь до 95°C, перемешивая в атмосфере азота в течение приблизительно 16 ч. Охлаждают темно-коричневую реакционную смесь, разбавляют этилацетатом (~40 мл) и разделяют фракции в делительной воронке. Органическую фракцию сушат над твердым сульфатом магния, фильтруют, затем наносят на картридж SCX Mega Bond-Elut™ (VARIAN) 10 г, предварительно промытый 100 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1). После загрузки промывают картридж еще 200-250 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH, затем элюируют продукт 100 мл CH₂Cl₂/2 М NH₃-MeOH, концентрируют до образования оранжево-коричневого масла и очищают фланш-хроматографией с градиентом от 0 до 5% метанола в дихлорметане. Чистые фракции объединяют и концентрируют с получением после сушки 750 мг (67%) указанного в заголовке соединения в виде желто-коричневого твердого вещества.

MC (ES) m/z 293 (M+1).

Получение 79. 2-Хлор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

А. 2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламин.

В круглодонной колбе в атмосфере азота растворяют 4-бром-2-хлорфениламин (4,2 г, 20 ммоль) в диоксане (80 мл). Добавляют триэтиламин (10 мл, 3,6 экв.), затем продувают азотом для дегазации. По каплям с помощью шприца добавляют 4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (8,5 мл, 2,9 экв.) в течение приблизительно 5 мин. Еще в течение 5 мин барботируют азот, затем добавляют [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,603 г, 3,7 мол.%, комплекс с дихлорметаном 1:1). Помещают в атмосферу азота и нагревают до 80°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтруют через Celite®, промывая гексаном. Фильтрат концентрируют досуха и остаток используют неочищенным.

В. 2-Хлор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламин.

Объединяют 3-йод-7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (2,18 г, 6,8 ммоль), 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламин (неочищенные вещества с предыдущей стадии, избыток), карбонат калия (2,8 г, 3 экв.), диоксан (30 мл) и воду (15 мл). Тщательно дегазируют азотом, затем добавляют дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (0,143 г, 3 мол.%). Реакционную смесь нагревают до 80°C, выдерживают при этой температуре в течение ночи. Концентрируют досуха, затем суспенсируют в ДХМ и фильтруют через Celite®, промывая ДХМ. Фильтрат концентрируют, затем очищают на слое диоксида кремния (гексан→гексан/этилацетат 1:1→2,5% метанол/ДХМ→5% метанол/ДХМ) с получением оранжево-желтого твердого вещества (1,42 г, 46%).

МС (ES), m/z 321,1 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам, аналогично описанным выше.

Получ.	Название	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
80	4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-трифторметилфениламин	355
81	4-[7-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-трифторметилфениламин	369

Получение 82. 3-{4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}пропионовая кислота.

Объединяют 3-йод-7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин (125,0 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв.) с [4-(2-карбоксиэтил)фенилбороновой кислотой (122 мг, 0,628 ммоль, 2,0 экв.) в присутствии тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) (36,3 мг, 0,031 ммоль, 0,10 экв.) и карбоната натрия (99,8 мг, 0,942 ммоль, 3,0 экв.) в смеси ДМЭ и воды (1:1) (4 мл) в реакционной емкости объемом 2-5 мл для обработки микроволнами. Закупоривают реакционный сосуд пробкой и помещают в микроволновую камеру. Перемешивают смесь в течение 20 с, затем подвергают микроволновому облучению для повышения температуры от комнатной до 100°C. Как только достигнута желаемая температура, реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 3 ч. Дают реакционной емкости остыть до комнатной температуры, затем ее открывают. Наносят реакционную смесь на катионно-обменную смолу, которую элюируют дихлорметаном, метанолом, затем 2,0 М аммиаком в метаноле. Концентрируют метанольно-аммониевую фракцию досуха при пониженном давлении с использованием роторного испарителя. Остаток (139,0 мг) используют без дополнительной очистки.

МС (ES) m/z 421 (M+1)

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 82.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES) m/z (M+1)
83	3-{3-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}пропионовая кислота	421

Получение 84. 2-[4-(4,4,5,5-Тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид.

А. 2-(4-Бромфенил)-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид.

Растворяют 4-бромфенилуксусную кислоту (10,00 г, 46,50 ммоль), дизопропилэтиламин (12,02 г, 16,20 мл, 93,00 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазол (8,29 г, 51,15 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) при комнатной температуре. Перемешивают содержимое в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляют м-трифторметиланилин (15,00 г, 93,00 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют почти досуха, растворяют в дихлорметане (250 мл) и экстрагируют 2н. раствором NaOH (200 мл), водой (100 мл) и 1н. HCl (2×200 мл). Органическую фракцию промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушат над MgSO₄,

фильтруют и концентрируют. Сухой продукт загружают на диоксид кремния (100 г) и хроматографируют на диоксиде кремния, используя дихлорметан в качестве элюента, с получением продукта (13,00 г, 78,1%).

МС (ES), m/z 356/358 (M+1).

В. 2-[4-(4,4,5,5-Тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид.

Растворяют 2-(4-бромфенил)-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид (3,00, 8,38 ммоль), бис-(пинаколят)дигор (2,65 г, 10,48 ммоль), ацетат калия (1,23 г, 12,57 ммоль) и трициклогексилфосфин (295 мг, 1,05 ммоль) в безводном диоксане (95 мл). Дезоксигенируют реакционную смесь азотом в течение 10 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют ацетат палладия(II) (95 мг, 0,42 ммоль). Присоединяют обратный холодильник и нагревают реакционную смесь до 80°C, выделяя при этой температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют этилацетатом (200 мл). Экстрагируют/промывают этилацетатный раствор водой (3×100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Растворяют неочищенное твердое вещество в теплом дихлорметане и медленно добавляют гексан. При охлаждении образуются кристаллы; добавляют дополнительное количество гексана к органическим фракциям и после осаждения в течение 2 ч фильтруют супензию с получением продукта (3,00 г, 88,5%). Промывают гексаном.

МС (ES), m/z 404 (M-1).

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 49.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), m/z
85	4-[4-(4,4,5,5- тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2- ил)фенил]-N-(3- трифторметилфенил)бутирамид	432 (M-1)
86	N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[4- (4,4,5,5- тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2- ил)фенил]ацетамид	385 (M+1)
87	N-(5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3- ил)-2-[4-(4,4,5,5- тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2- ил)фенил]ацетамид	398 (M+1)
88	N-(5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)- 2-[4-(4,4,5,5- тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2- ил)фенил]ацетамид	402 (M+1)
89	2-[4-(4,4,5,5- тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2- ил)фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2- ил)ацетамид	407 (M+1)
90	2-[2-Фтор-4-(4,4,5,5- тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2- ил)фенил]-N-(3- трифторметилфенил)ацетамид	408 (M+1)
91	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-[2-фтор- 4-(4,4,5,5- тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2- ил)фенил]ацетамид	419 (M+1)

Получение 92. N-(4-Хлор-3-трифторметилфенил)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид.

А. 2-(4-Бромфенил)-N-(4-хлор-3-трифторметилфенил)ацетамид.

Растворяют 4-бромфенилуксусную кислоту (25,39; 118,07 ммоль) в эфире (200 мл). Добавляют безводный пиридин (1 мл) и охлаждают реакционную смесь до 0°C, затем добавляют оксалилхлорид (18,44 г, 12,86 мл, 145,32 ммоль). Спустя 15 мин дают реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Через 1,5 ч добавляют ДМФА (0,4 мл) и перемешивают в течение еще 1 ч. Концентрируют до получения густого янтарного масла. Разбавляют дихлорметаном (118 мл) с получением 1н. запасного раствора хлорангидрида (4-бромфенил)уксусной кислоты (118 ммоль).

Растворяют 4-хлор-3-трифторметиланилин (4,13 г, 21,1 ммоль) в безводном дихлорметане (21 мл) N,N-дизопропилэтамина (13,57 г, 18,29 мл, 105 ммоль) и охлаждают до 0°C. По каплям добавляют к анилину в растворе, охлажденном льдом, запасной раствор хлорангидрида кислоты в дихлорметане (21,1 мл). Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Дополнительно разбавляют дихлорметаном (100 мл) и промывают 1н. HCl (1×50 мл), водой (1×50 мл), 1н. NaOH. (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органические фракции сушат над MgSO₄, фильтруют и затем концентрируют с получением неочищенного амида. Хроматографируют на диоксиде кремния с использованием смеси (15% этилацетат в дихлорметане)/гексан (1:1). Перекристаллизовывают из смеси дихлорметан/гексан. (2,78 г, 7,08 ммоль, 42,2%).

MC (ES), m/z 390/392 (M+1).

В. N-(4-Хлор-3-трифторметилфенил)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид.

Используют методику, аналогично описанной в получении 84.

MC (ES), m/z 438 (M-1).

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 92.

Получ.	Название	Данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
93	N-(5-тет-Бутилтиазол-2-ил)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид	402
94	2-[2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	440
95	N-(5-тет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид	419
96	2-[2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	441

Получение 97. 4-[4-(7-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)бутирамид.

Суспензируют 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)бутирамид (0,47 г, 1,15 ммоль), 7-хлор-3-йодимидазо[1,2-а]пиридин (0,29 г, 1,05 ммоль) и твердый карбонат калия (0,48 г, 3,45 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (2 мл). Дезоксигенируют реакционную смесь азотом в течение 10 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют транс-дихлорбис-(трифенилfosфин)палладий(II) (22 мг, 0,03 ммоль). Присоединяют обратный холодильник и нагревают реакционную смесь до 105°C, выдерживая при этой температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном и фильтруют через Celite®. Фильтрат концентрируют и хроматографируют на диоксиде кремния с использованием смеси метанол/этилацетат (0-3%), с получением продукта (301 мг, 57%).

MC (ES), m/z 458 (M+1).

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 97.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
98	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-[4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-фторфенил]ацетамид	443

Получение 99. C-{4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]тиазол-2-ил} метиламин.

А. трет-Бутиловый эфир [4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)тиазол-2-илметил]карбаминовой кислоты.

К раствору трет-бутилового эфира (4-триметилстанилтиазол-2-илметил)карбаминовой кислоты (0,480 г, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) [получен согласно заявке PCT WO2004046101, 3 июня 2004 г., подана 10 ноября 2003 г.] в безводном диоксане (4 мл) добавляют 7-хлор-3-йодимидазо[1,2-а]пиридин (0,354 г, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) и LiCl (0,162 г, 3,0 экв.). Добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,102 г, 0,07 экв.). Дезоксигенируют реакционную смесь и заполняют азотом. Перемешивают при температуре 90°C, выдерживают при этой температуре в течение ночи, охлаждают, затем разбавляют смесью 5% MeOH/ДХМ (100 мл), промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), водой (2×20 мл), сушат, фильтруют и концентрируют. Хроматографируют на силикагеле, сначала с градиентом 50%-100% EtOAc/ДХМ, затем с градиентом 5% MeOH/ДХМ, с получением 0,180 г указанного в заголовке соединения, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

MC (ES), m/z 365 (M+1).

В. трет-Бутиловый эфир {4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]тиазол-2-илметил}карбаминовой кислоты.

К суспензии трет-бутилового эфира [4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)тиазол-2-илметил]-карбаминовой кислоты (0,180 г, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан/вода (2:1, 6 мл) добавляют 4-(метансульфонил)бензолбороновую кислоту (0,108 г, 1,1 экв.), K₃PO₄ (0,208 г, 2,0 экв.), S-phos (0,025 г, 12,5% экв.) и Pd(OAc)₂ (0,006 г, 0,05 экв.). Дезоксигенируют реакционную смесь, заполняют азотом и перемешивают при температуре 100°C, выдерживают при этой температуре в течение 4 ч. Охлаждают смесь до комнатной температуры и разбавляют 5:95 MeOH/ДХМ (100 мл). Промывают смесь насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), водой (2×20 мл), сушат, фильтруют и концентрируют. Очищают остаток на силикагеле с градиентом 0-80% EtOAc/гексан, затем смесью MeOH/ДХМ (5:95) с получением 0,160 г указанного в заголовке соединения в виде слабо-желтого твердого вещества.

С. {4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]тиазол-2-ил}метиламин.

К раствору трет-бутилового эфира {4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]тиазол-2-илметил}карбаминовой кислоты (0,160 г, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH/ДХМ (1:1, 20 мл), добавляют HCl (4 М в диоксане, 6 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем при температуре 60°C, выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Концентрируют реакционную смесь в вакууме и используют без дополнительной очистки.

Получение 100. 2-[4-(7-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид.

3-Йод-7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин (655 мг, 2,35 ммоль) подвергают сочетанию с 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамидом (1,00 г, 2,47 ммоль) с использованием методики, аналогично получению 99В.

MC (ES), m/z 430 (M+1).

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 100.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
101	N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	409

Получение 102. 7-Йодимидазо[1,2-а]пиридин.

Объединяют 4-йодпиридин-2-иламин (4,00 г, 18,18 ммоль) и хлорацетальдегид (2,77 мл, 21,82 ммоль) в этаноле (40 мл).

Присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь до 83°C, перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Фильтруют полученный раствор с получением продукта

в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (1,40 г, 32%).

MC (ES), m/z 245 (M+1).

Получение 103. 7-Этинилимидаzo[1,2-а]пиридин.

А. 7-[(Триизопропилсиланил)этинил]имидаzo[1,2-а]пиридин.

Объединяют 7-йодимидаzo[1,2-а]пиридин (2,64 г, 10,82 ммоль), этинилтриизопропилсилан (3,61 мл, 16,23 ммоль), йодид меди(I) (0,103 г, 0,541 ммоль) и триэтиламин (7,54 мл, 54,09 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл). Через смесь в течение 5 мин барботируют азот. Добавляют [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,442 г, 0,541 ммоль, комплекс с дихлорметаном 1:1). Присоединяют обратный холодильник, нагревают смесь до 85°C, перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Фильтруют смесь через Celite® 521. Концентрируют раствор в вакууме до образования темно-коричневого масла, которое используют как таковое.

MC (ES), m/z 299 (M+1).

В. 7-Этинилимидаzo[1,2-а]пиридин.

Объединяют 7-[(триизопропилсиланил)этинил]имидаzo[1,2-а]пиридин (3,23 г, 10,82 ммоль) и тетрабутиламмонийфторид (1,19 мл, 1,19 ммоль, 1,0 М в ТГФ) в ТГФ (5 мл). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 40 мин, затем концентрируют в вакууме с получением черного масла. Очищают колоночной хроматографией (этилацетат) с получением продукта (1,10 г, 71%).

MC (ES), m/z 143,1 (M+1).

Получение 104. 7-(1Н-[1,2,3]Триазол-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

Объединяют 7-этинилимидаzo[1,2-а]пиридин (1,10 г, 7,74 ммоль), йодид меди(I) (0,074 г, 0,387 ммоль) и триметилсилазид (1,53 мл, 11,61 ммоль) в смеси ДМФА/метанол (9:1, 13,8 мл) в колбе для обработки под давлением. Закупоривают колбу навинчивающейся тефлоновой крышкой и нагревают реакционную смесь до 100°C, перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Концентрируют смесь досуха в вакууме. Сuspendируют полученное твердое вещество в дихлорметане и фильтруют через Celite® 521. Концентрируют раствор в вакууме с получением твердого вещества оранжевого цвета. Очищают колоночной хроматографией (этилацетат→5% метанол в дихлорметане→8% метанол в дихлорметане) с получением продукта (0,82 г, 57%).

MC (ES), m/z 186 (M+1).

Получение 105. 3-Йод-7-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

По методике, аналогично получению 27В, с использованием 7-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина получают указанное в заголовке соединение.

MC (ES), m/z 312 (M+1).

Получение 106. 7-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

Получают из 7-йодимидаzo[1,2-а]пиридина и 4-бром-2,6-диметилпиридина (Acta. Chemica. Scandinavica. B42, (1988) pages 373-377) с использованием методики, аналогично получению 27А.

MC (ES), m/z 224 (M+1).

Получение 107. 5-(1-Метилциклогексил)-[1,3,4]тиадиазол-2-иламин.

Объединяют 1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту (10,00 г, 99,88 ммоль) и тиосемикарбазид (9,10 г, 99,88 ммоль) в диоксане (110 мл). Нагревают смесь до 90°C в атмосфере N₂, затем в течение 25 мин по каплям добавляют оксихлорид фосфора(III) (9,14 мл, 99,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при температуре 90°C, затем в течение 8 ч при комнатной температуре. Декантируют на 200 г льда и добавляют гидроксид аммония до щелочной реакции. Фильтруют для удаления твердых веществ; фильтрат экстрагируют этилацетатом.

Органическую фракцию промывают водой. Сушат полученные органические фракции над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением продукта (2,54 г, 16%).

MC (ES), m/z 156 (M+1).

Получение 108. Дигидрохлорид 4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексил)тиазол-2-иламина.

А. Метиловый эфир 2-амино-5-(1-метилциклогексил)тиазол-4-карбоновой кислоты.

Объединяют (1-метилциклогексил)метанол (5,00 г, 58,05 ммоль), N-оксид 4-метилморфолина (10,20 г, 87,08 ммоль) и сита 4Å (5,6 г) в CH₂Cl₂ (200 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре в атмосфере N₂. Добавляют перрутенат тетрапропиламмония (1,02 г, 2,90 ммоль) и перемешивают в течение 5 ч. Очищают на слое силикагеля; элюируют CH₂Cl₂. Объединяют фракции, содержащие продукт, и концентрируют в вакууме; остается некоторое количество CH₂Cl₂. Полученное вещество переносят непосредственно на следующую стадию реакции.

Объединяют 1-метилциклогексанкарбальдегид (4,88 г, 58,01 ммоль) и метилдихлорацетат (5,46 мл, 52,74 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл); охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям раствор натрия (1,21 г, 52,74 ммоль) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 0°C в атмосфере N₂. Экстрагируют смесь диэтиловым эфиром для отделения от воды. Сушат полученные органические фракции над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения прозрачной жидкости. Объединяют жидкость с тиомочевиной (4,42 г, 58,01 ммоль) в метаноле (25 мл). Нагревают реакционную смесь до 60°C в атмосфере N₂, выдерживая при этой температуре в течение 14 ч. Концентрируют

в вакууме и очищают на слое силикагеля, элюируя гексаном→3% метанолом в дихлорметане→5% метанолом в дихлорметане с получением продукта (5,10 г, выход 46% для двух стадий).

MC (ES), m/z 213 (M+1).

В. 2-трет-Бутоксикарбониламино-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-4-карбоновая кислота.

Объединяют 2-амино-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-4-карбоновой кислоты метиловый эфир (5,10 г, 24,03 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (5,24 г, 24,03 ммоль) в пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем добавляют раствор триметилсиланолята калия (17,12 г, 120,13 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч в атмосфере N₂. Экстрагируют смесь этилацетатом против 1н. HCl. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия. Полученные органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очищают на слое силикагеля, элюируя гексаном→5% метанолом в дихлорметане с получением продукта (4,55 г, 64%).

MC (ES), m/z 243 (M+1, продукт - трет-бутил).

С. трет-Бутиловый эфир [4-гидроксиметил-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты.

Растворяют 2-трет-бутоксикарбониламино-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-4-карбоновую кислоту (2 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) и охлаждают до 0°C в атмосфере азота. Добавляют триэтиламин (0,93 мл, 1 экв.) с последующим добавлением по каплям изобутилхлорформиата (0,87 мл, 1 экв.). Перемешивают в течение 30 мин при 0°C, затем фильтруют, промывая ТГФ. Снова охлаждают фильтрат 0°C, затем добавляют боргидрид натрия (0,76 г, 3 экв.) в виде одной порции с последующим добавлением по каплям метанола (4,1 мл, 15 экв.). Спустя 45 мин при температуре 0°C охлаждающую баню удаляют и дают возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры в течение 15 мин. Гасят реакцию (осторожно) 1н. HCl (водн.), приблизительно 50 мл. Экстрагируют ДХМ. Органические фракции промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фракции сушат над MgSO₄, затем фильтруют и концентрируют. Очищают на силикагеле (смесь гексан/этилацетат 2:1→гексан/этилацетат 1:1) с получением белого твердого вещества (1,11 г, 58%).

ЖХМС (ES), m/z 229 (M+1, продукт - трет-бутил).

Д. трет-Бутиловый эфир [4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты.

В атмосфере азота растворяют трет-бутиловый эфир [4-гидроксиметил-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты (1,11 г, 3,9 ммоль) в ДХМ (50 мл). Добавляют трифенилfosфин (2,05 г, 2 экв.) с последующим добавлением тетрабромида углерода (2,6 г, 2 экв.). Перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, затем концентрируют и очищают на силикагеле (гексан→гексан/этилацетат 9:1) с получением бромида (1,02 г, 75%). Снова растворяют полученное вещество в ТГФ (40 мл), добавляют диметиламин (7,3 мл 2 М раствора в ТГФ, 5. экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют, промывая ТГФ. Фильтрат концентрируют с получением продукта (0,9 г, 99%).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,2 (шс, 1Н), 3,34 (с, 2Н), 2,15 (с, 6Н), 1,43 (с, 9Н), 1,28 (с, 3Н), 0,80 (м, 2Н), 0,73 (м, 2Н).

Е. Дигидрохлорид 4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-2-иламина.

В атмосфере азота растворяют трет-бутиловый эфир [4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексилпропил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты (0,9 г, 2,9 ммоль) в диоксане (40 мл), затем добавляют 4 М HCl в диоксане (7,2 мл, 10 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС показывает в основном исходное соединение. Реакционную смесь нагревают до 40°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. ЖХМС показывает частичное превращение в продукт. Повышают температуру до 60°C и нагревают в течение ночи. ЖХМС показывает завершение реакции. Присутствует белый осадок; смесь фильтруют для выделения твердого вещества. Твердое вещество выглядит гигроскопичным. Твердое вещество снова растворяют в метаноле и концентрируют с получением белого твердого вещества (0,784 г, 95%).

MC (ES), m/z 212 (M+1).

Получение 109. 5-трет-Бутил-4-диметиламинометилтиазол-2-иламина.

Получают с использованием методик, аналогично описанным в получении 108. Выделяют продукт с использованием картриджка SCX (10 г VARIAN Bond-Elut®), элюируя смесью метанол/дихлорметан (1:1), затем смесью 2 М NH₃ в метаноле/дихлорметан. Последнюю фракцию упаривают с получением указанного в заголовке соединения (0,190 г, 1>100%).

MC (ES), m/z 169 (M+1, продукт - NMe₂).

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 108, 109.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
109b	5-трет-Бутил-4-морфолин-4-илметильтиазол-2-иламин	256

Получение 110. 2-(2-Аминотиазол-5-ил)пропан-2-ол.

При -78°C в атмосфере азота по каплям добавляют н-бутиллитий (1,6 М раствор в гексане, 24 мл, 38 ммоль, 2,0 экв.) к раствору 2-аминотиазола (1,90 г, 18,97 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (80 мл). При -78°C к смеси медленно добавляют хлортриметилсилан (4,8 мл, 38 ммоль, 2,0 экв.). Дают реакционной смеси медленно нагреться до 0°C и перемешивают смесь при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 10 мин. Охлаждают раствор до -78°C и по каплям добавляют н-бутиллитий (1,6 М раствор в гексане, 12 мл, 19 ммоль, 1,0 экв.). Последним добавляют ацетон (1,4 мл, 19 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при -78°C, выдерживая при этой температуре в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Гасят раствором хлорида аммония (насыщенный, 10 мл) при -78°C. Затем нагревают до комнатной температуры. Добавляют этилацетат (200 мл). Промывают органический слой насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×30 мл), водой (2×30 мл). Органическую фракцию сушат над MgSO₄ и реактив для сушки отфильтровывают. Концентрируют в вакууме. Очищают колоночной хроматографией (0%→5% метанол в дихлорметане→10% метанол в дихлорметане) с получением продукта (1,38 г, 46%).

МС (ES), m/z 159 (M+1).

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 110.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
111	4-(2-Аминотиазол-5-ил)тетрагидропиран-4-ол	242
112	1-(2-Аминотиазол-5-ил)цикlobутанол	171

Получение 113. 5-Циклобутилтиазол-2-иламин.

Гидрогенизируют 1-(2-аминотиазол-5-ил)цикlobутанол (0,94 г, 5,52 ммоль, 1,0 экв.) в трифтторуксусной кислоте (16 мл) в присутствии катализатора Перлмана (0,16 г) в атмосфере H₂ (52 фунт/дюйм²) в течение ночи. Отфильтровывают катализатор. Промывают метанолом. Концентрируют в вакууме. К остатку добавляют дихлорметан (100 мл). Промывают органический слой раствором бикарбоната натрия (насыщенный, 2×30 мл), водным насыщенным раствором хлорида натрия (2×20 мл) и водой (2×30 мл). Органическую фракцию сушат над MgSO₄ и реактив для сушки отфильтровывают. Концентрируют в вакууме. Очищают колоночной хроматографией (0%→5% метанол в дихлорметане) с получением продукта (0,508 г, 60%).

МС (ES), m/z 155 (M+1).

Получение 114. 5-Изопропил-4-пирролидин-1-илметилтиазол-2-иламин.

А. 4-Метил-1-пирролидин-1-илпентан-1,2-дион.

Медленно добавляют оксалилхлорид (5,3 мл, 60,24 ммоль, 1,6 экв.) к раствору 4-метил-2-оксовалериановой кислоты (4,90 г, 37,65 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Последним добавляют диметилформамид (2 капли). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Концентрируют в вакууме. Добавляют дихлорметан (100 мл). Полученный раствор при 0°C в атмосфере азота медленно добавляют к раствору пирролидина (6,90 г, 97,02 ммоль, 2,6 экв.) в дихлорметане (50 мл). После добавления реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Промывают HCl (1N) до кислой реакции водного слоя, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл) и водой (2×30 мл). Органическую фракцию сушат над MgSO₄ и реактив для сушки отфильтровывают. Концентрируют в вакууме. Очищают колоночной хроматографией (0%→5% этилацетат в дихлорметане) с получением продукта (4,60 г, 66%).

Б. 3-Бром-4-метил-1-пирролидин-1-илпентан-1,2-дион.

Добавляют 4-метил-1-пирролидин-1-илпентан-1,2-дион (4,50 г, 24,56 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (120 мл) к раствору бромида меди(II) (16,45 г, 73,67 ммоль, 3,0 экв.) в этилацетате (200 мл) при 68°C. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Фильтруют через слой Celite, промывают дихлорметаном. Концентрируют в вакууме. Коричневое масло (6,12 г, 23,3 ммоль, 95%) используют на следующей

стадии без дополнительной очистки.

С. (2-Амино-5-изопропилтиазол-4-ил)пирролидин-1-илметанон.

Добавляют 3-бром-4-метил-1-пирролидин-1-илпентан-1,2-дион (3,0 г, 11,44 ммоль, 1,0 экв.) к раствору тиомочевины (1,31 ммоль, 1,5 экв.) в этаноле (40 мл). Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Концентрируют в вакууме. Добавляют дихлорметан (200 мл). Промывают органический слой раствором бикарбоната натрия (насыщенный, 2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл) и водой (2×30 мл). Органическую фракцию сушат над $MgSO_4$ и реактив для сушки отфильтровывают. Концентрируют в вакууме. Очищают колоночной хроматографией (0%→5% этилацетат в дихлорметане) с получением продукта (4,60 г, 66%).

MC (ES), m/z 240 (M+1).

Д. 5-Изопропил-4-пирролидин-1-илметилтиазол-2-иламин.

Получают по методикам аналогично получению 3-морфолин-4-илметил-5-трифторметилфениламина.

MC (ES), m/z 226 (M+1).

Получение 115. 5-трет-Бутил-4-(2-диметиламиноэтокси)-2-метилфениламин.

Нагревают смесь 4-амино-2-трет-бутил-5-метилфенола (600 мг, 3,2 ммоль), гидробромидной соли N,N-диметиламинэтилбромида (820 мг, 3,4 ммоль) и гидроксида калия (750 мг, 13,4 ммоль) в 1,2-диметоксистане в емкости для обработки микроволнами при облучении <10 Вт и температуре 150-170°C в течение 5 мин. После охлаждения реакционной смеси фильтруют через Celite® и промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с градиентом 100% ДХМ→5% MeOH/ДХМ→5% (2н. аммиак в MeOH)/ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого масла (выход 26%). ЖХМС (ES), m/z 251(M+1).

Получение 116. 3-трет-Бутил-5-морфолин-4-илметилфениламин.

А. 4-(3-трет-Бутил-5-йодбензил)морфолин.

В атмосфере азота растворяют 1-трет-бутил-3-йод-5-метилбензол (1 г, 3,6 ммоль, полученный в соответствии с Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1987, p. 859-866) в тетрахлориде углерода (20 мл). Добавляют NBS (0,71 г, 1,1 экв.) с последующим добавлением AIBN (0,06 г, 0,1 экв.) и нагревают до 70°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. Утром фильтруют и промывают гексаном. Фильтрат концентрируют и используют неочищенный остаток. Полученный остаток растворяют в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота и охлаждают до 0°C. По каплям с помощью шприца добавляют морфолин (0,64 мл, 2 экв.) и перемешивают 5 мин при охлаждении. Ледяную баню удаляют и дают нагреться до комнатной температуры. Спустя 1 ч концентрируют досуха и очищают остаток на силикагеле (гексан→гексан/этилацетат 4:1) с получением продукта (0,785 г, выход 60% для двух стадий).

MC (ES), m/z 360,1 (M+1).

Б. 3-трет-Бутил-5-морфолин-4-илметилфениламин.

Объединяют 4-(3-трет-бутил-5-йодбензил)морфолин (0,785 г, 2,2 ммоль), бензофенонимин (0,44 мл, 1,2 экв.), трет-бутоксид натрия (0,29 г, 1,4 экв.), рацемический BINAP (0,061 г, 4,5 мол.%) и ТГФ (10 мл). Дегазируют азотом, затем добавляют бис-(дibenзилиденацетон)палладий (0,037 г, 3 мол.%) и реакционную смесь нагревают до 50°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи в атмосфере азота. Утром добавляют приблизительно 4 мл 5н. HCl (водн.) и нагревают до 50°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 ч. Дают остыть до комнатной температуры, затем разбавляют этилацетатом и подщелачивают 1н. NaOH (водн.). Органические фракции промывают водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фракции сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очищают на силикагеле (4:1 гексан/этилацетат→10% метанол/ДХМ) с получением продукта (0,449 г, 83%).

MC (ES), m/z 249,3 (M+1).

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 116.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
117	3-трет-Бутил-5-диметиламинометилфениламин	207

Получение 118. 1-(3-Аминофенил)-2,2-диметилпропан-1-он.

А. 1-(3-Йодфенил)-2,2-диметилпропан-1-он.

В круглодонной колбе объединяют NaO -трет-Bu (3,6 г, 4 экв.), ТГФ (10 мл) и NMP (10 мл). Помещают в атмосферу азота и охлаждают до 0°C. Растворяют 1-(3-йодфенил)пропан-1-он (2 г, 9,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) и по каплям добавляют к реакционной смеси. Сразу после этого добавляют метилйодид (2,3 мл, 4 экв.) с помощью шприца. Перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 5 ч. Гасят реакцию водой, затем разбавляют этилацетатом. Органические фракции промывают водой,

затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очищают хроматографией на диоксида кремния (гексан \rightarrow 5% EtOAc/гексан) с получением 2,0 г прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,70 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 1,23 (с, 9H).

В. 1-(3-Аминофенил)-2,2-диметилпропан-1-он.

Объединяют 1-(3-йодфенил)-2,2-диметилпропан-1-он (2,0 г, 8,3 ммоль), бензофенонимин (1,7 мл, 1,2 экв.), рацемический BINAP (0,23 г, 4,5 мол.%), NaOtBu (1,1 г, 1,4 экв.) и ТГФ (30 мл). Тщательно дегазируют азотом, затем добавляют бис-(дibenзилиденацетон)палладий (0,14 г, 3 мол.%) и помещают в атмосферу азота. Реакционную смесь нагревают до 50°C, выдерживают при этой температуре в течение ночи. На следующее утро добавляют приблизительно 8 мл 5н. HCl (водн.) и нагревают до 50°C, выдерживают при этой температуре еще 1 ч. Дают остыть до комнатной температуры, затем разбавляют этилацетатом и подщелачивают 1н. NaOH (водн.). Органические фракции промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очищают хроматографией на диоксида кремния (гексан \rightarrow 9:1 гексан/EtOAc \rightarrow 4:1 гексан/EtOAc) с получением желтого остатка (1,2 г, 82%).

ЖХМС (ES), m/z 178 (M+1).

Получение 119. 3-(6-Амино-4-трет-бутилпиридин-3-ил)-N,N-диметилакриламид.

А. 5-Бром-4-трет-бутилпиридин-2-иламин.

Растворяют 4-трет-бутилпиридин-2-иламин (3 г, 20 ммоль) в безводном ацетонитриле (25 мл). Добавляют N-бромсукцинимид (3,56 г, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в темноте. Разбавляют EtOAc и промывают 1н. NaOH (водн.) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Экстрагируют органическую фракцию. Дополнительно промывают водную фракцию ДХМ. Сушат объединенные органические слои (MgSO_4) и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением 2 г указанного в заголовке соединения (44%).

ЖХМС (ES), m/z 231 (M+1).

В. 3-(6-Амино-4-трет-бутилпиридин-3-ил)-N,N-диметилакриламид.

Дегазируют смесь 5-бром-4-трет-бутилпиридин-2-иламина (330 мг, 1,4 моль), N,N-диметилакриламида (0,22 мл, 2,1 ммоль), триэтиламина (0,4 мл, 2,1 ммоль) в толуоле (4 мл) при продувании азотом в течение 3 мин. В атмосфере азота добавляют ацетат палладия(II) (60 мг, 0,28 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (690 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают в течение ночи в укупоренной емкости при температуре 120°C. Охлаждают смесь до комнатной температуры, фильтруют через Celite® и концентрируют. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (от 100% ДХМ до 3% MeOH в ДХМ) дает указанное в заголовке соединение (выход 81%).

ЖХМС (ES), m/z 248 (M+1).

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 119.

Получ.	Название	данные физического анализа MC (ES), m/z
120	3-(6-Амино-2-метил-4-трифторометилпиридин-3-ил)-N,N-диметилакриламид	274

Получение 121. 2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-[3-(морфолин-4-карбонил)-5-трифторометилфенил]-ацетамид.

А. Морфолин-4-ил(3-нитро-5-трифторометилфенил)метанон.

Растворяют 3-нитро-5-трифторометилбензойную кислоту (2,9 г, 12,6 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (25 мл 0,5 М раствора в ДМФА) в ТГФ. Добавляют 1,3-дициклогексилкарбодиимид (2,6 г, 12,6 ммоль) и морфолин (1 г, 11 ммоль). Перемешивают смесь в течение 48-72 ч при комнатной температуре. Разбавляют полученную суспензию ДХМ и гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония. Дополнительно промывают органическую фракцию насыщенным водным раствором хлорида натрия и водой, сушат (MgSO_4) и концентрируют до образования желтовато-белого остатка. Очищают колоночной хроматографией на силикагеле с градиентом от 100% гексана до 50% гексана в этилацетате, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,5 г, 75% выход).

ЖХМС (ES), m/z 305 (M+1).

В. (3-Амино-5-трифторометилфенил)морфолин-4-илметанон.

Растворяют морфолин-4-ил(3-нитро-5-трифторометилфенил) метанон (830 мг, 2,7 ммоль) в MeOH (40 мл) при комнатной температуре. Добавляют аммонийхлорид (3 г, 56 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин перед добавлением Zn в порошке (5 г, 76 ммоль) и перемешивают еще в течение 5-10 мин. Фильтруют и промывают метанолом. Концентрируют до получения белого твердого вещества (2 г мате-

риала), содержащего избыток аммонийхлорида.

ЖХМС (ES), m/z 275 (M+1).

Используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

С. 2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-[3-(морфолин-4-карбонил)-5-трифторметилфенил]ацетамид.

Растворяют (4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту (692 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (24 мл), добавляют гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (618 мг, 3,2 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Растворяют (3-амино-5-трифторметилфенил)морфолин-4-илметанон (740 мг, за исключением избытка аммонийхлорида) с предыдущей стадии в ДХМ (24 мл) и Et₃N (3,3 мл, 23 ммоль). Добавляют активированную кислоту к смеси амина и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию разбавляют EtOAc и последовательно промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушат органическую фракцию (MgSO₄), концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан градиент) с получением указанного в заголовке соединения (выход 15%).

ЖХМС (ES), m/z 491 (M+1).

Следующее соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 121.

Получ.	Название	данные физического анализа МС (ES), m/z (M+1)
122	3-[2-(4-Бром-2-фторфенил) ацетиламино]- N-(тетрагидропиран-4-ил)-5- трифторметилбензамид	505

Получение 123. 3-Морфолин-4-илметил-5-трифторметилфениламин.

Растворяют (3-амино-5-трифторметилфенил)морфолин-4-илметанон (1,2 г, 4,3 ммоль) в ТГФ и по каплям добавляют раствор BH₃-Me₂S (6,5 мл, 13,1 ммоль, 2 М в ТГФ). Перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляют еще порцию раствора BH₃-Me₂S (2,2 мл, 4,3 ммоль, 2 М в ТГФ) и нагревают до 65°C в атмосфере азота, выдерживая при этой температуре в течение 1,5 ч. Охлаждают до комнатной температуры и осторожно гасят добавлением по каплям смеси 1н. HCl/вода (1:1, 8 мл), перемешивают в течение 30-60 мин. Экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле с градиентом 100% ДХМ→6% MeOH/ДХМ→5% (2н. NH₃ в MeOH)/ДХМ дает указанное в заголовке соединение (600 мг, выход 54%).

ЖХМС (ES), m/z 261 (M+1).

Получение 124. 4-Диметиламинометилпиридин-2-иламин.

А. 2-Амино-N,N-диметилизоникотинамид.

К LDA (7,3 мл, 13 ммоль, 1,8 М в смеси эфир/гептан) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляют диметиламин (13 мл, 26 ммоль, 2 М в ТГФ). Перемешивают в течение 30 мин и добавляют метиловый эфир 2-амино-4-пиридинкарбоновой кислоты (2 г, 13 ммоль, в 3 мл безводного ТГФ и 2 мл безводного эфира). Закупоривают и нагревают до 85°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. Охлаждают смесь до комнатной температуры и гасят водой. Разбавляют EtOAc и отделяют верхний органический слой. Дополнительно экстрагируют водный слой насыщенным раствором бикарбоната натрия и эфиром, затем ДХМ. Объединяют все органические слои, сушат (MgSO₄) и концентрируют. Очищают на колонке интенсивного катионного обмена с получением неочищенного продукта, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ES), m/z 166 (M+1).

Б. 4-Диметиламинометилпиридин-2-иламин.

Используют методику, аналогично описанной для получения 3-морфолин-4-илметил-5-трифторметилфениламина, с получением целевого соединения. Используют на следующей стадии без хроматографической очистки.

Получение 125. 4-Циклопропилпиридин-2-иламин.

А. 4-Циклопропилпиридин.

В трехгорной колбе к безводному ТГФ (60 мл) добавляют пиридин (6,1 мл, 75 ммоль) и охлаждают до -20°C. Добавляют CuI (463 мг, 2,5 ммоль), затем с помощью шприца по каплям добавляют этилхлорформиат (4,8 мл, 50 ммоль) и перемешивают. При той же температуре с помощью шприца по каплям добавляют раствор циклопропилмагнийбромида (100 мл, 0,5 М в эфире, 50 ммоль) в течение 10-15 мин. Перемешивают в течение 15 мин при температуре -20°C, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют эфиром (200 мл) и при комнатной температуре гасят раствором NH₄Cl (20% водн.). Последовательно промывают органический слой порциями по 30-50 мл буферного раствора 20% NH₄Cl/NH₄OH (1:1), воды, 10% HCl, воды и насыщенного водного раствора

хлорида натрия. Органический слой сушат над $MgSO_4$ и концентрируют с получением неочищенного оранжево-коричневого/желтого масла. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле с градиентом от гексана до смеси 50% гексан/эфир дает промежуточное соединение дигидропиридина.

Нагревают неочищенное промежуточное соединение дигидропиридина (3,3 г, приблизительно 17 ммоль) с серой (чистая, 656 мг, 20 ммоль) при 190-200°C, выдерживая при этой температуре в течение 100 мин, пока происходит отгонка этанола. После завершения удаления этанола производят вакуумную перегонку остатка с получением указанного в заголовке соединения с выходом 30% (2 стадии).

ЖХМС (ES), m/z 120 (M+1).

В. 4-Циклопропилпиридин-2-иламин.

При 150-160°C в атмосфере азота кипятят с обратным холодильником 4-циклопропилпиридин (600 мг, 5 ммоль), N,N-диметиланилин (1,4 мл, 11 ммоль) и $NaNH_2$ (50% в толуоле, 468 мг, 6 ммоль) в толуоле в течение ночи. Охлаждают смесь, разбавляют водой и этилацетатом. Экстрагируют органический слой минимальным количеством воды. Сушат органический слой (комбинация безводного $MgSO_4$, Na_2SO_4 и K_2CO_3), концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения с выходом 12%.

ЖХМС (ES), m/z 135 (M+1).

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 125.

Получ.	Название	Данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
126	4-Изобутилпиридин-2-иламин	151
127	4-втор-Бутилпиридин-2-иламин	151

Получение 128. 2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-[5-(1-метилциклопропил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]ацетамид.

Объединяют (4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту (3,81 г, 16,35 ммоль) и 5-(1-метилцикло-пропил)[1,3,4]тиадиазол-2-иламин (2,54 г, 16,35 ммоль) в ТГФ (45 мл). В атмосфере N_2 добавляют 4-метилморфолин (2,16 мл, 19,62 ммоль), затем добавляют 4-(4,6-диметокси[1,3,5]триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид (5,43 г, 19,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч в атмосфере N_2 . Экстрагируют этилацетатом для отделения от воды. Промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Растирают полученное твердое вещество со смесью этилацетат/гексан, фильтруют и сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде пушистого белого твердого вещества (2,86 г, 47%).

MC (ES), m/z 370, 372 (M+1).

Получение 129. трет-Бутиловый эфир 4-(3-амино-5-трифторметилбензоил)пiperазин-1-карбоновой кислоты.

А. трет-Бутиловый эфир 4-(3-амино-5-трифторметилбензоил)пiperазин-1-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по методике, аналогично описанной в получении 128.

MC (ES), m/z 402 (M-1).

В. трет-Бутиловый эфир 4-(3-амино-5-трифторметилбензоил)пiperазин-1-карбоновой кислоты.

Гидрогенизируют трет-бутиловый эфир 4-(3-амино-5-трифторметилбензоил)пiperазин-1-карбоновой кислоты (4,8 г, 11,9 ммоль) в MeOH (120 мл) 10% Pd на активированном углероде (400 мг) при комнатной температуре в течение 3 ч. Фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,94 г, 10,55 ммоль, 89%).

MC (ES), m/z 372 (M-1).

Используют на следующей стадии без очистки.

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 128.

Получ.	Название	Данные физического анализа МС (ES), m/z
130	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(5-трет-бутилтиазол-2-ил) ацетамид	373 (M+2, характерный для Br)
131	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(5-изопропилтиазол-2-ил) ацетамид	359 (M+2, характерный для Br)
132	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(5-изопропил-4-метилтиазол-2-ил) ацетамид	373 (M+2, характерный для Br)
133	N-(3-Ацетилфенил)-2-(4-бром-2-фторфенил) ацетамид	352 (M+2, характерный для Br)
134	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(3-трет-бутил-5-морфолин-4-илметилфенил) ацетамид	465, 2, 463, 3 (M+1, характерный для бромида)
135	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-[4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексил)тиазол-2-ил] ацетамид	426 (M+1)
136	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(4-трет-бутилпиридин-2-ил) ацетамид	365, 13, 367, 12 Br изотопы (M), (M+2)
137	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил) ацетамид	377, 379 (M+1)

138	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(5-трет-бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)ацетамид	372, 374 (M+1)
139	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-[5-трет-бутил-4-(2-диметиламиноэтокси)-2-метилфенил]ацетамид	466 (M+1)
140	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(3-морфолин-4-илметил-5-трифторметилфенил)ацетамид	476 (M+1)
141	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(4-диметиламинометилпиридин-2-ил)ацетамид	367 (M+1)
142	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(3-трет-бутилфенил)ацетамид	365 (M+1)
143	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(4-циклопропилпиридин-2-ил)ацетамид	350 (M+1)
144	3-[6-[2-(4-Бром-2-фторфенил)ацетиламино]-4-трет-бутилпиридин-3-ил]-N,N-диметилакриламид	463 (M+1)
145	3-[6-[2-(4-Бром-2-фторфенил)ацетиламино]-2-метил-4-трифторметилпиридин-3-ил]-N,N-диметилакриламид	489 (M+1)
146	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(5-циклобутилтиазол-2-ил)ацетамид	371 (M+1)
147	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]ацетамид	375 (M+1)
148	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-[5-(1-гидрокситетрагидропиран-4-ил)тиазол-2-ил]ацетамид	415, 417 (M+1)
149	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(4-изобутилпиридин-2-ил)ацетамид	365, 367 (M+1)
150	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(4-втор-бутилпиридин-2-ил)ацетамид	365, 367 (M+1)
151	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(5-изопропил-4-пирролидин-1-илметилтиазол-2-ил)ацетамид	440, 442 (M+1)
152	трет-Бутиловый эфир 4-[3-(4-бром-2-фторбензоиламино)-5-трифторметилбензоил]пiperазин-1-карбоновой кислоты	372 (M+1)

Получение 153. 4-[7-(2-Диэтиламинометилпиридин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-фторфениламин.

Объединяют диэтил(4-имиазо[1,2-а]пиридин-7-илпиридин-2-илметил)амин (1,00 г, 3,57 ммоль), 4-бром-2-фторфениламин (1,36 г, 7,13 ммоль) и ацетат калия (0,700 г, 7,13 ммоль) в ДМСО (4 мл). Дегазируют смесь в течение 10 мин N_2 . Добавляют дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (0,250 г, 0,357 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 14 ч в атмосфере N_2 при температуре 100°C. Очишают с использованием картриджа SCX (10 г VARIAN Bond-Elut®), элюируя смесью метанол/дихлорметан (1:1), затем смесью 2 M NH_3 в метаноле/дихлорметан (1:1). Очишают хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки (длина 25 см, внутренний диаметр 50,8 мм) с наполнителем (размер частиц 10 мкм) (от MeCN/0,03%HCl H_2O (5:95) до 100% MeCN; 30 мин). Полученное соединение распределяют между этилацетатом и 1н. NaOH. Промывают органический слой насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,286 г, 21%).

MC (ES), m/z 390 (M+1).

Получение 154. трет-Бутиловый эфир 4-[4-(3-{4-[3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)уреидо]-3-фторфенил}имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил)бензоил]пiperазин-1-карболовой кислоты.

Объединяют 4-(3-{4-[3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)уреидо]-3-фторфенил}имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил)бензойную кислоту (2,00 г, 3,89 ммоль), трет-бутиловый эфир пiperазин-1-карболовой кислоты (1,09 г, 5,84 ммоль), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,821 г, 4,28 ммоль), триэтиламин (1,63 мл, 11,68 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (0,579 г, 4,28 ммоль) в ДМФА (50 мл). Перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. Распределяют между этилацетатом и 1н. NaOH, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Растирают полученное твердое вещество со смесью CH_2Cl_2 /гексан, фильтруют и сушат с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (1,53 г, 58%).

MC (ES), m/z 683 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам, аналогично описанным выше.

Получ.	Название	Описание свойств
155	{ 4-[3- (4-Амино-3-фторфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-7-ил] фенил } - (4-метилпiperазин-1-ил) метанон	430 (M+1)
156	N, N-бис- (2-гидроксиэтил) - 4- (3-йодимиазо [1, 2-а] пиридин-7-ил) бензамид	452 (M+1)

Получение 157. трет-Бутиловый эфир (4-{7-[4-(4-метилпiperазин-1-карбонил)фенил]имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил}бензил)карбаминовой кислоты.

Объединяют трет-бутиловый эфир [4-(7-бороновая кислота)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил]карбаминовой кислоты (1,86 г, 5,07 ммоль), (4-бромфенил)-(4-метилпiperазин-1-ил)метанон (1,6 г, 5,65 ммоль), карбонат натрия (1,08 г, 10,14 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (50 мл) и воды (5 мл). Через смесь барботируют азот в течение 5 мин. Добавляют тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,29 г, 0,25 ммоль). Присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь до 80°C, перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют смесь этилацетат/вода (300 мл/100 мл). Дважды экстрагируют водную фракцию этилацетатом (100 мл). Экстрагируют объединенные органические слои насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), затем сушат органическую фракцию над безводным сульфатом магния. Фильтруют органическую фракцию и концентрируют фильтрат до получения остатка. Очишают хроматографией (гексан→50% этилацетат/гексан→5% метанол в дихлорметане→10% метанол в дихлорметане→10% 2н. аммиак/метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке продукта (0,87 г, 33%).

MC (ES), m/z 526 (M+1).

Получение 158. Тригидрохлорид {4-[3-(4-аминометилфенил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиридин-2-илметил}диэтиламина.

А. 4-Йод-2-метилпиридин.

В атмосфере азота растворяют 4-хлор-2-метилпиридин (1,2 г, 9,4 ммоль) в ТГФ (10 мл). По каплям к реакционной смеси добавляют 4 M HCl в диоксане (2,4 мл, 1,0 экв.) с образованием белого осадка. Перемешивают в течение 5 мин, затем концентрируют досуха. К твердому веществу добавляют йодид натрия (4,8 г, 3,4 экв.) и ацетонитрил (40 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Разбавляют ДХМ, затем промывают раствором K_2CO_3 и $NaHSO_3$ (приблизительно 10% и

5%, соответственно). Сушат органические фракции над $MgSO_4$, затем фильтруют и концентрируют. Очищают на силикагеле (гексан \rightarrow 9:1 гексан/этилацетат \rightarrow 4:1 гексан/этилацетат) с получением прозрачного масла (1,1 г, 53%).

MC (ES), m/z 220,0 (M+1).

В. Диэтил(4-йодпиридин-2-илметил)амин.

В круглодонной колбе в атмосфере азота объединяют 4-йод-2-метилпиридин (1,1 г, 5 ммоль), NBS (0,98 г, 1,1 экв.) и тетрахлорид углерода (50 мл). Добавляют AIBN (82 мг, 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревают в течение ночи при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь фильтруют, промывают гексаном. Фильтрат концентрируют до объема приблизительно 10-20 мл. Снова растворяют в ТГФ (20 мл) и охлаждают до 0°C в атмосфере азота. По каплям с помощью шприца добавляют диэтиламин (1,04 мл, 2 экв.) и перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Охлаждающую баню удаляют и дают нагреваться до комнатной температуры. Спустя 6 ч концентрируют досуха и очищают на силикагеле (гексан/этилацетат 1:1 \rightarrow этилацетат) с получением рыжевато-коричневой жидкости (0,51 г, выход 35% для 2 стадий).

MC (ES), m/z 291,0 (M+1).

С. трет-Бутиловый эфир {4-[7-(2-диэтиламинометилпиридин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}карбаминовой кислоты.

Объединяют трет-бутиловый эфир {4-[7-(бороновая кислота)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}карбаминовой кислоты (0,46 г, 1,3 ммоль), диэтил(4-йодпиридин-2-илметил)амин (0,51 г, 1,4 экв.), Na_2CO_3 (0,265 г в 1,25 мл H_2O) и ДМЭ (20 мл). Дегазируют азотом, затем добавляют тетракис-(трифенилфосфин)палладий (72 мг, 5 мол.%) и нагревают в течение ночи при температуре 80°C в атмосфере азота. Загружают непосредственно на картридж SCX VARIAN Mega-Elut® (10 г картриджа предварительно промывают метанолом), декантируя как можно тщательнее от раствора Na_2CO_3 . Промывают метанолом для удаления примесей, затем элюируют неочищенный продукт 2 M NH_3 в метаноле. Концентрируют полученный раствор в вакууме, затем очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат \rightarrow 5% метанол/ДХМ \rightarrow 10% метанол/ДХМ) с получением желтого остатка (0,246 г, 40%).

MC (ES), m/z 486,2 (M+1).

Д. Тригидрохлорид {4-[3-(4-аминометилфенил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиридин-2-илметил}-диэтиламина.

В атмосфере азота растворяют трет-бутиловый эфир {4-[7-(2-диэтиламинометилпиридин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}карбаминовой кислоты (0,24 г, 0,49 ммоль) в диоксане (10 мл). К реакционной смеси добавляют 4 M HCl в диоксане (5 мл) и перемешивают в течение 2 ч. Концентрируют досуха и используют неочищенный остаток в виде тригидрохлоридной соли (0,321 г, неочищенный).

MC (ES), m/z 386,2 (M+1).

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 158.

Получ.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), m/z (M+1)
159	{ 6- { 3- (4- Аминометилфенил) имидазо [1, 2- а] пиридин-7-ил } пиридин-3- илметил } диэтиламин	486
160	4- [7- (1- Метилимидазол-2- ил) имидазо [1, 2- а] пиридин-3- ил] бензиламин	304
161	4- [7- (1Н-Пиразол-4-ил) имидазо [1, 2- а] пиридин-3-ил] бензиламин	290

Получение 162. 7-[6-(2-Морфолин-4-илпропил)пиридин-2-ил]имиазо[1,2-а]пиридин.

А. 1-(6-Хлорпиридин-2-ил)пропан-2-он.

В круглодонную колбу при тщательном перемешивании и продувании N_2 помещают 2-хлор-6-метилпиридин (15 г, 177 ммоль), ТГФ (120 мл) и охлаждают до -78°C в сосуде Дюара, содержащем смесь сухой лед/ацетон. Медленно добавляют в течение 15 мин 1,6 M n-BuLi в гексане (80 мл, 128 ммоль) с помощью капельной воронки. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C, затем добавляют диметилацетамид (15,3 г, 16,3 мл, 175 ммоль) в течение 10 мин. Гасят медленным добавлением MeOH. Упаривают, отгоняя растворитель при пониженном давлении. Смешивают остаток со смесью гексан/EtOAc (1:1) и фильтруют. Хроматографируют твердые вещества в 2 порции на SiO_2 (120 г ISCO®), элюируя с градиентом от 20 до 50% EtOAc с уравновешиванием гексаном. Отгоняют

растворители при пониженном давлении с получением золотистого масла 6,97 г (35,2%); также может быть выделено 5,6 г 2-хлор-6-метилпиридина.

МС (ES), m/z 170 (M+1).

В. 1-(6-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпиридин-2-ил)пропан-2-он.

Получают из 1-(6-хлорпиридин-2-ил)пропан-2-она и 7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина с использованием условий аналогично получению 21, стадия А.

МС (ES), m/z 170 (M+1).

С. 7-[6-(2-Морфолин-4-илпропил)пиридин-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин.

В круглодонную колбу при тщательном перемешивании в атмосфере N_2 помещают 1-(6-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпиридин-2-ил)пропан-2-он (1,8 г, 7,2 ммоль), моногидрохлориду соль морфолина (16 г, 129 ммоль), молекулярные сита 3 Å (в виде порошка, высушенные в вакуумной печи при температуре 110°C в течение 24 ч, 3,6 г), метанол (200 мл) и 1 М раствор NaCNBH₃ в ТГФ (12,9 мл, 12,9 ммоль). Перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Фильтруют через Celite®, отгоняют растворители при пониженном давлении. Переносят в ДХМ и доводят pH до 10 5н. NaOH и экстрагируют ДХМ (5×). Выпаривают ДХМ при пониженном давлении и хроматографируют на SiO₂ (120 г ISCO®), медленно элюируют с градиентом от 0 до 10% 2 М NH₃ в MeOH, уравновешивая ДХМ. Растворители отгоняют при пониженном давлении с получением прозрачного масла 1,67 г (72%).

МС (ES), m/z 323 (M+1).

Получение 163. 7-[6-(2-Морфолин-4-илпропил)пиридин-3-ил]имидазо[1,2-а]пиридин.

Получают аналогично получению 7-[6-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридина. На первой стадии используют LDA вместе с исходным 5-бром-2-метилпиридином.

МС (ES) m/z 323 (M+1).

Получение 164. трет-Бутиловый эфир 4-бром-2-фторфенилуксусной кислоты.

Объединяют 4-бром-2-фторфенилуксусную кислоту (15 г, 0,064 моль), дихлорметан (30 мл) и концентрированную серную кислоту (1,1 мл) в сосуде Парра из нержавеющей стали объемом 2 л. Емкость и ее содержимое охлаждают на бане с сухим льдом и ацетоном. Перегоняют изобутен (60 мл) с холодильником, содержащим сухой лед и ацетон, и добавляют изобутен к охлажденному сосуду Парра. Закупоривают и подают в емкость азот под давлением (20 фунт/дюйм²), перемешивают до тех пор, пока реакционная смесь нагреется до комнатной температуры, и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Охлаждают емкость до 10-15°C сухим льдом, вентилируют и осторожно добавляют 150 мл насыщенного раствора карбоната натрия, охлажденного льдом, и смешивают. Декантируют содержимое емкости, промывают емкость дихлорметаном (100 мл), перемешивают смесь и фракции разделяют. Водную фракцию дважды экстрагируют порциями по 100 мл дихлорметана, органические слои объединяют и промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над MgSO₄ и концентрируют, с получением 18,61 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого масла.

МС (ES) m/z 288/290, (M+1).

Получение 165. 4-трет-Бутил-6-морфолин-4-илметилпиридин-2-иламин.

А. (4-трет-Бутилпиридин-2-ил)морфолин-4-илметанон.

Суспенцируют гидрохлорид 4-трет-бутилпиридин-2-карбоновой кислоты (11,14 г, 51,8 ммоль) в 50 мл дихлорметана, добавляют 4-метилморфолин (10,48 г, 11,4 мл, 104 ммоль), перемешивают, добавляют 100 мл ТГФ и перемешивают суспензию в течение нескольких мин. К перемешиваемой суспензии добавляют N,N'-карбонилдиимидазол (8,4 г, 51,8 ммоль), отмечается умеренное выделение газа, и перемешивают легкую суспензию при комнатной температуре в течение 30-90 мин. С помощью пипетки добавляют морфолин (13,54 г, 13,61 мл, 155 ммоль) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Разбавляют суспензию 400 мл дихлорметана, промывают 400 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и снова экстрагируют водную фракцию 100 мл дихлорметана. Объединяют органические слои, промывают порциями по 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия (один раз) и разбавляют насыщенным водным раствором хлорида натрия (трижды). Сушат органические слои над MgSO₄, концентрируют до масла и очищают на картридже диоксида кремния 400 г с градиентом 0→10% ацетона в EtOAc в течение 20 мин. Фракции объединяют, концентрируют и сушат с получением 10,24 г вязкого бесцветного масла.

ЖХМС (ES) m/z 249 (M+1).

В. (4-трет-Бутил-1-оксипиридин-2-ил)морфолин-4-илметанон.

Растворяют (4-трет-бутилпиридин-2-ил)морфолин-4-илметанон (10,24 г, 41,2 ммоль) в дихлорметане (21 мл), добавляют метилтриоксорений (VII) (МТО, 620 мг, 2,48 ммоль, 0,06 экв.) и перемешивают с получением бледного оливково-зеленого раствора. Колбу помещают на водяную баню с водой комнатной температуры, с помощью пипетки добавляют 8,5 мл водного раствора пероксида водорода с получением канареечно-желтой эмульсии, из которой выделяется газ. Эмульсию перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляют суспензию MnO₂ (25 мг) в 5 мл воды для гашения избытка пероксида. Перемешивают в течение 45-60 мин до тех пор, пока выделение газа уменьшится, фильтруют смесь через фильтровальную бумагу, затем летучие вещества удаляют выпариванием в вакууме с полу-

чением вязкого желтого масла. Очищают масло на картридже диоксида кремния 400 г с градиентом 0→20% MeOH в ацетоне в течение 20 мин. Соответствующие фракции объединяют, концентрируют и сушат с получением 9,49 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде липкой пены.

ЖХМС (ES) m/z 265 (M+1).

С. (6-Амино-4-трет-бутилпиридин-2-ил)морфолин-4-илметанон.

Растворяют (4-трет-бутил-1-оксипиридин-2-ил)морфолин-4-илметанон (9,8 г, 37 ммоль) в безводном пиридине (29,33 г, 30 мл, 370 ммоль) и добавляют π -толуолсульфонилхлорид (10,58 г, 55,5 ммоль, 1,5 экв.), присоединяют к колбе обратный холодильник и нагревают прозрачный коричневато-красный раствор до 45°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи в атмосфере азота. Летучие вещества удаляют в вакууме на бане с температурой 50°C с получением вязкого коричневато-красного масла. Растворяют масло в этаноламине (55 мл) при тщательном перемешивании с получением интенсивного коричневато-красного окрашивания раствора. Охлаждают колбу водой, поддерживая температуру реакционной смеси приблизительно на уровне комнатной, и перемешивают в течение 30-60 мин. Разбавляют смесь 400 мл охлажденной воды и 50 мл 1н. NaOH, перемешивают и добавляют несколько кусков льда. Перемешивают суспензию и отфильтровывают рыжевато-желтое твердое вещество с помощью воронки с пористым стеклянным фильтром. Остаток на фильтре растворяют в дихлорметане (150 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением оранжево-белого твердого вещества. Полученное твердое вещество очищают на картридже диоксида кремния 400 г с использованием градиента 0→5% MeOH в дихлорметане в течение 30 мин. Фракции концентрируют и сушат в высоком вакууме с получением 6,02 г не совсем белого твердого вещества. Экстрагируют дополнительное вещество из фильтрата (выше) путем трехкратной экстракции порциями дихлорметана по 200 мл. Объединяют органические фракции, сушат над MgSO₄, концентрируют до получения коричневато-оранжевого масла. Масло растворяют в 15 мл дихлорметана, наносят на картридж диоксида кремния 400 г и элюируют продукт чистым ацетоном. Чистые фракции концентрируют и сушат с получением 2,0 г продукта. Чистый выход составляет 8,02 г (82%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (ES) m/z 264 (M+1).

Д. 4-трет-Бутил-6-морфолин-4-илметилпиридин-2-иламин.

Суспенцируют (6-амино-4-трет-бутилпиридин-2-ил)морфолин-4-илметанон (6,02 г, 22,86 ммоль) в 40 мл безводного ТГФ. По каплям при комнатной температуре добавляют 2 М раствор комплекса BH₃-Me₂S в ТГФ (34,3 мл, 68,6 ммоль, 3 экв.). При добавлении раствора BH₃-Me₂S/TГФ суспензия становится прозрачной и после окончания добавления приобретает ярко-желтый цвет. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Осторожно гасят реакцию медленным добавлением MeOH (24 мл), перемешивают в течение 3 ч при 60°C и концентрируют в вакууме. Очищают остаток на картридже 300 г диоксида кремния с градиентом 0→2% MeOH в дихлорметане в течение 2 мин, и далее 2→10% MeOH в дихлорметане в течение 40 мин. Чистые фракции концентрируют и сушат с получением 2,0 г (35%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ES) m/z 250 (M+1).

Получение 166. N-(4-Циано-3-трифторметилфенил)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид.

А. 2-(4-Бромфенил)-N-(4-циано-3-трифторметилфенил)ацетамид.

Растворяют 4-бромфенилкусную кислоту (5 г, 23,3 ммоль) в 125 мл дихлорметана. Добавляют 1 мл ДМФА, перемешивают с получением прозрачного раствора, затем добавляют оксалилхлорид (3,25 г, 2,23 мл, 25,5 ммоль) порциями с помощью шприца и перемешивают при комнатной температуре в течение 15-30 мин до тех пор, пока прекратится выделение газа. На роторном испарителе удаляют летучие вещества с получением прозрачного желтого масла. Растворяют масло в 100 мл стабилизированного амиленом хлороформа, охлаждают на льду и присоединяют к колбе капельную воронку. Наполняют капельную воронку раствором 4-амино-2-трифторметилбензонитрила (4,65 г, 25 ммоль) и пиридина (6,05 г, 6,19 мл, 76,5 ммоль) в 200 мл стабилизированного амиленом хлороформа. Добавляют раствор бензонитрила к охлажденному раствору хлорангидрида кислоты при перемешивании в течение 30 мин, удаляют ледяную баню и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь 200 мл дихлорметана, дважды промывают порциями по 250 мл 1н. раствора NaHSO₄, один раз промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением коричневого твердого вещества. Очищают на картридже диоксида кремния Biotage 75L® в смеси CH₂Cl₂/гексан/диэтиловый эфир (4,5:4,5:1) с получением 4,33 г (48%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества с оттенком слоновой кости.

ЖХМС (ES) m/z 381,383 (M-1).

В. N-(4-Циано-3-трифторметилфенил)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-ацетамид.

Растворяют 2-(4-бромфенил)-N-(4-циано-3-трифторметилфенил) ацетамид (4,23 г, 11 ммоль) в 125 мл диоксана, добавляют бис-(пинаколят)дигор (3,5 г, 13,8 ммоль), трициклогексилфосфин (386 мг, 1,38 ммоль) и безводный ацетат калия (1,62 г, 16,5 ммоль). Для дезоксигенации через смесь в течение,

как минимум, 15 мин барботируют азот, затем добавляют ацетат палладия(II) (123 мг, 0,55 ммоль), присоединяют к колбе обратный холодильник и нагревают до 80°C в атмосфере азота, выдерживая при этой температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и пропускают через картридж диоксида кремния 50 г с помощью 400 мл EtOAc. Концентрируют прозрачный элюат коричневого цвета с получением рыжевато-серого твердого вещества, которое перекристаллизовывают из смеси дихлорметан/гексан с получением 3,7 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-серых кристаллов.

ЖХМС (ES) m/z 429 (M-1).

Получение 167. 2-(4-Бромфенил)-N-(6-метил-4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид.

Растворяют 4-бромфенилуксусную кислоту (660 мг, 3,07 ммоль) и 6-метил-4-трифторметилпиридин-2-иламин (500 мг, 2,84 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ. Добавляют 4-метилморфолин (345 мг, 0,375 мл, 3,4 ммоль), перемешивают в течение нескольких минут в атмосфере азота, затем добавляют DMTMM (865 мг, 3,12 ммоль) и перемешивают бледно-желтую суспензию в течение ночи. Разбавляют суспензию 90 мл EtOAc, промывают по два раза насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат органическую фракцию над MgSO₄ и концентрируют с получением кристаллического твердого вещества цвета слоновой кости. Очищают полученное твердое вещество на картридже 120 г диоксид кремния с градиентом 0→5% EtOAc в дихлорметане с получением 660 мг (62%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического белого твердого вещества.

ЖХМС (ES) m/z 373/375 (M+1).

Получение 168. 4-трет-Бутил-6-метилпиридин-2-иламин.

А. 2-Метил-4-трет-бутилпиридин.

Охлаждают раствор метиллития в эфире (200 мл, 1,6 М, 320 ммоль) на ледяной бане и по каплям добавляют 4-трет-бутилпиридин (20,28 г, 150 ммоль). Сразу после добавления субстрата реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, выдерживая при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют практически досуха для удаления эфира, затем добавляют безводный толуол (200 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 20-21 ч. Охлаждают на ледяной бане при медленном и осторожном добавлении льда для гашения реакции. Добавляют воду (200 мл), затем экстрагируют водную фракцию этилацетатом (3×250 мл) и разделяют фракции. Органические слои объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют до получения масла. Хроматографируют масло на диоксиде кремния с использованием градиента 0→50% этилацетата в гексане в течение 25 мин с получением указанного в заголовке соединения (16,60 г, 111,23 ммоль).

MC (ESI), m/z 150 (M+1).

Б. 4-трет-Бутил-2-метилпиридин 1-оксид.

Растворяют 2-метил-4-трет-бутилпиридин (16,60 г, 111,23 ммоль) в дихлорметане (80 мл) и добавляют метилтриоксений(VII) (0,139 г, 0,56 ммоль) при энергичном перемешивании. При комнатной температуре добавляют 30% пероксид водорода (40 мл) и энергично перемешивают в течение 18 ч. Гасят реакцию добавлением по каплям водного раствора диоксида марганца (100 мг в 20 мл). После прекращения выделения газа водный слой становится мутно-серым, слои разделяют и водный слой снова экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл). Органические фракции объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения аналитической чистоты (16,60 г, 100,61 ммоль).

MC (ESI), m/z 166 (M+1).

С. 2-Хлор-6-метил-4-трет-бутилпиридин.

Добавляют оксихлорид фосфора (15 мл) к 1-оксиду 4-трет-бутил-2-метилпиридина (2,00 г, 12,10 ммоль) и нагревают до 100°C, выдерживая при этой температуре в течение 36 ч. Избыток оксихлорида фосфора выпаривают. Масло осторожно обрабатывают льдом и водой при перемешивании, затем подщелачивают, обрабатывают водным раствором бикарбоната. Экстрагируют дихлорметаном (3×75 мл) и объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют. Хроматографируют неочищенный продукт на диоксиде кремния с использованием градиента этилацетата в дихлорметане (0→5→8%) с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г, 4,46 ммоль).

MC (ESI), m/z 184 (M+1).

Д. 4-трет-Бутил-6-метилпиридин-2-иламин.

Объединяют 2-хлор-6-метил-4-трет-бутилпиридин (0,18 г, 1,00 ммоль), бензофенонимин (0,22 г, 1,2 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,14 г, 1,4 ммоль), BINAP (0,09, 0,02 ммоль) в круглодонной колбе и сусpendingируют в толуоле. Через суспензию в течение 5 мин барботируют азот, затем добавляют Pd₂(dba)₃ (0,03 г, 0,03 ммоль) и нагревают до 90°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь загружают на диоксид кремния и элюируют метанолом в дихлорметане (0→3%) с получением иминного промежуточного соединения, которое затем переносят в тетрагидрофуран (6 мл) и 5н. HCl (6 мл) и перемешивают при 60°C, выдерживая при этой температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха, затем снова растворяют в метаноле и очищают путем интенсивного катионного обмена с получением указанного в заголовке соединения (0,07 г, 0,43 ммоль).

MC (ESI), m/z 165 (M+1).

Получение 169. 4-трет-Бутил-6-диметиламинометилпиридин-2-иламин.

А. 2-Бромметил-4-трет-бутил-6-хлорпиридин.

Растворяют 2-хлор-6-метил-4-трет-бутилпиридин (3,00 г, 16,33 ммоль), N-бромсукцинимид (3,20 г, 17,97 ммоль) и AIBN (0,03 г, 0,16 ммоль) в тетрахлориде углерода (60 мл) и нагревают до кипения с обратным холодильником. После нагревания в течение 6 ч перемешивают содержимое в течение ночи при комнатной температуре. Затем содержимое концентрируют досуха, сушат загруженным на слой диоксида кремния и элюируют дихлорметаном с получением указанного в заголовке соединения (1,90 г, 7,23 ммоль).

МС (ES), m/z 263 (M+1).

В. (4-трет-Бутил-6-хлорпиридин-2-илметил)диметиламин.

Перемешивают раствор 2н. диметиламина (9 мл, 18,08 ммоль) в тетрагидрофуране, N,N-дизопропилэтиламин (2,80 г, 3,80 мл, 21,69 ммоль) при добавлении раствора 2-бромметил-4-трет-бутил-6-хлорпиридина (1,90 г, 7,23 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Перемешивают в течение 2,5 ч при комнатной температуре, разбавляют реакционную смесь водным раствором бикарбоната натрия (80 мл) и экстрагируют водный слой этилацетатом (3×75 мл). Органические фракции объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (99%) (1,64 г, 7,23 ммоль).

МС (ES), m/z 227 (M+1).

С) Бензил(4-трет-бутил-6-диметиламинометилпиридин-2-ил)амин.

Получают по методике, аналогично описанной в получении 168D, обрабатывая 4-трет-бутил-6-хлорпиридин-2-илметил)диметиламин (1,64 г, 7,23 ммоль) бензиламином, вместо бензофенонимина, с получением указанного в заголовке соединения (0,88 г, 2,96 ммоль) после хроматографирования.

Д) 4-трет-Бутил-6-диметиламинометилпиридин-2-иламин.

Добавляют концентрированную серную кислоту (20 мл) к бензил(4-трет-бутил-6-диметиламинометилпиридин-2-ил)амину (0,88 г, 2,96 ммоль) при комнатной температуре и перемешивают в течение 1,5 ч. Осторожно корректируют pH водного раствора насыщенным раствором бикарбоната натрия. Экстрагируют водную фракцию этилацетатом (3×75 мл) и объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют с получением остатка. Растворяют остаток в метаноле и подвергают интенсивной хроматографии катионного обмена. Концентрируют метанольно-аммониевый элюат и хроматографируют амин на слое с получением указанного в заголовке соединения (0,56 г, 2,7 ммоль).

МС (ES), m/z 208 (M+1).

Следующие промежуточные соединения получают с использованием методики, аналогично получению 169.

Получ.	Название	Данные физического анализа МС (ES), m/z
170	4-трет-Бутил-6-морфолин-4-илметилпиридин-2-иламин	250 (M+1) .
171	4-трет-Бутил-6-пирролидин-1-илметилпиридин-2-иламин	234 (M+1) .

Следующие соединения получают по методике, аналогично описанной в получении 128.

Получ.	Название	Данные физического анализа МС (ES), m/z
172	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(4-трет-бутил-6-диметиламинометилпиридин-2-ил)ацетамид	422/424 (M+2) .
173	2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(4-пирролидин-1-илметилпиридин-2-ил)ацетамид	448/450 (M+2) .

Получение 174. N-(4-трет-Бутил-6-метилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид.

А. трет-Бутиловый эфир [2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]уксусной кислоты.

трет-Бутиловый эфир 4-бром-2-фторфенилуксусной кислоты (3,65 г, 18,68 ммоль) подвергают сочетанию с 7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридином (5,40 г, 18,68 ммоль), как описано в получении 153.

MC (ES), m/z 404 (M+1).

В. Дигидрохлорид [2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]уксусной кислоты.

Суспензируют трет-бутиловый эфир [2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]уксусной кислоты (1,36 г, 3,369 ммоль) в воде (8 мл) и 4н. хлористо-водородной кислоте в диоксане (40 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Концентрирование в вакууме дает указанное в заголовке соединение с количественным выходом (1,42 г, 3,69 ммоль).

MC (ES), m/z 348 (M+1).

С. N-(4-трет-Бутил-6-метилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид.

Объединяют дигидрохлорид [2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]уксусной кислоты (0,66 г, 1,57 ммоль), 4-трет-бутил-6-метилпиридин-2-иламин (0,26 г, 1,57 ммоль), НАТУ (0,72 г, 1,57 ммоль), дизопропилэтиламин (8,12 г, 11,2 мл, 6,28 ммоль) в ДМФА (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Выливают реакционную смесь на предварительно промытую (метанолом) колонку интенсивного катионного обмена VARIAN (25 г) и промывают колонку порциями (по 30 мл) дихлорметана (2×) и метанола (3×). Элюируют продукт 2н. раствором аммиака в метаноле (75 мл) и концентрируют раствор досуха. Хроматографируют неочищенный продукт на диоксиде кремния с использованием (0-5%) метанола в дихлорметане. Перекристаллизация из смеси дихлорметан/эфир/гексан дает N-(4-трет-бутил-6-метилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид (0,17 г).

MC (ES), m/z 494 (M+1).

Получение 175. бис-Гидрохлорид {4-[3-(4-аминометилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]фенил}-(4-метилпiperазин-1-ил)метанона.

Объединяют трет-бутиловый эфир (4-{7-[4-(4-метилпiperазин-1-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}бензил)карбаминовой кислоты (0,87 г, 1,65 ммоль) и 4н. HCl в 1,4-диоксане (15 мл, 60 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл), затем перемешивают в течение ночи (16 ч). Суспензию концентрируют до получения остатка. Растворяют остаток в метаноле (50 мл) и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,90 г, 100%).

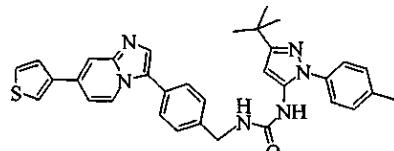
MC (ES), m/z 426 (M+1 для свободного основания).

Получение 176. 2-(4-Бром-2-фторфенил)-N-(5-трет-бутил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Растворяют 4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту (1,10 г, 4,72 ммоль) и N-(5-трет-бутил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)амин (0,89 г, 5,67 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл). Добавляют N-метилморфолин (0,62 мл, 5,67 ммоль) и DMTMM (1,57 г, 5,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Концентрируют до получения твердого вещества. Добавляют воду (40 мл) и энергично перемешивают в течение 10 мин. Отфильтровывают белое твердое вещество и перекристаллизовывают из этилацетата и гексана с получением 1,13 г продукта в виде белого твердого вещества. Фильтрат концентрируют и очищают фланш-хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат/гексан) с получением дополнительно 0,51 г, с общим выходом 1,64 г (4,39 ммоль, 93%).

MC (ES), m/z 372/374 (M+1).

Пример 1. 1-(5-трет-Бутил-2-л-толил-2Н-пиразол-3-ил)-3-[4-(7-тиофен-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]мочевина



Растворяют 4-(7-тиен-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензиламин (0,058 г, 0,19 ммоль), 2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутил-2-л-толил-2Н-пиразол-3-ил)карбаминовой кислоты (0,093 г, 0,23 ммоль) и дизопропилэтиламин (0,071 г, 0,55 ммоль) в ДМСО (3,6 мл). Нагревают смесь до 62°C, выдерживая при этой температуре в течение 8 ч. После выпаривания растворителя реакционную смесь разбавляют водой и этилацетатом. Водную фракцию экстрагируют этилацетатом, промывают объединенные органические слои насыщенным водным раствором хлорида натрия и выпаривают досуха. Очищают остаток колоночной хроматографией на силикагеле (с градиентом смеси дихлорметан/этилацетат) с получением 0,023 г (21% выход) целевого соединения.

MC (ES), m/z 561 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 1.

Пример	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), m/z
2	1-(5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-3-{4-[7-(тиен-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	485 (M+1)
3	1-(5-трет-Бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил)-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	633 (M+1)
4	Трифторацетат 1-(5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил)-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевины	617 (M-1)
5	1-(5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевина	543 (M+1)
6	1-(5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-3-{4-[7-(4-метан-сульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевина	547 (M+1)
7	Бистрифторацетат 1-(5-трет-бутил-2Н-пиразол-3-ил)-3-{4-[7-(4-метан-сульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевины	543 (M+1)
8	1-[3-(1-Этил-1-метилпропил)изоксазол-5-ил]-3-{4-[7-(4-метан-сульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	572 (M+1)
9	1-[3-(1,1-Диметилбутил)изоксазол-5-ил]-3-{4-[7-(4-метан-сульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	572 (M+1)
10	1-(5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	557 (M+1)
11	1-(3-трет-Бутилизоксазол-5-ил)-3-{4-[7-(4-метан-сульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	544 (M+1)
12	1-(5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-3-{4-[7-(4-метан-сульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	561 (M+1)

13	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- { 4- [7- (4-метансульфонилфенил) имидазо [1, 2- а] пиридин-3-ил] бензил} мочевина	544 (M+1)
14	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- { 4- [7- (4-метансульфонилфенил) имидазо [1, 2- а] пиридин-3-ил] фенил} мочевина	530 (M+1)
15	1- (5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) бензил] мочевина	480 (M+1)
16	1- (5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) фенил] мочевина	466 (M+1)
17	1- (5-трет-Бутил [1, 3, 4] тиадиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) фенил] мочевина	470 (M+1)
18	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) фенил] мочевина	453 (M+1)
19	1- (5-трет-Бутил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) фенил] мочевина	452 (M+1)
20	1- (5-трет-Бутил [1, 3, 4] тиадиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) бензил] мочевина	484 (M+1)
21	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) бензил] мочевина	467 (M+1)
22	1- (3-трет-Бутилизоксазол-5-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) бензил] мочевина	467 (M+1)
23	1- (5-трет-Бутил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2- а] пиридин-3-ил) бензил] мочевина	466 (M+1)

24	1- (5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил] мочевина	466 (M+1)
25	1- (5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил] мочевина	466 (M+1)
26	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- [4- (7-тиазол-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-илфенил] мочевина	459 (M+1)
27	1- (3-трет-Бутилизоксазол-5-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил] мочевина	453 (M+1)
28	1- (5-трет-Бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [3- (7-тиен-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) бензил] мочевина	561 (M+1)
29	1- (5-трет-Бутил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [3- (7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) бензил] мочевина	466 (M+1)
30	1- (5-трет-Бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил) -3- [3- (7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) бензил] мочевина	556 (M+1)
31	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- [3- (7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) бензил] мочевина	467 (M+1)
32	1- (3-трет-Бутилизоксазол-5-ил) -3- [3- (7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) бензил] мочевина	467 (M+1)
33	1- (5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил) -3- [3- (7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) бензил] мочевина	484 (M+1)
34	1- (5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил) -3- [4- (7-тиазол-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил] мочевина	476 (M+1)

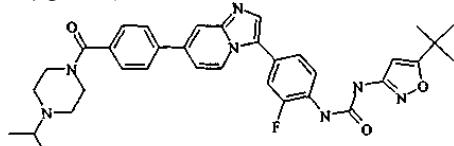
35	1- (3-трет-Бутилизоксазол-5-ил) -3- [4- (7-тиазол-2-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) бензил] мочевина	473 (M+1)
36	1- (5-н-Пропилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) фенил] мочевина	455 (M+1)
37	1- (5-Изопропилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) фенил] мочевина	455 (M+1)
38	1- (5-Изопропилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) бензил] мочевина	469 (M+1)
39	Метансульфонат 1- (5-трет-бутилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) бензил] мочевины	483 (M+1)
40	1- (4-трет-Бутилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) бензил] мочевина	483 (M+1)
41	Метансульфонат 1- (5-этилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) фенил] мочевины	441 (M+1)
42	Метансульфонат 1- (5-трет-бутилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) фенил] мочевины	469 (M+1)
43	Метансульфонат 1- (5-н-пропилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) бензил] мочевины	469 (M+1)
44	Метансульфонат 1- (5-изопропилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) бензил] мочевины	469 (M+1)
45	Метансульфонат 1- (4-трет-бутилтиазол-2-ил) -3- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) бензил] мочевины	483 (M+1)

46	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- { 4- [7- (1Н-[1,2,3] триазол-4-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил] фенил} мочевина	443 (M+1)
47	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- { 4- [7- (2-метил-2Н-[1,2,4] триазол-3-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил] фенил} мочевина	457 (M+1)
48	1- { 4- [7- (2-Метил-2Н-[1,2,4] триазол-3-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил] фенил} -3- (3-трифторметилфенил) мочевина	478 (M+1)
49	1- (5-трет-Бутил-2Н-пиразол-3-ил) -3- { 4- [7- (2-метил-2Н-[1,2,4] триазол-3-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил] фенил} мочевина	456 (M+1)
50	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- { 4- [7- (2-метил-2Н-[1,2,4] триазол-3-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил] бензил} мочевина	471 (M+1)
51	1- { 4- [7- (2-Метил-2Н-[1,2,4] триазол-3-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил] бензил} -3- (3-трифторметилфенил) мочевина	492 (M+1)
52	Метансульфонат 1- (5-трет-бутилизоксазол-3-ил) -3- { 4- (7-пиридин-3-илимидаzo [1,2-а] пиридин-3-ил) фенил} мочевины	453 (M+1)
53	1- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- [4- (7-пиридин-2-илимидаzo [1,2-а] пиридин-3-ил) фенил] мочевина	453 (M+1)
54	1- (5-трет-Бутилтиазол-2-ил) -3- { 4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1,2-а] пиридин-3-ил) бензил} мочевина	483 (M+1)
55	1- (5-трет-Бутилтиазол-2-ил) -3- { 4- [7- (4-метансульфонилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил] бензил} мочевина	560 (M+1)

56	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-[2-хлор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевина	487 (M+1)
57	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-[4-[7-(6-диметиламинопиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]мочевина	496 (M+1)
58	1-(5-трет-Бутилизоксазол-2-ил)-3-[4-[7-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил]мочевина ^{a)}	486,0 (M+1)
59	1-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-3-(4-трифторметилпиридин-2-ил)мочевина	475 (M+1)
60	1-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(4-трифторметилпиридин-2-ил)мочевина	489 (M+1)
61	1-[3-(1-Метил-1-этилпропил)изоксазол-5-ил]-3-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]мочевина	495 (M+1)
62	1-[3-(1,1-диметилбутил)изоксазол-5-ил]-3-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]мочевина	495 (M+1)

a) 72°C, 18 ч. Пропускают через предварительно промытую колонку интенсивного катионного обмена; хроматографируют на силикагеле и суспенцируют в EtOAc со следовыми количествами MeOH.

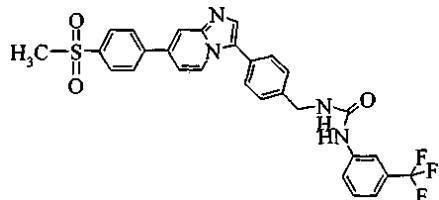
Пример 63. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-{7-[4-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)мочевина



Растворяют гидрохлорид 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-{7-[4-(пиперазин-1-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)мочевины (0,290 г, 0,469 ммоль) в метаноле (5 мл) и ацетоне (0,041 мл, 0,563 ммоль). Добавляют уксусную кислоту (0,032 мл, 0,563 ммоль); перемешивают смесь в течение 5 мин. Добавляют цианоборогидрид натрия (0,053 г, 0,845 ммоль). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 14 ч. Концентрируют досуха и гасят 1н. HCl (5 мл). Распределяют между этилацетатом и 1н. NaOH, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат органические фракции над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очищают колоночной хроматографией (гексан→5% метанол в дихлорметане→10% метанол в дихлорметане→10% 2 М NH₃ в метаноле в дихлорметане) с получением продукта (0,019 г, 7%).

MC (ES), m/z 624 (M+1).

Пример 64. 1-{4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



Растворяют 4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензиламин (2,37 г, 6,28 ммоль) и дизопропилэтиламин (2,44 г, 3,28 мл, 18,84 ммоль) в диметилсульфоксиде в атмосфере

азота при комнатной температуре. Добавляют 3-трифторметилфенилизоцианат (1,17г, 6,28 ммоль) и перемешивают смесь в течение 2,5 ч. Выливают реакционную смесь на колонку интенсивного катионного обмена VARIAN® (50 г), предварительно промытую метанолом. Промывают колонку дихлорметаном, смесью метанол/дихлорметан (1:1) и метанолом (по 150 мл). Элюируют указанное в заголовке соединение смесью 2н. NH₃/метанол (300 мл). Упаривают метанольный раствор досуха и хроматографируют на диоксиде кремния с использованием градиента смеси метанол/дихлорметан (0→3→5→10%) в течение 4, 15 и 30 мин соответственно. Растворяют продукт в нагретом CHCl₃ (65 мл) с последующей обработкой гексаном (5 мл) и охлаждением. Сушат полученный осадок в вакууме с получением продукта (2,33 г, 66%).

MC (ES), m/z 565 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 64.

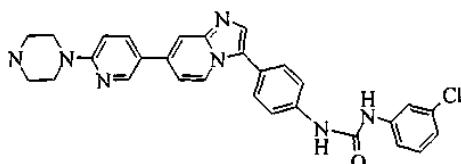
Прим.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES) (m/z)
65	1-[4-(7-тиен-3-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	493 (M+1)
66	1-(4-Хлор-3-трифторметилфенил)-3-[4-(7-тиен-3-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]мочевина	527 (M+1)
67	1-[4-[7-(4- Метансульфонилфенил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]фенил]-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	551 (M-1)
68	1-[4-[7-(4- Метансульфонилфенил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил]-3-(4- трифторметилфенил)мочевина	565 (M+1)
69	1-(4-трет-Бутилфенил)-3-[4-[7-(4- метансульфонилфенил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил]мочевина	553 (M+1)
70	1-(4-Дифторметоксифенил)-3-[4-[7-(4- метансульфонилфенил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил]мочевина	563 (M+1)
71	1-[4-[7-(4- Метансульфонилфенил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]тиазол-2-илметил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина	572 (M+1)

72	1-{4-[7-(4- Метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(2- трифторметилфенил) мочевина	565 (M+1)
73	1-(4-Бромфенил)-3-{4-[7-(4- метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	575 (M+1)
74	1-(4-Изопропилфенил)-3-{4-[7-(4- метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	539 (M+1)
75	1-{4-[7-(4- Метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}-3-п- толилмочевина	511 (M+1)
76	1-{4-[7-(4- Метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(4- феноксифенил) мочевина	589 (M+1)
77	1-(4-Хлорфенил)-3-{4-[7-(4- метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	531 (M+1)
78	1-{4-[7-(4- Метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3- метоксифенил) мочевина	527 (M+1)
79	1-{4-[7-(4- Метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(4- метоксифенил) мочевина	527 (M+1)
80	1-{4-[7-(4- Метансульфонилфенил) имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(4- трифторметоксифенил) мочевина	581 (M+1)

81	1-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	488 (M+1)
82	1-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(2- трифторметилфенил)мочевина	488 (M+1)
83	1-[3-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(4- трифторметилфенил)мочевина	488 (M+1)
84	1-(4-Изопропилфенил)-3-[3-(7-пиридин- 4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3- ил)бензил]мочевина	462 (M+1)
85	1-[3-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(2- трифторметилфенил)мочевина	488 (M+1)
86	1-(4-Дифторметоксифенил)-3-[4-(7- пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3- ил)фенил]мочевина	472 (M+1)
87	1-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)фенил]-3-(4- трифторметилфенил)мочевина	474 (M+1)
88	1-[3-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	488 (M+1)
89	1-(4-Изопропилфенил)-3-[4-(7-пиридин- 4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3- ил)фенил]мочевина	448 (M+1)
90	1-(4-трет-Бутилфенил)-3-[4-(7- пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3- ил)фенил]мочевина	462 (M+1)
91	1-[4-(7-Тиазол-2-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)фенил]-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	480 (M+1)

92	1-[4-Тиазол-2-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил]-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	494 (M+1)
93	1-[4-(7-Пиридин-3-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	488 (M+1)
94	1-[4-(7-Пиридин-2-илимидазо[1,2- а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	488 (M+1)
95	1-{4-[7-(2-Диэтиламинометилпиридин-4- ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3- ил]бензил}-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	573 (M+1)
96	1-{4-[7-(5-Диэтиламинометилпиридин-2- ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3- ил]бензил}-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	573 (M+1)
97	1-(2-Фтор-5-трифторметилфенил)-3-[4- (7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин- 3-ил)бензил]мочевина	506 (M+1)
98	1-{4-[7-(1Н-Пиразол-4-ил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3- трифторметилфенил)мочевина	477 (M+1)

Пример 99. 1-(3-Хлорфенил)-3-{4-[7-(6-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-
ил]фенил}мочевина



A. 1-{4-[7-(6-Фторпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-3-(3-трифторметилфенил)-
мочевина.

Получают по методикам аналогично примеру 55.

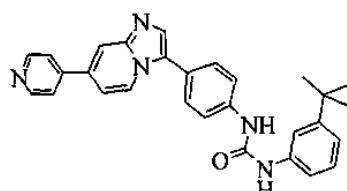
MC (ES), m/z 458 (M+1.)

B. 1-(3-Хлорфенил)-3-{4-[7-(6-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-
мочевина.

Загружают 1-{4-[7-(6-фторпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-3-(3-трифторметил-
фенил)мочевину (270 мг, 41 ммоль), пиперазин (53 мг, 0,62 ммоль), ДМСО (12 мл), K_2CO_3 (283 мг, 2,1
ммоль) в укупоренную пробкой емкость. Нагревают до 70°C и перемешивают в течение 24 ч. Охлаждают
и добавляют воду. Растворяют в MeOH и очищают на колонке SCX VARIAN® (25 г), предварительно
промытой водой и метанолом, продукт элюируют смесью 2н. NH_3 в метаноле (15%)/ДХМ (85%). Кон-
центрируют фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении. Хроматографируют с использо-
ванием SiO_2 (40 г ISCO®), элюируя с градиентом от 0 до 15% 2 М NH_3 в MeOH, уравновешивая CH_2Cl_2 .
Выпаривают растворители, сушат в вакууме при температуре 40°C, выдерживая при этой температуре в
течение 48 ч, с получением указанного в заголовке соединения 29,1 мг, (13,5%).

MC (ES), m/z 524 (M+1).

Пример 100. 1-(3-трет-Бутилфенил)-3-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-мочевина



Растворяют фосген (20% в толуоле, 3,2 мл) в CHCl_3 . К охлажденному раствору при 0°C по каплям добавляют раствор 3-трет-бутиламилина (0,149 г, 1,0 ммоль) и триэтиламина (0,202 г, 2,0 ммоль) в CHCl_3 . После завершения перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 ч. Удаляют избыток фосгена в токе азота с последующим выпариванием. Снова выпаривают досуха с толуолом. Неочищенный карбамоилхлорид используют на следующей стадии без очистки.

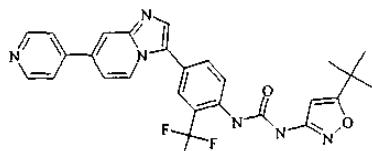
Растворяют полученный выше продукт в CHCl_3 и охлаждают на ледяной бане. К раствору добавляют раствор 7-(4-пиридинил)имидазопиридин-3-ил)-4-анилина (0,114 г, 0,40 ммоль) и триэтиламина (0,202 г). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляют CHCl_3 . Доводят pH раствора до pH 4-5, экстрагируют CHCl_3 и промывают органический слой насыщенным раствором NaCl . Объединенные органические слои концентрируют и хроматографируют на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, выход 57%).

МС (ES), m/z 462 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 100.

Прим.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), (m/z)
101	1-(4-Диметиламинофенил)-3-[4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил]мочевина	540 (M+1)
102	1-(4-Метансульфонилфенил)-3-[4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил]мочевина	575 (M+1)
103	1-[4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил]-3-[4-[3,4-диметилизоксазол-5-ил]аминосульфонил]фенил]мочевина	671 (M+1)
104	1-(4-Циано-фенил)-3-[4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил]мочевина	522 (M+1)
105	1-(5-Метилтиазол-2-ил)-3-[3-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]мочевина	441 (M+1)

Пример 106. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-трифторметилфенил]мочевина



Растворяют 4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-трифторметилфениламин (0,4 г, 1,1 ммоль) в ДХМ (40 мл) в атмосфере азота. Добавляют триэтиламин (0,39 мл, 2,5 экв.) с последующим осторожным добавлением трифосгена (0,13 г, 0,4 экв.). Спустя 15 мин при комнатной температуре добавляют 5-трет-бутилизоксазол-3-иламин (0,19 г, 1,2 экв.) и перемешивают в течение 2 дней при комнат-

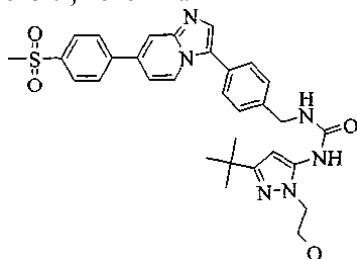
ной температуре. Гасят водой, затем разбавляют этилацетатом. Органические фракции промывают 1н. раствором NaOH и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фракции сушат над MgSO₄, затем фильтруют и концентрируют. Очищают хроматографией с обращенной фазой (5% MeCN/0,03% HCl в воде→65% MeCN/0,03% HCl в воде). Разбавляют фракции, содержащие продукт, этилацетатом, затем промывают 1н. NaOH и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушат органические фракции над MgSO₄, затем фильтруют и концентрируют с получением свободного основания (0,33 г не совсем белого твердого вещества, 56%).

MC (ES), m/z 521,1 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 106.

Пример	Название	MC
107	1-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-3-(4-трифторметилпиридин-2-ил)мочевина	493 (M+1)
108	1-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-3-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевина	487 (M+1)
109	1-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-3-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевина	487 (M+1)
110	1-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-3-(2-Фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил)мочевина	501 (M+1)
111	1-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-3-{4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевина	483 (M+1)
112	1-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-3-(2-Фтор-4-[7-[4-(4-метиллипераzin-1-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил)мочевина	612 (M+1)
113	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(2-диэтиламинометилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-Фторфенил}мочевина	556 (M+1)
114	1-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-3-[4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-трифторметилфенил]мочевина	537 (M+1)
115	1-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-3-{4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	497 (M+1)
116	1-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-3-{4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-трифторметилфенил}мочевина	551 (M+1)
117	1-(3-трет-Бутил-5-диметиламинометилфенил)-3-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевина	537 (M+1)

Пример 118. 1-[5-трет-Бутил-2-(2-гидроксиэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина



А. 1-[5-трет-Бутил-2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-2Н-пиразол-3-ил]-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина.

Указанное в заголовке соединение получают, аналогично примеру 1, из 4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензиламина и 2,2,2-трихлорэтилового эфира {5-трет-бутил-2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-2Н-пиразол-3-ил}карбаминовой кислоты.

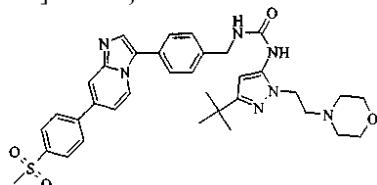
MC (ES), m/z 701 (M+1).

Б. 1-[5-трет-Бутил-2-(2-гидроксиэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина.

В круглодонной колбе растворяют 1-[5-трет-бутил-2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-2Н-пиразол-3-ил]-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевину (0,26 г, 0,37 ммоль) в ТГФ (5 мл) в атмосфере N₂. С помощью шприца добавляют TBAF (0,41 мл 1 М раствора в ТГФ, 1,1 экв.) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь загружают непосредственно на колонку диоксида кремния и очищают (EtOAc→5% MeOH/ДХМ→10% 2 M NH₃ в MeOH/ДХМ) с получением бледно-желтого твердого вещества (0,168 г, 77%).

MC (ES), m/z 587 (M+1).

Пример 119. 1-[5-трет-Бутил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина



А. 2-[3-трет-Бутил-5-(3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-уреидо)пиразол-1-ил]этиловый эфир метансульфоновой кислоты.

В круглодонной колбе в атмосфере N₂ растворяют 1-[5-трет-бутил-2-(2-гидроксиэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевину (0,2 г, 0,34 ммоль) и триэтиламин (0,48 мл, 10 экв.) в ДХМ (20 мл). По каплям добавляют метансульфонилхлорид (0,13 мл, 4,8 экв.) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Неочищенную реакционную смесь загружают непосредственно на силикагель и очищают (EtOAc→5% MeOH/ДХМ) с получением желтого твердого вещества (0,22 г, 97%).

MC (ES), m/z 665 (M+1).

Б. 1-[5-трет-Бутил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина.

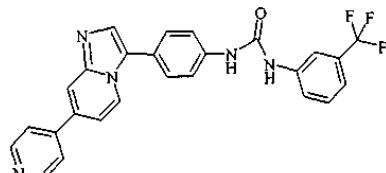
В круглодонной колбе растворяют 2-[3-трет-бутил-5-(3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-уреидо)пиразол-1-ил]этиловый эфир метансульфоновой кислоты (75 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (2 мл). Добавляют морфолин (0,1 мл, 10 экв.) и нагревают реакционную смесь до 70°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, затем промывают водой, 1н. NaOH и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очищают соединение на колонке с силикагелем (EtOAc→5% MeOH/ДХМ→10% 2 M NH₃ в MeOH/ДХМ) с получением бледно-желтого твердого вещества (46 мг, 62%).

MC (ES), m/z 656 (M+1).

Следующее соединение получают по методикам аналогично примеру 119.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), (m/z)
120	1-[5-трет-Бутил-2-(2-пиперидин-1-илэтил)-2H-пиразол-3-ил]-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	654 (M+1)

Пример 121. 1-[4-(7-Пиридин-4-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)фенил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



А. 4-{[3-(3-Трифторметилфенил)уреидо]фенил}бороновая кислота.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, оборудованную пробкой, иглой для N_2 и магнитной мешалкой, помещают гидрохлоридную соль (4-аминофенил)бороновой кислоты (2,46 г, 14,2 ммоль), дизопропилэтиламин (3,6 г, 4,7 мл, 28,4 ммоль), CH_2Cl_2 (сухой) (40 мл), ДМСО (2 мл). Реакционную смесь дезоксигенируют N_2 в течение 4 мин и добавляют раствор 3-трифторметилфенилизоцианата (15,7 мг, 0,012 мл, 0,084 ммоль) в (17 мл) при комнатной температуре. Перемешивают смесь в течение 24 ч. Смесь упаривают при пониженном давлении с получением рыжевато-коричневого твердого вещества 7,6 г, которое используют непосредственно в следующей реакции.

MC (ES), m/z 324 (M+1).

В. 1-[4-(7-Хлоримидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)фенил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, оборудованную пробкой, иглой для N_2 , магнитной мешалкой и нагревательным кожухом для контроля температуры, помещают 4-{[3-(3-трифторметилфенил)уреидо]фенил}бороновую кислоту (6,10 г, 18,8 ммоль), 7-хлор-3-йодимидаzo[1,2-a]пиридин (5,0 г, 18 ммоль), Cs_2CO_3 (13,19 г, 40,5 ммоль), ДМФА (70 мл) и $EtOH$ (12 мл). Смесь дезоксигенируют N_2 и добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (417 мг). Нагревают смесь до 70°C, выдерживают при этой температуре в течение 18 ч. Выливают реакционную смесь в холодную воду (400 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Отфильтровывают твердые вещества. Растворяют неочищенный продукт в CH_2Cl_2 и хроматографируют с использованием SiO_2 , элюируя с градиентом от 0 до 8% 2 M NH_3 в $MeOH$, уравновешивая CH_2Cl_2 . Сuspendируют наполовину чистый продукт в $MeOH/CH_2Cl_2$, затем растирают с минимальным количеством гексана с получением желтого твердого вещества. Сушат твердое вещество в вакуумной печи с получением 3,38 г указанного в заголовке соединения. Дополнительное количество продукта (1,0 г) получают в результате концентрирования фильтрата.

MC (ES), m/z 431 (M+1).

С. 1-[4-(7-Пиридин-4-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)фенил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина.

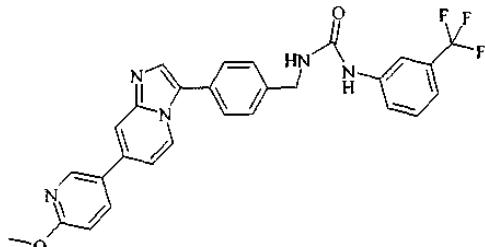
В закупоренный пробкой флакон емкостью 5 мл помещают маленькую магнитную мешалку, 1-[4-(7-хлоримидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)фенил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевину (250 мг, 0,58 ммоль), 4-пиридинилбороновую кислоту (77,4 мг, 0,63 ммоль, 1,1 экв.), S-phos (236 мг), $Pd(OAc)_2$ (60 мг), K_3PO_4 (237 мг, 1,12 ммоль) и смесь 1,4-диоксан/ H_2O (2:1). Реакционную смесь нагревают до 50°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 ч, охлаждают и очищают на колонке SCX VARIAN® (10 г), предварительно промытой водой и метанолом, и элюируют продукт 2н. NH_3 в метаноле. Концентрируют фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении, переносят остаток в CH_2Cl_2 и хроматографируют с использованием SiO_2 , элюируя смесью 2 M NH_3 в $MeOH$, уравновешивая CH_2Cl_2 с градиентом от 0 до 10%. Концентрируют фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении, затем сушат в вакуумной печи при температуре 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества 61,8 мг (22,5%).

MC (ES), m/z 474 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 121C.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), (m/z)
122	1-{4-[7-(4-Диметиламинометилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина	530 (M+1)
123	1-{4-[7-(6-Метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина	504 (M+1)

Пример 124. 1-{4-[7-(6-Метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



А. 1-[4-(7-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина.

В колбу объемом 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, помещают 4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензиламин (720 мг, 2,79 ммоль), дизопропилэтиламин (723 мг, 0,93 мл, 5,6 ммоль) и ТГФ (28 мл). Продувают колбу азотом и с помощью шприца добавляют 3-трифторметилфенилизоцианат (1,04 г, 0,77 мл, 5,6 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Концентрируют реакционную смесь в вакууме и хроматографируют остаток с использованием SiO_2 , элюируя с градиентом от 1 до 15% 2 М NH_3 в MeOH , уравновешивая CH_2Cl_2 . Концентрируют фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении и сушат полученное твердое вещество цвета слоновой кости в вакуумной печи при температуре 40°C с получением указанного в заголовке соединения 624 мг (50,3%).

МС (ES), m/z 445,3 (M+1).

Б. 1-{4-[7-(6-Метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина.

В закупоренный пробкой флакон емкостью 5 мл помещают маленькую магнитную мешалку, 1-[4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевину (208 мг, 0,46 ммоль), 6-метоксипиридин-3-илбороновую кислоту (0,51 ммоль, 1,1 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (23,6 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мг), K_3PO_4 (218 мг, 1,03 ммоль) и смесь диоксан/ H_2O (2:1, 3 мл). Дезоксигенируют реакционную смесь N_2 и нагревают до 40°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 ч. Охлаждают смесь и выливают в делительную воронку, содержащую CH_2Cl_2 (45 мл) и H_2O (2 мл). Экстрагируют CH_2Cl_2 и выпаривают при пониженном давлении. Смешивают остаток с CH_2Cl_2 и небольшим количеством ацетона. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают небольшим количеством CH_2Cl_2 и сушат на воздухе. Твердое вещество сушат в вакуумной печи при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (выход 56%).

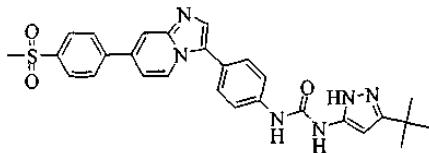
МС (ES), m/z 518 (M+1).

Следующее соединение получают по методикам аналогично примеру 124B.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа МС (ES), (m/z)
125	1-{4-[7-(4-Диметиламинометилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина	544 (M+1)

Пример 126. 1-(5-трет-Бутил-2Н-пиразол-3-ил)-3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-

а]пиридин-3-ил]фенил} мочевина



В круглодонную колбу помещают 1-(4-бромфенил)-3-(5-трет-бутил-2Н-пиразол-3-ил)мочевину (0,41 г, 1,2 ммоль), трициклогексилфосфин (24 мг, 0,07 экв.), ацетат калия (0,36 г, 3 экв.), бис-(пинаколят)дигор (0,34 г, 1,1 экв.) и ДМСО (5 мл). Полученную смесь тщательно дезоксигенируют N_2 , затем добавляют трис-(дibenзилиденацетон)дипалладий(0) (33 мг, 0,03 экв.) и нагревают до 100°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и промывают водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой пропускают через слой Celite®, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением остатка (0,72 г).

MC (ES) обнаруживает m/z 385,4 (M+1).

К полученному остатку добавляют 3-йод-7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин (0,25 г, 0,62 ммоль), карбонат калия (0,26 г, 1,86 ммоль), диоксан (10 мл) и воду (5 мл). Полученную смесь тщательно дезоксигенируют N_2 , затем добавляют дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (13 мг, 0,03 экв.) и кипятят реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрируют досуха и суспензируют в ацетон и фильтруют для удаления нерастворимых веществ. Фильтрат концентрируют, затем очищают на колонке с кремния диоксидом (1:1 гексан/EtOAc \rightarrow 1:2 гексан/EtOAc \rightarrow EtOAc \rightarrow 5% MeOH/ДХМ) с получением неочищенного продукта. Растирают с ДХМ, получая бледно-желтое твердое вещество (0,059 г, 18%).

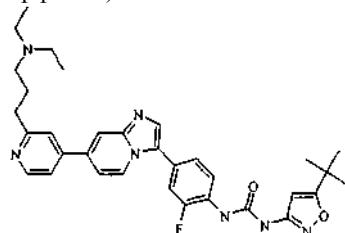
MC (ES), m/z 529 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 126.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
127	1-[2-Фтор-4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина	569 (M+1)
128	1-[5-трет-Бутилизоксазол-3-ил]-3-[2,6-дифтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевина	489 (M+1)
129	Метансульфонат 1-[5-трет-бутилизоксазол-3-ил]-3-[2-фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]мочевины	485 (M+1)
130	1-[5-трет-Бутилизоксазол-3-ил]-3-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевина	471 (M+1)
131	1-[5-трет-Бутилизоксазол-3-ил]-3-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]мочевина	485 (M+1)
132	1-[5-трет-Бутилизоксазол-3-ил]-3-[2-фтор-4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил]мочевина	562 (M+1)

133	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{2-фтор-4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевина	548 (M+1)
134	4-(3-{4-[3-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)уреидо]-3-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-N,N-бис-(2-гидроксиэтил)бензамид	601 (M+1)
135	Метансульфонат 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-[2-фтор-4-(7-пиридин-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевины	471 (M+1)
136	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевина	471 (M+1)
137	Трифторацетат 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-[3-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевины	471 (M+1)
138	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{2-фтор-4-[7-(3-фторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевина	489 (M+1)
139	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{2-фтор-4-[7-(2-изопропилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевина	513 (M+1)
140	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(2-этилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-фторфенил}мочевина	499 (M+1)
141	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-[7-[2-оксо-1-(3-пиперидин-1-илпропил)-1,2-дигидропиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил)мочевина	612 (M+1)
142	1-(5-трет-Бутилизотиазол-3-ил)-3-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]мочевина	487 (M+1)

Пример 143. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-{7-[2-(3-диэтиламинопропил)пиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-фторфенил)мочевина



А. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-{7-[2-(3,3-диэтоксипропил)пиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-фторфенил)мочевина.

Получают по методикам аналогично примеру 99.

ЖХМС (ES), m/z 601 (M+1).

В. Гидрохлорид 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-{7-[2-(3-оксопропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)мочевины.

Суспендируют 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-{7-[2-(3,3-диэтоксипропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-фторфенил) мочевину (1 г, 1,7 ммоль) в этилацетате (35 мл). Добавляют 1н. HCl (водн., 3,3 мл, 2 экв.) и перемешивают при комнатной температуре. Спустя 1,5 ч концентрируют досуха с получением твердого вещества оранжевого цвета (0,98 г, 105%).

MC (ES), m/z 527 (M+1).

С. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-{7-[2-(3-диэтиламинопропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-фторфенил)мочевина.

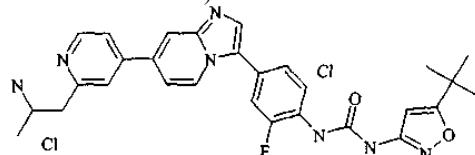
Растворяют гидрохлорид 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-{7-[2-(3-оксопропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)мочевины (0,5 г, 0,89 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) в атмосфере азота. Добавляют диэтиламин (0,46 мл, 5 экв.) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Утром добавляют натрия триацетоксиборгидрид (0,38 г, 2 экв.) и перемешивают в течение 20 мин. В этой точке добавляют избыток диэтиламина и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Концентрируют досуха и очищают на силикагеле (10% метанол/ДХМ) с получением загрязненного продукта. Очищают хроматографией с обращенной фазой (25% MeCN/0,03% HCl в воде→100% MeCN). Фракции, содержащие продукт, разбавляют этилацетатом, затем промывают 1н. NaOH, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушат органические фракции над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением свободного основания (0,083 г, 16%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ES), m/z 584,2 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 143.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
144	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-{7-[2-(3-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)мочевина	598 (M+1)
145	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-[2-фтор-4-(7-{2-[3-(2,2,2-трифтор-этиламино)пропил]пиридин-4-ил}имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил]мочевина	610 (M+1)
146	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-[2-фтор-4-(7-{2-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]пиридин-4-ил}имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил]мочевина	572 (M+1)

Пример 147. Дигидрохлорид 1-(4-{7-[2-(2-аминопропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-фторфенил)-3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)мочевины



А. трет-Бутиловый эфир {2-[4-(3-{4-[5-трет-бутилизоксазол-3-ил]уреидо}-3-фторфенил)-имидаzo[1,2-а]пиридин-7-ил)пиридин-2-ил]-1-метилэтил}карбаминовой кислоты.

Получают по методикам аналогично примеру 99 из трет-бутилового эфира {2-[4-(3-йодимидаzo[1,2-а]пиридин-7-ил)пиридин-2-ил]-1-метилэтил}карбаминовой кислоты.

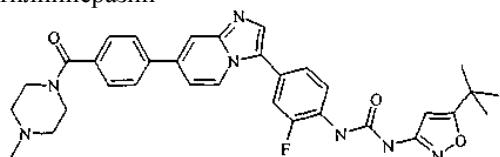
MC (ES), m/z 628 (M+1).

Б. Дигидрохлорид 1-(4-{7-[2-(2-аминопропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-фторфенил)-3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)мочевины.

Получают по методикам аналогично примеру 108 Е.

ЖХМС (ES), m/z 528 (M+1).

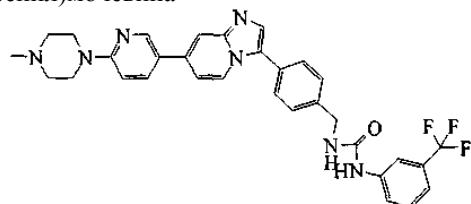
Пример 148. 4-[4-(3-{4-[3-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)уреидо]-3-фторфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)бензоил]-1-метилпiperазин



Получают по методикам аналогично получению трет-бутилового эфира 4-[4-(3-{4-[3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)уреидо]-3-фторфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)бензоил]пiperазин-1-карбоновой кислоты.

MC (ES), m/z 596 (M+1).

Пример 149. 1-(4-{7-[6-(4-Метилпiperазин-1-ил)пиридин-3-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}бензил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



А. трет-Бутиловый эфир (4-{7-[6-(4-метилпiperазин-1-ил)пиридин-3-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}бензил)карбаминовой кислоты.

Растворяют трет-бутиловый эфир {4-[7-(6-фторпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}карбаминовой кислоты (0,500 г, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) и N-метилпiperазин (0,53 мл, 4,78 ммоль, 4,0 экв.) в ДМСО (20 мл). Добавляют K₂CO₃ (0,330 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи. Смесь выливают на 20 мл льда. Твердое вещество отфильтровывают и очищают хроматографией на силикагеле с градиентом 0-5% MeOH/ДХМ с получением указанного в заголовке соединения 0,408 г (0,82 ммоль, 70%) в виде слабо-желтого твердого вещества. Твердое вещество используют непосредственно в реакции В ниже.

MC (ES), m/z 499 (M+1).

В. 1-(4-{7-[6-(4-Метилпiperазин-1-ил)пиридин-3-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}бензил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевина.

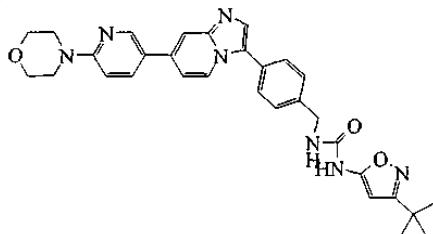
Получают по методикам аналогично примеру 105.

MC (ES), m/z 586 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 149.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
150	1-{4-[7-(6-Морфолин-4-илпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина	573 (M+1)
151	1-{4-[7-(6-Диметиламинопиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина	517 (M+1)
152	1-{4-[7-(6-(2-Пирролидин-1-илэтиламино)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина	586 (M+1)

Пример 153. 1-(3-трет-Бутилизоксазол-5-ил)-3-{4-[7-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина



Растворяют трет-бутиловый эфир 1-{4-[7-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}карбаминовой кислоты (0,40 г, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ/МеOH (2:1, 18 мл).

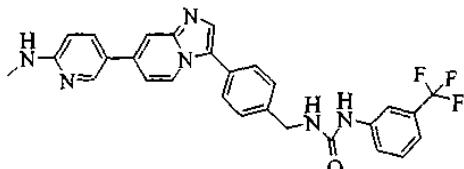
Добавляют HCl (4,0 М в диоксане, 4 мл). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение ночи. Выпаривают в вакууме и растворяют в ДМСО (12 мл). Добавляют триэтиламин (0,46 мл, 3,28 ммоль, 4 экв.) и 2,2,2-трихлорэтиловый эфир (3-трет-бутилизоксазол-5-ил)карбаминовой кислоты (0,130 г, 0,41 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Выливают реакционную смесь на 40 мл льда. Отфильтровывают твердое вещество и очищают хроматографией на силикагеле с градиентом 0-5% МеOH/ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (0,328 г, 72% выход).

MC (ES), m/z 552 (M+1).

Следующее соединение получают по методикам аналогично примеру 153.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
154	1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина	552 (M+1)

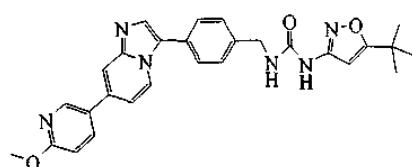
Пример 155. 1-{4-[7-(6-Метиламинопиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



Растворяют 1-{4-[7-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевину (0,220 г, 0,435 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (2 мл). Добавляют K₂CO₃ (0,120 г, 0,870 ммоль, 2,0 экв.). Добавляют пиперазин (0,150 г, 1,74 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Выливают реакционную смесь на 40 мл льда и фильтруют. Желтое твердое вещество очищают хроматографией на силикагеле с градиентом 0-5% МеOH/ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения 0,170 г (0,33 ммоль, 76%) в виде слабо-желтого твердого вещества.

MC (ES), m/z 518 (M+1).

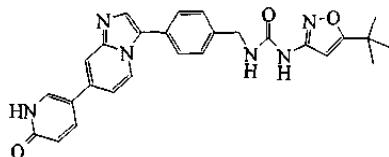
Пример 156. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(6-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина



Растворяют трет-бутиловый эфир {4-[7-(6-фторпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}карбаминовой кислоты (0,990 г, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ/МеOH (3:1, 120 мл). Добавляют HCl (4,0 М в диоксане 14 мл). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение ночи. Выпаривают смесь в вакууме и растворяют остаток в смеси МеOH/диоксан (1:2, 90 мл) и триэтиламина (2 мл, 14,22 ммоль, 6 экв.). Добавляют 2,2,2-трихлорэтиловый эфир 5-трет-бутилизоксазол-3-ил)карбаминовой кислоты и перемешивают реакционную смесь при температуре 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Очищают реакционную смесь хроматографией на силикагеле с градиентом 0-5% МеOH/ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения 0,708 г (1,43 ммоль, 60%) в виде слабо-желтого твердого вещества.

MC (ES), m/z 497 (M+1).

Пример 157. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевина

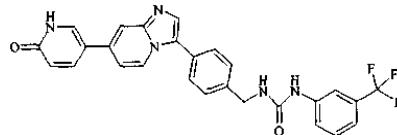


Растворяют 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(6-метоксилипидин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевину (0,408 г, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в HBr (~48%, 4 мл) и перемешивают при температуре 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Выпаривают реакционную смесь в вакууме и очищают в четыре стадии:

- 1) флэш-хроматография интенсивного катионного обмена;
- 2) ВЭЖХ с обращенной фазой; смесь очищают ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке C18 с использованием градиента 5-65% ацетонитрила против 0,03% водного HCl;
- 3) флэш-хроматография интенсивного катионного обмена и
- 4) хроматография на силикагеле с градиентом 0-10% MeOH/двойная колонка (DC) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,156 г).

MC (ES), m/z 483 (M+1).

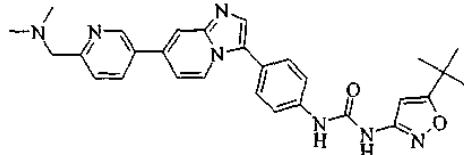
Пример 158. 1-{4-[7-(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



1-{4-[7-(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевину получают из 1-{4-[7-(6-фтормиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-3-(3-трифторметилфенил)мочевины согласно последовательности стадий, содержащихся в методике, аналогично использованной для получения 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}мочевины.

MC (ES), m/z 504 (M+1).

Пример 159. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(6-диметиламинометилпиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевина



А. (5-Бромпиридин-2-илметил)диметиламин.

Помещают 5-бром-2-бромметилпиридин (1,7 г, 6,7 ммоль, 1 экв.) [Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 4(1), 99] в круглодонную колбу объемом 250 мл с коротким горлышком, растворяют в 100 мл ТГФ, охлаждают до 0°C и обрабатывают 2 М раствором N,N-диметиламина в ТГФ (9 мл, 18 ммоль, 2,7 экв.). Спустя 2 ч реакционную смесь упаривают, разбавляют 50 мл CH₂Cl₂ и промывают 20 мл воды. Органические фракции сушат и концентрируют с получением 0,90 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

MC (ES), m/z 217 (M+1).

Б. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-{4-[7-(6-диметиламинометилпиридин-3-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}мочевина

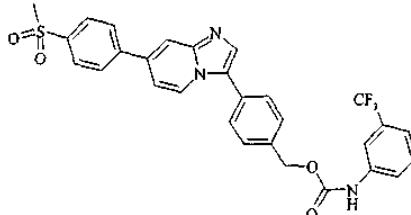
В круглодонной колбе с коротким горлышком перемешивают суспензию 4-(7-хлоримидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фениламина (1 г, 4,1 ммоль, 1 экв.) в 30 мл 1,4-диоксана с бис-(пинаколят)дигором (1,56 г, 6,15 ммоль, 1,5 экв.), ацетатом калия (1,2 г, 12 ммоль, 3 экв.) и 2-бифенил-бис-циклогексилфосфином (0,29 г, 0,82 ммоль, 0,20 экв.). Дезоксигенируют полученную суспензию двумя циклами по 10 мин удаление/барботирование азота через суспензию. Присоединяют к колбе обратный холодильник, добавляют ацетат палладия (0,046 г, 0,21 ммоль, 0,05 экв.) и перемешивают смесь в атмосфере азота при 80°C, выдерживают при этой температуре в течение ночи. Фильтруют горячую смесь через слой Celite® ~1 см, промывают 50 мл метанола, концентрируют объединенный фильтрат и промывают с получением промежуточного соединения боронатного эфира в виде коричневого пастообразного твердого вещества. Растворяют твердое вещество в 60 мл смеси 1,4-диоксан/вода (1:1) и обрабатывают (5-бромпиридин-2-илметил)диметиламином (0,90 г, 3,6 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)-палладием(0) (0,21 г, 0,18 ммоль) и карбонатом натрия (1,1 г, 0,011 ммоль). Дезоксигенируют полученную суспензию двумя циклами по 10 мин удаление/барботирование азота через суспензию. Присоеди-

няют к колбе обратный холодильник и перемешивают смесь в атмосфере азота при температуре 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и доводят pH до 5 1н. HCl. Наносят смесь на картридж SCX Mega Bond-Elut™ 25 г (VARIAN), предварительно промытый 200 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1). После загрузки с помощью вакуума картридж промывают 300 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1), затем элюируют 160 мл 2 М NH₃-MeOH. Основный элюат концентрируют в вакууме и растворяют промежуточное соединение фениламина в 30 мл ДМСО. Добавляют триэтиламин (0,50 г, 4,9 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутилизоксазол-3-ил)карбаминовой кислоты (1,3 г, 4,1 ммоль), дезоксигенируют смесь N₂ в течение 5 мин и нагревают до 70°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и доводят pH до 5 1н. HCl. Наносят смесь на картридж SCX Mega Bond-Elut™ 25 г (VARIAN), предварительно промытый 200 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1). После загрузки с помощью вакуума картридж промывают 300 мл смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1), затем элюируют 160 мл 2 М NH₃-MeOH.

Основный элюат концентрируют в вакууме. Полученное коричневое масло очищают хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки 25 см×50,8 мм (внутренний диаметр) с наполнителем (размер частиц 10 мкм). Элюируют MeCN/0,03% HCl H₂O (от 5:95 до 65:35) в течение 30 мин с получением 0,35 г указанного в заголовке соединения (общий выход 17%).

MC (ES), m/z 510 (M+1).

Пример 160. 4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензиловый эфир (3-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты



А. [4-(7-Хлоримиазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]метанол.

В атмосфере N₂ в круглодонную колбу объемом 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, нагревательным кожухом для контроля температуры и холодильником, помещают 7-хлор-3-йодимиазо[1,2-а]пиридин (1,0 г, 3,6 ммоль), 4-(гидроксиметил)фенилбороновую кислоту (570 мг, 3,75 ммоль), 2 М K₂CO₃ (7 мл), диметоксизетан (DME, 25 мл). Дезоксигенируют пропусканием азота и добавляют Pd(TPP)₄ (200 мг, 0,17 ммоль 5 мол.%) и нагревают реакционную смесь до 65°C, выдерживая при этой температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают и сливают нижнюю водную фракцию (5 мл). Выпаривают реакционную смесь в вакууме при температуре 42°C для удаления DME. Переносят остаток в CH₂Cl₂ и промывают водой (15 мл). Выпаривают CH₂Cl₂ и хроматографируют с получением масла, которое затвердевает при стоянии с образованием твердого вещества цвета слоновой кости 670 мг (72%).

MC (ES), m/z 259,1 (M+1).

В. {4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил} метанол.

В атмосфере N₂ в круглодонную колбу объемом 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, нагревательным кожухом для контроля температуры и холодильником, помещают [4-(7-хлоримиазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил] метанол (1,11 г, 4,3 ммоль), 4-(метилсульфонил)фенилбороновую кислоту (1,27 г, 6,4 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (236 мг), Pd(OAc)₂ (60 мг), K₃PO₄ (3,6 г, 16,9 ммоль), смесь диоксан/H₂O (2:1, 50 мл), EtOH-(3A) (5 мл). Реакционную смесь нагревают при продувании азотом с помощью иглы, затем нагревают до 65°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и сливают нижний слой (8 мл). Выпаривают реакционную смесь в вакууме, растворяют остаток в теплом MeOH и фильтруют для удаления Pd(0) твердого вещества. Промывают твердое вещество теплым MeOH и объединяют все метанольные фракции (общий объем 1 л). Выпаривают растворенный неочищенный продукт в вакууме с 20 г SiO₂ досуха, затем хроматографируют с использованием SiO₂, элюируя с градиентом от 0% до 10% 2 М NH₃ в MeOH, уравновешивая CH₂Cl₂. Сушат продукт в вакуумной печи при температуре 40°C в течение 24 ч с получением желтого твердого вещества 1,64 г (100%), возможно захваченный растворитель.

MC (ES), m/z 379 (M+1).

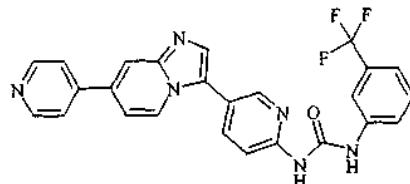
С. 4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензиловый эфир (3-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты.

На ледяной бане охлаждают закупоренный пробкой флакон объемом 12 мл, который продувают N₂, добавляют {4-[7-(4-метансульфонилфенил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил} метанол (32 мг, 0,084 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл). Во флакон помещают (ααα)-трифторметилолизоцианат (15,7 мг, 0,012 мл, 0,084 ммоль). Снимают реакционную смесь с ледяной бани и перемешивают при комнатной температуре. В реакционную смесь помещают вторую порцию (ααα)-трифторметилолизоцианата (15,7 мг, 0,012 мл, 0,084 ммоль) и нагревают до 35°C, выдерживая при этой температуре в течение 6 ч. Хромато-

графириуют неочищенную реакционную смесь на SiO_2 , элюиуя с градиентом от 0 до 8% 2 М NH_3 в MeOH , уравновешивая CH_2Cl_2 . Сушат продукт в вакуумной печи при температуре 40°C в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения 23,5 мг (49%).

MC (ES), m/z 566 (M+1).

Пример 161. 1-[5-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-3-(м-трифторметилфенил)мочевина



А. 1-(5-Бромпиридин-2-ил)-3-(м-трифторметилфенил)мочевина.

При комнатной температуре к раствору 5-бромпиридин-2-иламина (1,190 г, 6,88 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляют 3-трифторметилфенилизоцианат (0,96 мл, 6,88 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровывают и промывают метанолом (2×10 мл). Твердое вещество сушат с получением 1,81 г (5,0 ммоль, 73%) указанного в заголовке соединения.

MC (ES), m/z 360, 362 (M+1).

В. 1-[5-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-3-(м-трифторметилфенил)мочевина.

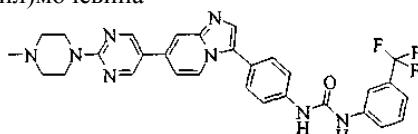
К раствору 1-(5-бромпиридин-2-ил)-3-(м-трифторметилфенил)мочевины (0,520 г, 1,44 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (12 мл) добавляют бис-(пинаколят)дигор (0,410 г, 1,59 ммоль, 1,1 экв.), трициклогексилфосфин (0,048 г, 12 мол.-%), ацетат калия (0,211 г, 1,5 экв.) и трис-(дibenзилидинацетон)дипалладий(0) (0,066 г, 5 ммоль, %). Реакционную смесь дезоксигенируют и перемешивают в атмосфере азота при температуре 80°C в течение приблизительно 16 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 3-йод-7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (0,460 г, 1,44 ммоль, 1,0 экв.), раствор карбоната натрия (2М, 3 мл) и тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,083 г, 5 ммоль, %). Дезоксигенируют реакционную смесь и перемешивают при температуре 80°C в течение 6 ч, охлаждают, затем очищают на картридже SCX (VARIAN), как в примере 115. Концентрируют продукт, элюированный на картридже SCX и очищают фланш-хроматографией на силикагеле с градиентом 0-4% метанола в дихлорметане, с получением 0,450 г (0,99 ммоль, 69%) указанного в заголовке соединения.

MC (ES), m/z 475 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 161.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES) (m/z)
162	1-[5-(7-Тиазол-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]-3-(м-трифторметилфенил)мочевина	481 (M+1)
163	1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-[5-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]мочевина	454 (M+1)
164	1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-[5-(7-тиазол-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]мочевина	460 (M+1)

Пример 165. 1-(4-{7-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-5-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



А. 3-(4-Нитрофенил)-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин.

Объединяют 7-хлор-3-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин (0,417 г, 1,52 ммоль), бис-(пинаколят)дигор (0,426 г, 1,68 ммоль), трициклогексилфосфин (0,051 г, 0,183 ммоль) и ацетат калия (0,224 г, 2,29 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Через смесь барботируют азот в течение 5 мин. Добавляют

трист-(дibenзилиденацетон)дипалладий(0) (0,070 г, 0,076 ммоль). Нагревают смесь до 80°C, перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Фильтруют смесь через Celite® 521 и концентрируют полученный раствор до получения оранжевого масла, которое используют как таковое (неочищенный).

MC (ES), m/z 366 (M+1).

В. 7-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пирамидин-5-ил]-3-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин.

Объединяют 3-(4-нитрофенил)-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (0,556 г, 1,52 ммоль), 5-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирамидин, HCl (0,447 г, 1,52 ммоль) и карбонат калия (0,842 г, 6,09 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (10 мл). Через смесь в течение 5 мин барботируют азот. Добавляют дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (0,032 г, 0,046 ммоль).

Присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь до 110°C, перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Концентрируют смесь досуха в вакууме. Суспендируют полученное твердое вещество в смеси дихлорметан/метанол и фильтруют через Celite® 521. Концентрируют раствор в вакууме. Очищают колоночной хроматографией (этилацетат→10% метанол в дихлорметане) с получением продукта (0,372 г, 59%, две стадии).

MC (ES), m/z 416 (M+1).

С. 1-(4-{7-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пирамидин-5-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевина.

Объединяют 7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирамидин-5-ил]-3-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин (0,318 г, 0,765 ммоль), хлорид железа(III) (0,006 г, 0,038 ммоль) и 1,1-диметилгидразин (0,58 мл, 7,65 ммоль) в метаноле (10 мл).

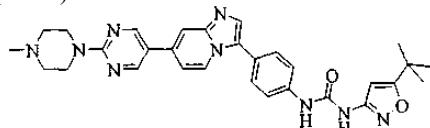
Присоединяют обратный холодильник, нагревают смесь до 70°C, перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Суспендируют смесь в дополнительном количестве метанола и фильтруют через Celite® 521. Концентрируют раствор в вакууме. Очищают колоночной хроматографией (этилацетат→5% метанола в дихлорметане→8% метанола в дихлорметане→10% метанола в дихлорметане) с получением желтого твердого вещества - аминного промежуточного соединения, 4-{7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирамидин-5-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фениламина. Используют как таковое.

MC (ES), m/z 386 (M+1).

Объединяют амин (0,164 г, 0,425 ммоль), 3-трифторметилфенилизоцианат (0,060 мл, 0,425 ммоль) и триэтиламин (0,119 мл, 0,851 ммоль) в ДМСО (5 мл). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 90 мин. Экстрагируют смесь этилацетатом для отделения от воды. Органическую фракцию промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия. Полученные органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очищают колоночной хроматографией (этилацетат→5% метанола в дихлорметане→10% метанола в дихлорметане) с получением продукта (0,056 г, 13%, две стадии).

MC (ES), m/z 573 (M+1).

Пример 166. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-{7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирамидин-5-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)мочевина



А. 7-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пирамидин-5-ил]-3-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин.

Объединяют 3-(4-нитрофенил)-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (0,556 г, 1,52 ммоль), 5-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирамидин HCl (0,447 г, 1,52 ммоль) и карбонат калия (0,842 г, 6,09 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (10 мл). Через смесь барботируют азот в течение 5 мин. Добавляют дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (0,032 г, 0,046 ммоль). Присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь до 110°C, перемешивают в течение ночи (15 ч) и охлаждают до комнатной температуры. Концентрируют смесь досуха в вакууме. Суспендируют полученное твердое вещество в смеси дихлорметан/метанол и фильтруют через Celite® 521. Концентрируют раствор в вакууме. Очищают колоночной хроматографией (этилацетат→10% метанола в дихлорметане) с получением продукта (0,372 г, 59%, две стадии).

MC (ES), m/z 416 (M+1).

В. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-{7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирамидин-5-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)мочевина

Объединяют 7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирамидин-5-ил]-3-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин (0,372 г, 0,895 ммоль), хлорид железа(III) (0,007 г, 0,045 ммоль) и 1,1-диметилгидразин (0,68 мл, 8,95 ммоль) в метаноле (10 мл). Присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь до 70°C, перемешивая в течение ночи (15 ч), затем охлаждают до комнатной температуры. Суспендируют смесь в дополнительном количестве метанола и фильтруют через Celite® 521. Концентрируют раствор в

вакууме с получением желтого твердого вещества - аминного промежуточного соединения, 4-{7-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)пирамидин-5-ил]имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фениламина. Используют как таковое.

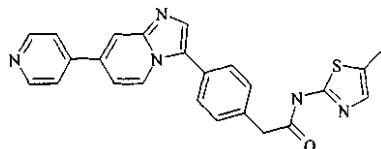
МС (ES), m/z 386 (M+1).

Объединяют амин (0,323 г, 0,838 ммоль), 2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутилизоксазол-3-ил)карбаминовой кислоты (0,291 г, 0,922 ммоль) и триэтиламин (0,128 мл, 0,922 ммоль) в ДМСО (10 мл). Нагревают смесь до 70°C, перемешивают в течение ночи и охлаждают до комнатной температуры. Экстрагируют смесь этилацетатом для отделения от воды. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия.

Полученные органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очищают колоночной хроматографией (этилацетат→10% метанола в дихлорметане→10% 2 М NH₃ в MeOH в дихлорметане) с получением продукта (0,057 г, 11%, две стадии).

МС (ES), m/z 552 (M+1).

Пример 167. N-(5-Метилтиазол-2-ил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимиазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид



А. трет-Бутиловый эфир [4-(7-пиридин-4-илимиазо[1,2а]пиридин-3-ил)фенил]уксусной кислоты.

Получают по методикам примера 219 (ниже), с использованием трет-бутилового эфира 4-бромфенилуксусной кислоты и 7-пиридин-4-илимиазо[1,2а]пиридина в качестве реагентов для сочетания. Очищают смесь на колонке SCX с использованием смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1)/1:1 CH₂Cl₂/2н. NH₃-MeOH. Концентрируют элюят с получением покрытого коркой желто-оранжевого твердого вещества и очищают полученное твердое вещество на картридже диоксида кремния 120 г с использованием 100% CH₂Cl₂ в течение 5 мин, с последующим градиентом 0→5% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 35 мин. Соответствующие фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

МС (ES) m/z 386 (M+1).

В. [4-(7-Пиридин-4-илимиазо[1,2а]пиридин-3-ил)фенил]уксусная кислота.

Суспенцируют трет-бутиловый эфир [4-(7-пиридин-4-илимиазо[1,2а]пиридин-3-ил)фенил]-уксусной кислоты (370 мг, 0,96 ммоль) в 10 мл раствора 4н. HCl в диоксане, добавляют 1 мл воды и перемешивают полученный прозрачный желтый раствор в течение ночи при комнатной температуре. Концентрируют досуха, растворяют в смеси CH₂Cl₂/MeOH и очищают на картридже SCX 10 г, загружая и промывая смесью CH₂Cl₂/MeOH (1:1). Элюируют свободное основание смесью CH₂Cl₂/2н. NH₃-MeOH (1:1) и концентрируют досуха.

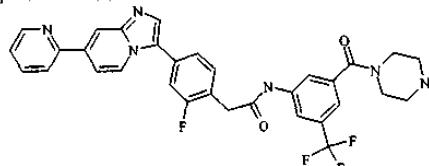
ЖХМС (ES) m/z 330 (M+1).

С. N-(5-Метилтиазол-2-ил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимиазо[1,2а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид.

Добавляют [4-(7-пиридин-4-илимиазо[1,2а]пиридин-3-ил)фенил]уксусную кислоту (130 мг, 0,39 ммоль) к смеси 5 мл ТГФ и 3 мл ДМСО, на короткое время нагревают до 70°C, затем охлаждают до комнатной температуры с получением слегка мутного желтого раствора. Добавляют 4-метилморфолин (48 мг, 52 мкл, 0,47 ммоль, 1,2 экв.), 2-амино-5-метилтиазол (54 мг, 0,47 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. К полученной смеси добавляют DMTMM (131 мг, 0,47 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивают густую суспензию при комнатной температуре. Разбавляют полученный оранжевый раствор 30 мл воды и отфильтровывают хлопья твердого вещества. Растворяют твердое вещество в CH₂Cl₂ и минимальном количестве MeOH, очищают на картридже диоксида кремния 40 г в течение 5 мин с использованием 100% CH₂Cl₂ и далее с градиентом 0→5% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 35 мин. Соответствующие фракции объединяют, концентрируют и сушат с получением 75 мг указанного в заголовке соединения в виде пушистого желтого порошка.

ЖХМС (ES) m/z 426 (M+1).

Пример 168. 2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимиазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[3-(пиперазин-1-карбонил)-5-трифторметилфенил]ацетамид



А. трет-Бутиловый эфир 4-(3-{2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимиазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетиламино}-5-трифторметилбензоил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Получают по методикам аналогично примеру 219 (ниже).

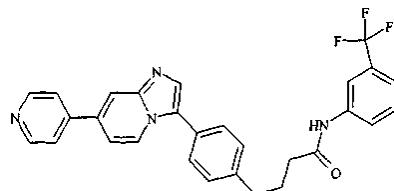
MC (ES), m/z 703 (M+1).

В. 2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[3-(пиперазин-1-карбонил)-5-трифторметилфенил]ацетамид.

Растворяют трет-бутиловый эфир 4-(3-{2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетиламино}-5-трифторметилбензоил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,76 г, 0,108 ммоль) в смеси CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 20 мл) и добавляют 2 М HCl в ТГФ (2 мл), затем перемешивают в течение 2 ч и концентрируют в вакууме. Загружают на картридж SCX VARIAN Mega-Elut® (картридж 10 г, предварительно промытый метанолом), промывают метанолом для удаления примесей, затем элюируют неочищенный продукт 2 М NH₃ в метаноле. Концентрируют полученный раствор в вакууме, затем очищают хроматографией на силикагеле (0%→10% 2 М NH₃ в метаноле/ДХМ) с получением желтого остатка (0,400 г, выход 49% для 2 стадий).

MC (ES), m/z 603 (M+1).

Пример 169. 4-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)-бутирамид



Объединяют 4-[4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)бутирамид (0,15 г, 0,32 ммоль), 4-пиридинбороновую кислоту (0,04 г, 0,35 ммоль), S-Phos (0,02 г, 0,04 ммоль) и K₃PO₄ (0,13 г, 0,63 ммоль) с диоксаном (3,5 мл) и водой (1,5 мл) и перемешивают при комнатной температуре при дегазации реакционной смеси азотом в течение 5 мин. Добавляют диацетат палладия (0,01 г, 0,04 ммоль). Нагревают до 100-105°C, выдерживают при этой температуре в течение 20 ч. Охлаждают и разбавляют водой (10 мл) и дихлорметаном. Далее органическую фракцию фильтруют на предварительно уравновешенную метанолом колонку SCX VARIAN® (10 г), промывают порциями водой, метанолом, дихлорметаном и метанолом (по 30 мл каждого). Элюируют неочищенный продукт 2н. аммиаком в метаноле (50 мл).

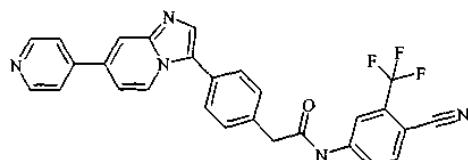
Концентрируют аммиачный раствор в вакууме досуха с получением остатка, который хроматографируют на диоксиде кремния (0→3% метанол в этилацетате в течение 30 мин), с получением 4-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)бутирамида (0,10 г, 0,19 ммоль).

MC (ESI), m/z 501 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 169.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
170	2-{4-[7-(2-Фторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	491 (M+1)
171	N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-{4-[7-(2-фторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид	471 (M+1)

Пример 172. N-(4-Циано-3трифторметилфенил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид



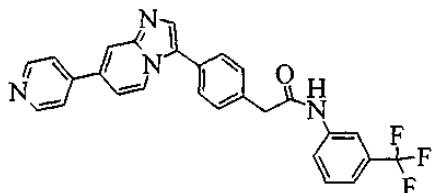
Суспензируют 3-йод-7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (321 мг, 1 ммоль), N-(4-циано-3-трифторметилфенил)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (473 мг, 1,1 ммоль) в 5 мл диоксана, добавляют 2 М водный раствор карбоната натрия (1,25 мл, 2,5 ммоль), дезоксигенируют барботированием через суспензию газообразного азота в течение, как минимум, 15 мин. Добавляют тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (58 мг, 0,05 ммоль), присоединяют к колбе обратный

холодильник и нагревают до 70°C, выдерживают при этой температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (70 мл), промывают 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, фракции разделяют и снова экстрагируют водный слой 40 мл EtOAc. Объединяют органические фракции, сушат над MgSO₄, фильтруют непосредственно на картридж SCX 10 г, предварительно промытый смесью дихлорметан/MeOH (1:1).

Промывают и элюируют продукт с картриджа смесью дихлорметан/MeOH (1:1) и дихлорметан/2н. NH₃ в MeOH (1:1) соответственно, затем концентрируют элюат в вакууме с получением желтого масла. Очищают масло на картридже диоксида кремния 40 г с использованием 100% дихлорметана в течение 5 мин с последующим градиентом 0→5% MeOH в дихлорметане в течение 35 мин. Объединяют и концентрируют чистые фракции с получением 188 мг (37%) указанного в заголовке соединения в виде желтых кристаллов.

ЖХМС (ES), m/z 498 (M+1).

Пример 173. 2-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)-ацетамид



Свободное основание, способ А, форма III.

В колбу объемом 3 л при комнатной температуре помещают 7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (19,5 г, 100 ммоль), 2-(4-бромфенил)-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид (35,8 г, 100 ммоль), ацетат калия (49,0 г, 500 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (32,2 г, 100 ммоль) и NMP (250 мл). Колбу продувают азотом и добавляют ацетат палладия (1,1 г, 5 мол.%) и трис-(2,4-ди-трет-бутилфенил)fosфит (3,2 г, 5 мол.%). Колбу заполняют азотом и нагревают до 120°C, выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Дают реакционной смеси остыть до комнатной температуры и добавляют 250 мл воды. Доводят pH раствора до 1 концентрированной HCl и добавляют 200 мл этилацетата. Фракции разделяют и доводят pH водного слоя до 10 NaOH. Перемешивают суспензию при комнатной температуре в течение ночи, фильтруют, промывают водой, собирают и сушат в вакууме при 60°C с получением 35,78 г желтого твердого вещества. Очищают желтое твердое вещество хроматографией на силикагеле, элюируя смесью диоксан (63,5%)/гептан (34%)/2 М аммиак в MeOH (2,5%). Далее очищают, элюируя через вторую колонку с силикагелем смесью ТГФ (42%)/метиленхлорид (55,5%)/2 М аммиак в MeOH (2,5%) с получением 30 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (чистота по данным ВЭЖХ >99%). Кипятят часть указанного в заголовке соединения (5 г) с обратным холодильником в ацетонитриле (15 мл) в течение 30 мин, затем охлаждают до комнатной температуры. Перемешивают желтую суспензию при комнатной температуре в течение 30 мин, охлаждают до 0°C, фильтруют и сушат в вакууме при температуре 60°C с получением 4,77 г желтого твердого вещества с температурой плавления 217°C.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,7 (м, 3H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,9 (м, 3H), 7,7 (д, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,55 (м, 3H), 7,4 (м, 2H), 3,8 (с, 2H).

Получение свободного основания, форма II полиморфа.

Нагревают 2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)-ацетамид (0,5 г) и метанол (5 мл) до кипения с обратным холодильником с образованием раствора. По каплям добавляют воду (приблизительно 2 мл) до тех пор, пока будет достигнута точка мутности. Продолжают нагревание и перемешивание смолистого твердого вещества до кристаллизации. Охлаждают суспензию до комнатной температуры в течение 45 мин, затем фильтруют и сушат в вакуумной печи при температуре 60°C с получением 0,47 г формы II полиморфа. T_{пл} 202°C.

Получение свободного основания, форма I полиморфа.

В колбе объемом 5 л при перемешивании нагревают 2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид (190 г) и метанол (1530 мл) до 60°C с получением раствора. Медленно добавляют воду (670 мл) до достижения точки мутности. Охлаждают мутный раствор до 50°C, где масло начинает отделяться от раствора. Дают смеси остыть до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи (18 ч) с получением суспензии кристаллов. Охлаждают суспензию на бане, содержащей воду со льдом, фильтруют и сушат в вакуумной печи при температуре 60°C с получением 163 г формы I полиморфа. T_{пл} 193°C.

Сукцинатная соль.

Добавляют 2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)-ацетамид (4,5 г, 9,4 ммоль) к изопропиловому спирту (120 мл) и нагревают до 80°C с образованием раствора. Растворяют янтарную кислоту (1,11 г, 9,4 ммоль) в изопропиловом спирте (15 мл) путем нагревания до 80°C. Объединяют два раствора и концентрируют до объема 70 мл с получением суспензии. Охлаждают суспензию до 0°C, фильтруют и сушат с получением 4,7 г сукцинатной соли в виде желтого

твердого вещества. Перекристаллизовывают 4,4 г неочищенного продукта из изопропилового спирта (40 мл) с получением 3,66 г желтого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,40 (с, 4Н), 3,76 (с, 2Н), 7,37-7,88 (м, 11Н), 8,11 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,66 (м, 3Н), 10,56 (с, 1Н), 12,12 (с, 2Н).

Моногидрохлоридная соль.

Растворяют 2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)-ацетамид (4,5 г, 9,4 ммоль) в кипящем с обратным холодильником изопропиловом спирте (80 мл), затем добавляют 5н. HCl (1,88 мл, 9,4 ммоль) в виде одной порции. Охлаждают смесь до 23°C и выпаривают растворитель с получением некристаллического твердого вещества. Суспензируют твердое вещество в воде (100 мл) и нагревают при перемешивании до 90°C, затем дают остыть до 23°C и перемешивают в течение ночи. Фильтруют суспензию и сушат с получением 3,75 г моногидрохлоридной соли в виде светло-оранжевого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,81 (с, 2Н), 7,36-8,14 (м, 12Н), 8,34 (с, 1Н), 8,74 (м, 3Н), 10,84 (с, 1Н).

Свободное основание, способ В, аморфное.

Суспензируют 3-йод-7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (0,39 г, 1,21 ммоль), 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид (0,73 г, 1,80 ммоль) и карбонат калия (0,50 г, 3,63 ммоль) в смеси диоксана (14 мл) и воды (7 мл). Дезоксигенируют реакционную смесь азотом в течение 10 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (22 мг, 0,03 ммоль). Присоединяют обратный холодильник и нагревают реакционную смесь до 105°C, выдерживая при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (75 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO₄ и фильтруют на колонку SCX VARIAN® (10 г), предварительно промытую метанолом. Элюируют колонку дихлорметаном, смесью метанол/дихлорметан (1:1) и метанолом (по 50 мл каждого). Элюируют указанное в заголовке соединение смесью 2н. NH₃/метанол (100 мл). Упаривают метанольный раствор досуха и хроматографируют на диоксиде кремния с градиентом 8→10% метанола в смеси этилацетат/дихлорметан (1:1) в течение 45 мин с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г, 54%).

MC (ES), m/z 473 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 173, свободное основание, способ В.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES) (m/z)
174	2-[4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	550 (M+1)
175	N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	452 (M+1)
176	N-(5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	465 (M+1)

177	N- (5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2-[4- (7-тиазол-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил]ацетамид	471 (M+1)
178	N- (5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-[4- (7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил]ацетамид	469 (M+1)
179	N- (5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-[4- (7-тиазол-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил]ацетамид	475 (M+1)
180	N- (5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-[4- [7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]ацетамид	547 (M+1)
181	2-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	474 (M+1)
182	2-[4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	551 (M+1)
183	2-[4-[7-(6-Метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	487 (M+1)
184	2-[4-[7-(2-Метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	487 (M+1)
185	2-[4-(7-Пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	473 (M+1)
186	2-[2-Фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	505 (M+1)
187	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	491 (M+1)
188	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	491 (M+1)

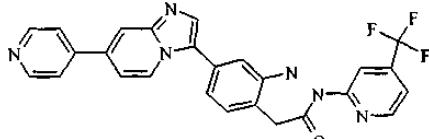
189	N- (4-Хлор-3-трифторметилфенил)-2-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид	584
190	N- (4-Хлор-3-трифторметилфенил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	507
191	2-[2-Хлор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид	507
192	N- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[2-хлор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	486
193	2-[2-Хлор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	508
194	N- (2-Фтор-5-трифторметилфенил)-2-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид	568 (M+1)
195	N- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид	529 (M+1)
196	N- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[2-фтор-4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]ацетамид	547 (M+1)
197	N- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	470 (M+1)
198	N- (2-Фтор-5-трифторметилфенил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	491 (M+1)
199	N- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	470 (M+1)
200	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	492 (M+1)
201	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)ацетамид	466 (M+1)
202	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	492 (M+1)

Пример 203.

Следующее соединение получают по методикам аналогично примеру 126.

Название соединения	данные физического анализа MC (ES), (m/z)
N- (5-трет-Бутилизоксазол-3-ил) -3- { 4- [7- (4- метансульфонилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3- ил] фенил } пропионамид	543 (M+1)

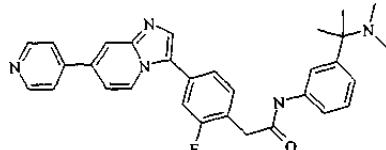
Пример 204. 2-[2-Амино-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4-трифтор-метилпиридин-2-ил)ацетамид



Суспензируют 2-[2-нитро-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4-трифтор-метилпиридин-2-ил)ацетамид (0,18 г, 0,35 ммоль) и формиат аммония (0,11 г, 1,82 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) и барботируют азотом через раствор в течение 5 мин. В токе азота с положительным давлением к раствору добавляют 10% Pd на угле (0,03, 0,03 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite® и промывают слоем метанолом (40 мл). Концентрируют раствор, затем хроматографируют остаток на диоксиде кремния с использованием градиента метанола в дихлорметане (0→2→5%), с получением указанного в заголовке соединения (0,03 г, 0,05 ммоль).

ЖХМС (ES), m/z 489 (M+1).

Пример 205. N-[3-(1-Диметиламино-1-метилэтил)фенил]-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид



А. трет-Бутиловый эфир (1-{3-[2-(4-бром-2-фторфенил)ацетиламино]фенил}-1-метилэтил)-карбаминовой кислоты.

Растворяют (4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту (1,49 г, 6,39 ммоль) в 25 мл стабилизированного амиленом хлороформа и добавляют гидроксибензотриазолгидрат (0,95 г, 7,03 ммоль) с получением суспензии. Добавляют гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (1,47 г, 7,67 ммоль) и перемешивают полученный прозрачный раствор при комнатной температуре в течение 15 мин. При комнатной температуре добавляют трет-бутиловый эфир [1-(3-аминофенил)-1-метилэтил]карбаминовой кислоты и перемешивают в течение 90 мин. Разбавляют реакционную смесь 20 мл дихлорметана и промывают насыщенным раствором NaHCO₃, 1н. NaHSO₄ и разбавляют насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением ломкой рыжевато-коричневой пены. Очищают пену на картридже диоксида кремния 120 г с использованием 100% CH₂Cl₂ в течение 5 мин с последующим градиентом 0→10% EtOAc в CH₂Cl₂ в течение 40 мин. Чистые фракции концентрируют и сушат с получением 2,11 г (71%) указанного в заголовке соединения в виде ломкой белой пены.

ЖХМС (ES) m/z 463/465 (M-1).

Б. трет-Бутиловый эфир [1-(3-{2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-ацетиламино}фенил)-1-метилэтил]карбаминовой кислоты.

Получают с помощью методов сочетания, описанных в примере 219 (ниже), используя трет-бутиловый эфир 1-{3-[2-(4-бром-2-фторфенил)ацетиламино]фенил}-1-метилэтил)карбаминовой кислоты (0,465 г, 1 ммоль) и 7-пиридин-4-илимидаzo[1,2a]пиридин (0,195 г, 1 ммоль) с получением 450 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде желто-зеленой пены после фланш-хроматографии на колонке.

ЖХМС (ES) m/z 580 (M+1).

С. N-[3-(1-Амино-1-метилэтил)фенил]-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид.

Растворяют трет-бутиловый эфир [1-(3-{2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2a]пиридин-3-ил)фенил]ацетиламино}фенил)-1-метилэтил]карбаминовой кислоты (450 мг, 0,77 ммоль) в 2 мл диоксана и 1 мл воды с образованием прозрачного желтого раствора. Добавляют 8 мл 4н. раствора HCl в диок-

сане и перемешивают при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Удаляют летучие вещества в вакууме и получают свободное основание в виде покрытого коркой желтого твердого вещества, используя картридж SCX 10 г. Концентрируют SCX элюаты и очищают флэш-хроматографией на картридже диоксида кремния 40 г смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5), затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{h. NH}_3$ в MeOH (95:5). Концентрируют чистые фракции с получением 313 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены.

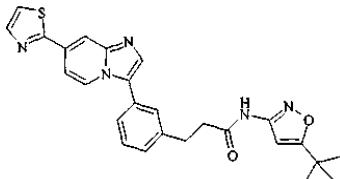
ЖХМС (ES) m/z 480 (M+1).

D. N-[3-(1-Диметиламино-1-метилэтил)фенил]-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид.

Растворяют N-[3-(1-амино-1-метилэтил)фенил]-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид (185 мг, 0,385 ммоль) в 3 мл абсолютного этанола, добавляют ацетат натрия (190 мг, 2,31 ммоль) и параформальдегид (129 мг, 1,43 ммоль), перемешивают смесь в атмосфере азота в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляют цианоборогидрид натрия (90 мг, 1,43 ммоль) и перемешивают в атмосфере азота в течение 16 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь 10 мл 1н. водного HCl и перемешивают прозрачный желтый раствор при комнатной температуре в течение 15 мин. Доводят pH раствора до ~8 1н. водным NaOH , экстрагируют дважды порциями по 20 мл дихлорметана. Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 и концентрируют с получением желтой пленки. Очищают пленку на роторном хроматографе с использованием диска толщиной 1 мм и смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{h. NH}_3$ в MeOH (93:7) в качестве элюента. Чистые фракции концентрируют и сушат с получением 131 мг (67%) указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

ЖХМС (ES) m/z 508 (M+1).

Пример 206. N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-[3-(7-тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]пропионамид



A. 3-(3-Бромфенил)-N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)пропионамид.

При комнатной температуре перемешивают раствор 3-(3-бромфенил)пропионовой кислоты (1,930 г, 8,43 ммоль, 1,0 экв.) и 3-амино-5-трет-бутилизоксазола (1,299 г, 9,27 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (30 мл) в течение 10 мин. К смеси добавляют 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид (DMTMM, 2,56 г, 1,1 экв.) и N-метилморфолин (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 16 ч, концентрируют в вакууме, затем добавляют ДХМ (100 мл), промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл) и водой (2×20 мл), сушат, фильтруют и концентрируют. После концентрирования продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием дихлорметана, с получением 1,25 г (3,56 ммоль, 42%) указанного в заголовке амида в виде белого твердого вещества.

MC (ES), m/z 351, 353 (M+1).

B. N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-[3-(7-тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]пропионамид.

К раствору 3-(3-бромфенил)-N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил) пропионамида (1,090 г, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляют бис-(пинаколят)дигор (0,794 г, 3,1 ммоль, 1,0 экв.), ацетат калия (0,912 г, 3,0 экв.) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,068 г, 3 ммоль%). Дезоксигенируют реакционную смесь, перемешивают в атмосфере азота при 80°C, выдерживают при этой температуре в течение приблизительно 16 ч, и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют диэтиловый эфир (160 мл), промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×30 мл) и водой (2×30 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с получением 1,30 г коричневого твердого вещества. Растворяют часть (0,370 г, 0,93 ммоль, 1,0 экв.) твердого вещества в диоксане (20 мл), затем добавляют 3-бром-7-тиазол-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин (0,260 г, 0,93 ммоль, 1,0 экв.), раствор карбоната натрия (2 М, 4 мл) и тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,054, ммоль%).

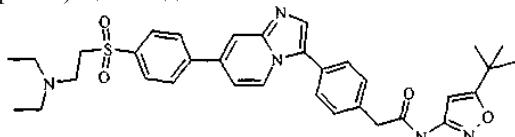
Дезоксигенируют реакционную смесь азотом и перемешивают при температуре 80°C в течение 16 ч. Смесь очищают на колонке SCX 5 г (VARIAN®), как описано в примере 173. Концентрируют SCX элюаты и очищают флаш-хроматографией на силикагеле с градиентом 0-4% метанола в дихлорметане с получением 0,168 г (0,36 ммоль, 40%) указанного в заголовке соединения в виде слабо-желтого твердого вещества.

MC (ES), m/z 472 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 206.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES) (m/z)
207	N- (5-трет-бутилизоксазол-3-ил) -3- [3- (7- пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3- ил) фенил] пропионамид	466 (M+1)
208	N- (4-трет-бутил-6-метилпиридин-2-ил) -2- [4- (7-пиридин-4-илимидазо [1,2-а] пиридин-3- ил) фенил] ацетамид	476 (M+1)

Пример 209. N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-(4-{7-[4-(2-диэтиламиноэтансульфонил)фенил]-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид



А. трет-Бутиловый эфир [2-(4-бромбензолсульфонил)этил]карбаминовой кислоты.

Суспенцируют (4-бромбензолсульфонил)ацетонитрил (10,41 г, 40,02 ммоль) в ТГФ и охлаждают до 0°C и добавляют борандиметилсульфидный комплекс (10 М, 12 мл, 120 ммоль) к суспензии, которой дают медленно нагреться до комнатной температуры. На следующий день реакционную смесь гасят, медленно добавляя метанол до тех пор, пока прекратится выделение газа. Реакционную смесь концентрируют досуха, добавляют еще метанол и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха, затем растворяют в дихлорметане и экстрагируют 1н. HCl (2×150 мл). Кислые водные экстракты подщелачивают с использованием 50% раствора NaOH и Na₂CO₃. Обрабатывают водный раствор диоксаном (500 мл) и ди-трет-бутилкарбонатом (10,91 г, 50,00 ммоль) в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фракции разделяют и снова экстрагируют водным дихлорметаном. Органические фракции промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного масла. Хроматографируют на диоксиде кремния с использованием этилацетата в дихлорметане (0→5→8%) с получением указанного в заголовке соединения (4,20 г, 11,53 ммоль).

MC (ES), m/z 307/309 (M+1 минус трет-бутил).

Б. трет-Бутиловый эфир {2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]-этил}карбаминовой кислоты.

Используют методику аналогично получению 84В, где трет-бутиловый эфир [2-(4-бромбензолсульфонил)этил]карбаминовой кислоты (4,10 г, 11,25 ммоль) превращают в боронатный эфир (3,03 г, 7,36 ммоль).

MC (ES), m/z 353 (M+1 минус трет-бутил).

С. 2-(4-{7-[4-(2-Аминоэтансульфонил)фенил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)ацетамид.

N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-[4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид (0,700 г, 1,71 ммоль) подвергают сочетанию с трет-бутиловым эфиром {2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]этил}карбаминовой кислоты (0,775 г, 1,88 ммоль) с использованием методики аналогично примеру 115. Неочищенные экстракты подвергают ионообменной хроматографии SCX, в ходе чего отщепляется часть ВОС-групп. Элюируют с колонки SCX и обрабатывают 2н. HCl в диоксане (125 мл) и 10 мл метанола в течение 2 ч. Концентрируют в вакууме с получением промежуточного соединения (0,87 г, 1,38 ммоль).

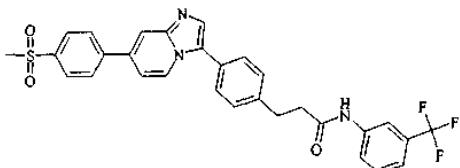
MC (ES), m/z 616 (M+1).

Д. N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-(4-{7-[4-(2-диэтиламиноэтансульфонил)фенил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид.

При комнатной температуре в атмосфере азота объединяют 2-(4-{7-[4-(2-аминоэтансульфонил)фенил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил) ацетамид (0,87 г, 1,38 ммоль) с уксусной кислотой (1 мл), метанолом (20 мл) и ацетальдегидом (0,152 г, 3,45 ммоль) в течение 10 мин. При комнатной температуре добавляют цианоборогидрид натрия. Реакция завершается в пределах 3 ч. Выпаривают в вакууме, снова растворяют в метаноле и дихлорметане и загружают на колонку SCX. Промывают колонку дихлорметаном (50 мл) и метанолом (50 мл) и элюируют аммиаком в метаноле. Хроматография на диоксиде кремния (0→2→4→5%) метанолом и дихлорметаном дает указанное в заголовке соединение (21,0 мг).

MC (ES), m/z 614 (M+1).

Пример 210. 3-{4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-N-(3-трифторметилфенил)пропионамид



Объединяют 3-{4-[7-(4-метансульфонилфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил]фенил}пропионовую кислоту (132 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв.) с безводным дихлорметаном (6,0 мл) в присутствии каталитического количества ДМФА (20 мкл). Добавляют 2,0 М оксалилхлорид в дихлорметане (235 мкл, 1,5 экв.) с помощью шприца в течение 30 с, затем перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Ракционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении с использованием роторного испарителя.

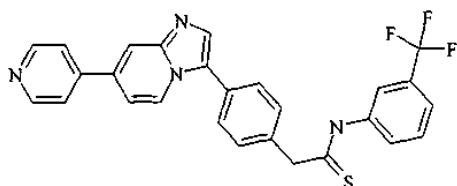
Растворяют промежуточное соединение, неочищенный хлорангидрид кислоты, в безводном дихлорметане (3,0 мл) в присутствии DMAP (26,6 мг, 0,218 ммоль, 0,3 экв.), 3-трифторметилфениламина (181 мкл, 1,45 ммоль, 2,0 экв.) и пиридина (235 мкл, 2,90 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Наносят реакционную смесь на катионно-обменную смолу (10 г), которую элюируют дихлорметаном, метанолом и затем 2,0 М аммиаком в метаноле. Упаривают метанольно-аммиачную фракцию досуха при пониженном давлении с использованием роторного испарителя. Остаток очищают ВЭЖХ с получением 133,0 мг указанного в заголовке соединения.

MC (ES), m/z 564 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 210.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
211	N- (5-трет-Бутил-2Н-пиразол-3-ил) -3- { 4- [7- (4-метансульфонилфенил) имидазо[1, 2-а] пиридин-3-ил] фенил} пропионамид	542 (M+1)
212	N- (5-трет-Бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил) -3- { 4- [7- (4-метансульфонилфенил) имидазо[1, 2-а] пиридин-3-ил] фенил} пропионамид	556 (M+1)
213	3- { 4- [7- (4-Метансульфонилфенил) имидазо[1, 2-а] пиридин-3-ил] фенил} -N- (4-трифторметилфенил) пропионамид	564 (M+1)
214	3- { 3- [7- (4-Метансульфонилфенил) имидазо[1, 2-а] пиридин-3-ил] фенил} -N- (3-трифторметилфенил) пропионамид	564 (M+1)
215	N- (5-трет-Бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил) -3- { 4- [7- (4-метансульфонилфенил) имидазо[1, 2-а] пиридин-3-ил] фенил} пропионамид	632 (M+1)

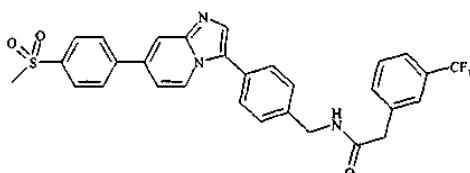
Пример 216. 2-[4-(7-Пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)-тиоацетамид



Добавляют реагент Лоэссона (Lawesson) (0,246 г, 0,61 ммоль, 1,2 экв.) к раствору 2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)ацетамида (0,240 г, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в гексаметилфосфорамиде (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи. Охлаждают смесь до комнатной температуры и загружают на картридж SCX VARIAN Mega-Elut® (5 г, картридж предварительно промывают метанолом). Промывают метанолом для удаления примесей, затем элюируют неочищенный продукт 2 М NH₃ в метаноле. Концентрируют полученный раствор в вакууме, затем очищают ВЭЖХ с получением желтой пены (0,078 г, 31%).

MC (ES), m/z 489 (M+1).

Пример 217. N-{4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-2-(м-трифторметилфенил)ацетамид



А. N-[4-(7-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]-2-(м-трифторметилфенил)ацетамид.

В закупоренный пробкой флакон объемом 40 мл при продувании N₂ добавляют 4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензиламин (125 мг, 0,48 ммоль), устанавливают магнитную мешалку, добавляют CH₂Cl₂ (6 мл), охлаждают флакон на ледяной бане и медленно добавляют 1 мл раствора м-трифторметилфенилхлорангидрида уксусной кислоты (0,48 ммоль) в CH₂Cl₂. Добавляют изопропилэтиламин (0,8 мл) с ТГФ (2 мл). Снимают флакон с ледяной бани и нагревают до 40°C, выдерживая при этой температуре в течение 6 ч. Добавляют следовые количества MeOH, выпаривают растворители в вакууме, переносят в минимальное количество CH₂Cl₂ и хроматографируют с использованием SiO₂, элюируя с градиентом от 0,5 до 5% 2 М NH₃ в MeOH, уравновешивая CH₂Cl₂. Продукт выделяют, сушат в вакуумной печи при температуре 40°C в течение 24 ч с получением 144 мг продукта (67%).

MC (ES), m/z 444 (M+1).

Б. N-{4-[7-(4-Метансульфонилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензил}-2-(м-трифторметилфенил)ацетамид.

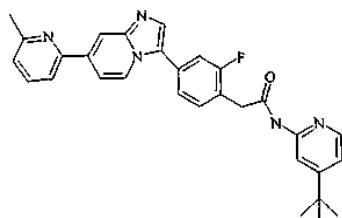
В закупоренный пробкой флакон объемом 12 мл при продувании N₂ добавляют N-[4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензил]-2-(м-трифторметилфенил)ацетамид (144 мг, 0,32 ммоль), 4-(метилсульфонил)фенилбороновую кислоту (89 мг, 0,44 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (23,6 мг) [альтернативно в данной реакции в качестве лиганда используют X-Phos], Pd(OAc)₂ (6 мг), K₃PO₄ (218 мг, 1,02 ммоль) и смесь 1,4-диоксан/H₂O (2:1, 5 мл). Флакон снова дезоксигенируют N₂, затем нагревают до 45°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают, переносят в делительную воронку и отбрасывают нижний водный слой. Растворители выпаривают в вакууме и переносят остаток в CH₂Cl₂ со следовыми количествами MeOH. Хроматографируют неочищенную реакционную смесь на SiO₂, элюируя с градиентом от 0 до 8% 2 М NH₃ в MeOH, уравновешивая CH₂Cl₂. Сушат продукт в вакуумной печи при температуре 40°C в течение 24 ч с получением 38,6 мг продукта (21%).

MC (ES), m/z 564,3 (M+1).

Следующее соединение получают по методикам аналогично примеру 217.

Пр.	Название соединения	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
218	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-(2-Фтор-4-[7-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил)ацетамид	530 (M+1)

Пример 219. N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-{2-фтор-4-[7-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид



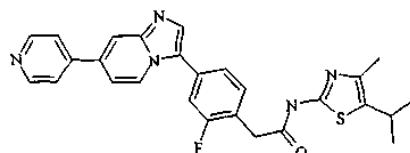
В закупоренный пробкой флакон помещают 2-(4-бром-2-фторфенил)-N-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)ацетамид (400 мг, 1,09 ммоль), 7-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (228 мг, 1,09 ммоль), KOAc (213 мг, 2,18 ммоль), PdCl₂ (PPh₃)₂, продувают N₂ с помощью иглы в течение 15 мин, затем добавляют ДМСО (5 мл), дезоксигенируют N₂ с помощью иглы и помещают флакон на масляную баню с температурой 80-90°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают, затем очищают пропусканием через колонку SCX VARIAN® (10 г), предварительно промытую водой и метанолом, продукт элюируют смесью (20%) 2н. NH₃ в смеси метанол/(80%) ДХМ. Из фракций, содержащих продукт, при пониженном давлении выпаривают растворитель. Хроматографируют с использованием SiO₂ (40 г ISCO®), элюируя при градиенте от 0 до 10% 2 М NH₃ в MeOH, уравновешивая ДХМ. Выпаривают растворители и очищают хроматографией с обращенной фазой (C-18 ацетонитрил/H₂O с 0,1% ТФУК). Нейтрализуют, экстрагируют и выпаривают растворители. Сушат в вакуумной печи с получением 118,4 мг продукта (21,9%).

MC (ES), m/z 494 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 219.

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES) m/z
220	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-{4-[7-(2-диэтиламинометилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-фторфенил}ацетамид	565 (M+1)
221	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-{4-[7-(2-диэтиламинометилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-фторфенил}ацетамид	571 (M+1)
222	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(5-изопропилтиазол-2-ил)ацетамид	472 (M+1)
223	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-{4-[7-(2-этилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-фторфенил}ацетамид	514 (M+1)
224	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-{2-фтор-4-[7-(2-морфолин-4-илметилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид	585 (M+1)

Пример 225. 2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(5-изопропил-4-метилтиазол-2-ил)ацетамид



Объединяют 7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (0,242 г, 1,24 ммоль), 2-(4-бром-2-фторфенил)-N-(5-изопропил-4-метилтиазол-2-ил)ацетамид (0,460 г, 1,24 ммоль) и ацетат калия (0,243 г, 2,48 ммоль) в ДМСО (5 мл). Дегазируют смесь N₂ в течение 10 мин, затем добавляют дихлор-бис-(трифенилfosфин)палладий(II) (0,087 г, 0,124 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при темпера-

туре 100°C в атмосфере N₂ в течение 14 ч. Очищают с использованием картриджа SCX (10 г VARIAN Bond-Elut®), элюируя смесью метанол/дихлорметан (1:1), затем смесью 2 М NH₃ в метаноле/дихлорметан (1:1). Последний элюат очищают хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки 25 см×50,8 мм (внутренний диаметр) с наполнителем (размер частиц 10 мкм), элюируя с градиентом MeCN/0,03% HCl H₂O (5:95)→100% MeCN в течение 30 мин. Полученное соединение экстрагируют этилацетатом против 1н. NaOH. Органическую фракцию промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия. Полученные органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением продукта (0,068 г, 11%).

MC (ES), m/z 486 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 219.

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES) m/z
226	N- (3-Ацетилфенил) -2- [2-фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	465 (M+1)
227	2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] -N- [5- (1-метилциклогексил) -[1, 3, 4] тиадиазол-2-ил] ацетамид	485 (M+1)
228	N- (3-Диметиламинометил-5-трифторметилфенил) -2- [2-фтор-4- (7-пиридин-2-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	548 (M+1)
229	N- (3-трет-Бутил-5-морфолин-4-илметилфенил) -2- [2-фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	578 (M+1)
230	N- (3-трет-Бутил-5-диметиламинометилфенил) -2- [2-фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	536 (M+1)

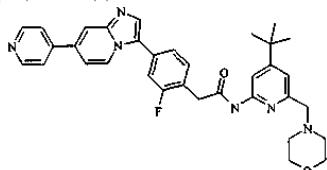
231	2-(2-Фтор-4-{7-[2-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-N-[5-(1-гидроксицикlobутил)тиазол-2-ил]ацетамид	627 (M+1)
232	2-{2-Фтор-4-{7-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил}-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	506 (M+1)
233	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-(4-{7-(2,6-диметилпиридин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-2-фторфенил)ацетамид	508 (M+1)
234	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-(2-Фтор-4-{7-[2-(2-пирролидин-1-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид	597 (M+1)
235	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-(2-Фтор-4-{7-[2-(2-пирролидин-1-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид	591 (M+1)
236	N-(5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-(2-Фтор-4-{7-[2-(2-пирролидин-1-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид	598 (M+1)
237	2-(2-Фтор-4-{7-[6-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-3-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-N-[5-трет-бутил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]ацетамид	614 (M+1)
238	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-(2-Фтор-4-{7-[6-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-3-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид	607 (M+1)
239	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-(2-Фтор-4-{7-[6-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-2-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид	607 (M+1)

240	2- (2-Фтор-4- (7- [6- (2-морфолин-4-илпропил) пиридин-2-ил] имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил) -N- [5- (1-гидроксиклобутил) тиазол-2-ил] ацетамид	627 (M+1)
241	3- (6- {2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетиламино} -2-метил-4-трифторметилпиридин-3-ил) -N, N-диметилакриламид	603 (M+1)
242	3- (4-трет-Бутил-6- {2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетиламино} пиридин-3-ил) -N, N-диметилакриламид	577 (M+1)
243	2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-2-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] -N- (4-изобутилпиридин-2-ил) ацетамид	480 (M+1)
244	N- (4-втор-Бутилпиридин-2-ил) -2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	480 (M+1)
245	Гидрохлорид 2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] -N- (4-изобутилпиридин-2-ил) ацетамида	480 (M+1)
246	N- (4-Циклопропилпиридин-2-ил) -2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	464 (M+1)
247	N- (3-трет-Бутилфенил) -2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	479 (M+1)
248	N- (4-Диметиламинометилпиридин-2-ил) -2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	481 (M+1)
249	2- [2-Фтор-4- (7-пиридин-2-илимидаzo [1, 2-а] пиридин-3-ил) фенил] -N- (3-морфолин-4-илметил-5-трифторметилфенил) ацетамид	590 (M+1)

250	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-морфолин-4-илметил-5-трифторметилфенил)ацетамид	590 (M+1)
251	3-[2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетиламино]-N-(тетрагидропиран-4-ил)-5-трифторметилбензамид	618 (M+1)
252	Гидрохлорид 2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[3-(морфолин-4-карбонил)-5-трифторметилфенил]ацетамида	604 (M+1)
253	N-[5-трет-Бутил-4-(2-диметиламиноэтокси)-2-метилфенил]-2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	580 (M+1)
254	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	468 (M+1)
255	N-(5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-[2-хлор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	503 (M+1)
256	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-[2-хлор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	502 (M+1)
257	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-[2-хлор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	496 (M+1)
258	2-[2-Нитро-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	519 (M+1)
259	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	462 (M+1)

260	N- (4-трет-Бутилпиридин-2-ил) -2- [4- (7-пиридин-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	462 (M+1)
261	N- (4-трет-Бутил-6-диметиламинометилпиридин-2-ил) -2- [2-фтор-4- (7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	537 (M+1)
262	N- (4-трет-Бутил-6-диметиламинометилпиридин-2-ил) -2- [2-фтор-4- (7-пиридин-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил] ацетамид	537 (M+1)

Пример 263. N-(4-трет-Бутил-6-морфолин-4-илметилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид



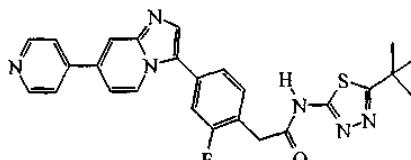
Растворяют дигидрохлорид [2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]уксусной кислоты (6,24 г, 14,84 ммоль) и 4-трет-бутил-6-морфолин-4-илметилпиридин-2-иламин (3,70 г, 14,84 ммоль) в безводном ДМФА (40 мл). Добавляют дизопропилэтиламин (8,5 мл, 48,97 ммоль) и НАТУ (6,21 г, 16,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 мин. Разбавляют этилацетатом (800 мл). Промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×100 мл), раствором бикарбоната натрия (насыщенный, 3×100 мл), водой (3×100 мл). Органическую фракцию сушат над сульфатом магния, отфильтровывают реактив для сушки и концентрируют до масла. Хроматографируют неочищенный продукт на диоксиде кремния (0-4% 2 М аммиак в метаноле/дихлорметан). Перекристаллизовывают из смеси дихлорметан/эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения 5,50 г (9,5 ммоль, 64%) в виде белого твердого вещества.

MC (ES), m/z 579 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 219.

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES) m/z
264	N-(4-трет-Бутил-6-морфолин-4-илметилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	579 (M+1)
265	N-(4-трет-Бутил-6-пирролидин-1-илметилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	563 (M+1)
266	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-[2-метил-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	476 (M+1)
267	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-[2-метил-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	476 (M+1)
268	N-(4-трет-Бутил-6-морфолин-4-илметилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]ацетамид	593 (M+1)
269	N-(5-Циклобутилтиазол-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-[2-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	611 (M+1)
270	N-(5-Циклобутилтиазол-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	484 (M+1)
271	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(5-изопропил-4-пирролидин-1-илметилтиазол-2-ил)ацетамид	555 (M+1)
272	N-(5-Циклопропил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	471 (M+1)
273	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	486 (M+1)
274	N-(5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	487 (M+1)

Пример 275. N-(5-трет-Бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид



Растворяют 2-(4-бром-2-фторфенил)-N-(5-трет-бутил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)ацетамид (0,86 г, 2,31 ммоль) и 7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (0,45 г, 2,31 ммоль) в диметилсульфоксиде (2,5 мл). Добавляют ацетат калия (0,46 г, 4,62 ммоль) и транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (0,16 г, 0,23 ммоль), дезоксигенируют и заполняют азотом (2×). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при температуре 100°C в атмосфере азота. Добавляют ледяную воду (16 мл), отфильтровывают твердое вещество и очищают фланш-хроматографией на силикагеле (0-5% метанола в дихлорметане) с

получением 0,72 г (1,48 ммоль, 64%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

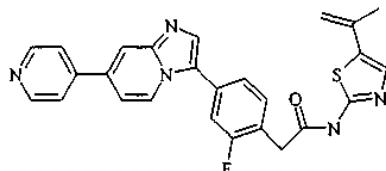
МС (ES), m/z 487,0 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 219.

Пр.	Название	Данные физического анализа МС (ES) m/z
276	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-пирролидин-1-илметил-5-трифторметилфенил)ацетамид	574 (M+1)
277	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-пирролидин-1-илметил-5-трифторметилфенил)ацетамид	574 (M+1)
278	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	480 (M+1)
279	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	480 (M+1)
280	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]ацетамид	488 (M+1)
281	N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-(2-фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил)ацетамид	500 (M+1)
282	2-[2-Фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид	506 (M+1)
283	N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-[2-фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]ацетамид	494 (M+1)
284	2-[2-Фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]ацетамид	502 (M+1)
285	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]ацетамид	488 (M+1)
286	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(1-гидроксицикlobутил)тиазол-2-ил]ацетамид	500 (M+1)
287	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(1-гидроксицикlobутил)тиазол-2-ил]ацетамид	500 (M+1)

288	2-[2-Фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-[5-(1-гидроксицикlobутил)тиазол-2-ил]ацетамид	514 (M+1)
289	N-(6-трет-Бутилпиридин-4-ил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	463 (M+1)
291	N-(6-Метил-4-трифторметилпиридин-2-ил)-2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид	488 (M+1)

Пример 292. 2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(5-изопропенилтиазол-2-ил)ацетамид



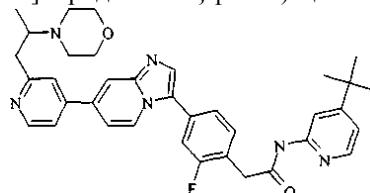
Выделяют в ходе получения соединения примера 2 [2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]ацетамид.

MC (ES), m/z 470 (M+1).

Следующие соединения выделяют аналогичным образом в ходе синтеза соответствующего производного карбинаола:

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
293	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(5-изопропенилтиазол-2-ил)ацетамид	470 (M+1)
294	2-[2-Фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил]-N-(5-изопропенилтиазол-2-ил)ацетамид	482 (M+1)

Пример 295 и 296. (R)- и (S)-N-(4-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2-(2-фтор-4-{7-[2-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид

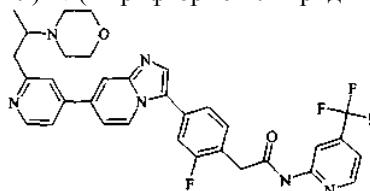


Получают рацемат по методикам аналогично примеру 219, и разделяют на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (колонка 46×15 см Chiralcel OD-H, элюент: 100% 3А этанол, содержащий 0,2% ДМЭА; скорость потока: 0,6 мл/мин, УФ-детектор: 260 нм). Получают оба энантиомера с энантиомерным избытком приблизительно 99% по данным хиральной жидкостной хроматографии:

энантиомер А: MC (ES), m/z 607 (M+1);

энантиомер В: MC (ES), m/z 607 (M+1).

Примеры 297 и 298. (R)- и (S)-24561102-(2-Фтор-4-{7-[2-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид



Объединяют 7-[2-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин (1,0 г, 3,1 ммоль), 2-(4-бром-2-фторфенил)-N-(4-трифторметилпиридин-2-ил)ацетамид (1,29 г, 1,1 экв.), ацетат калия (0,61 г, 2 экв.) и ДМСО (5 мл) в круглодонной колбе. Тщательно дегазируют азотом, затем добавляют дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (0,22 г, 10 мол.%) и нагревают реакционную смесь в течение ночи при температуре 90°C. Разбавляют этилацетатом и 1н. раствором NaOH (водн.). Органические фракции экстрагируют водой, 1н. NaOH (водн.) и насыщенным раствором соли. Органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха. Очищают хроматографией с обращенной фазой (25% MeCN/0,03% HCl в воде→100% MeCN, колонка C18). Хроматография дает загрязненный продукт. Объединяют все фракции, содержащие продукт, и разбавляют этилацетатом, затем промывают 1н. раствором NaOH и затем насыщенным раствором соли. Органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением загрязненного свободного основания (1,17 г). Очищают на силикагеле (3% MeOH/ДХМ→6% MeOH/ДХМ→10% MeOH/ДХМ→10% 2 М NH₃ в MeOH/ДХМ) с получением светло-желтого твердого вещества (0,977 г). Сушат в вакуумной печи при температуре 60°C в течение ночи. Хроматография на второй колонке диоксида кремния (3% MeOH/ДХМ→6% MeOH/ДХМ→10% MeOH/ДХМ) дает чистый продукт (0,656 г). Сушат в вакуумной печи при температуре 60°C в течение ночи с получением 0,57 г продукта (30%).

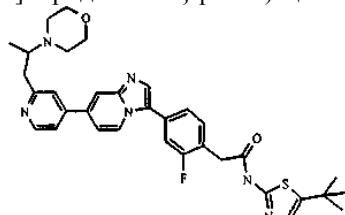
ЖХМС (ES), m/z 619 (M+1).

Энантиомеры разделяют хиральной ВЭЖХ (колонка 46×15 см Chiralcel OD-H, элюент: 100% 3А этанол, содержащий 0,2% ДМЭА; скорость потока: 0,6 мл/мин, УФ-детектор: 260 нм). Получают оба энантиомера с энантиомерным избытком приблизительно 99% по данным хиральной жидкостной хроматографии.

Пример 297, изомер 1 - 7,3 мин, пример 298, изомер 2 - 8,8 мин.

Примечание: абсолютную стереохимию не определяли.

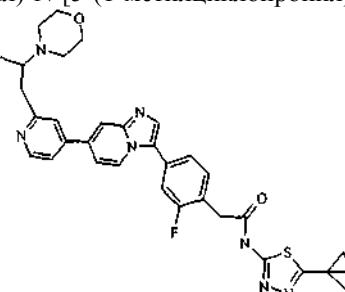
Пример 299 и 300. (R)- и (S)-N-(5-трет-Бутилтиазол-2-ил)-2-(2-фтор-4-{7-[2-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)ацетамид



Получают рацемат по методикам аналогично примеру 219 и разделяют на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (колонка 46×15 см Chiralcel OD-H, элюент: 100% 3А этанол, содержащий 0,2% ДМЭА; скорость потока: 0,6 мл/мин, УФ-детектор: 260 нм). Получают оба энантиомера с энантиомерным избытком приблизительно 99% по данным хиральной жидкостной хроматографии.

MC (ES), m/z 613,3 (M+1).

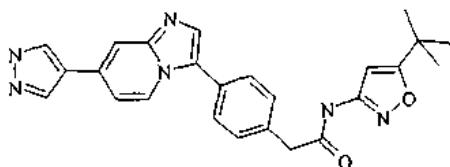
Пример 301 и 302. (R)- и (S)-2-(2-Фтор-4-{7-[2-(2-морфолин-4-илпропил)пиридин-4-ил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)-N-[5-(1-метилциклогексил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]ацетамид



Получают рацемат по методикам аналогично примеру 219 и разделяют на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (колонка 46×15 см Chiralcel OD-H, элюент: 100% 3А этанол, содержащий 0,2% ДМЭА; скорость потока: 0,6 мл/мин, УФ-детектор: 260 нм). Получают оба энантиомера с энантиомерным избытком приблизительно 99% по данным хиральной жидкостной хроматографии.

MC (ES), m/z 612,0 (M+1).

Пример 303. N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-{4-[7-(1Н-пиразол-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид



A. N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-{4-[7-(1-диметилсульфамоил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид.

Получают по методикам аналогично примеру 219.

MC (ES), m/z 548 (M+1).

B. N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-{4-[7-(1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-ацетамид.

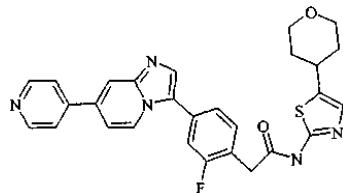
Растворяют N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-2-{4-[7-(1-диметилсульфамоил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид в смеси равных объемов CH₂Cl₂, метанола и 1н. HCl в эфире, затем концентрируют с получением твердого вещества. Растворяют твердое вещество в HOAc и перемешивают в течение 1 ч. Концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 0-5% MeOH в CH₂Cl₂.

MC (ES), m/z 441 (M+1).

Соединение следующего примера получают по методике, аналогично примеру 303.

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
304	N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-2-{4-[7-(1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}ацетамид	457 (M+1)

Пример 305. 2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(тетрагидропиран-4-ил)тиазол-2-ил]ацетамид



A. 2-[2-Фтор-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)тиазол-2-ил]ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получают по методикам аналогично примеру 219.

MC (ES), m/z 530 (M+1).

B. 2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(тетрагидропиран-4-ил)тиазол-2-ил]ацетамид.

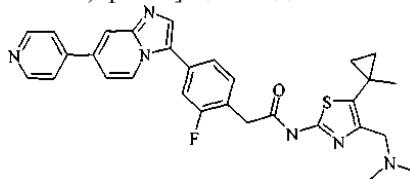
Растворяют соединение 2-[2-фтор-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (0,186 г, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в трифтормуксусной кислоте (8 мл). К смеси добавляют катализатор Перлмана (0,12 г). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода (50 фунт/дюйм²) в течение ночи. Концентрируют в вакууме. Очищают колоночной хроматографией (0%→5% 2 М аммиак в метаноле/дихлорметан) с получением указанного в заголовке продукта (1,38 г, 46%).

MC (ES), m/z 514 (M+1).

Соединение следующего примера получают по методикам аналогично примеру 305.

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES), (m/z)
306	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(тетрагидропиран-4-ил)тиазол-2-ил]ацетамид	514 (M+1)

Пример 307. N-[4-Диметиламинометил-5-(1-метилциклогексил)тиазол-2-ил]-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил]ацетамид



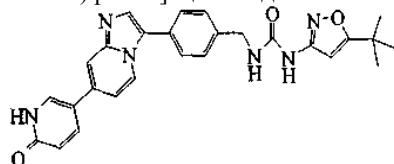
Объединяют 2-(4-бром-2-фторфенил)-N-[4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексил)тиазол-2-ил]ацетамид (0,45 г, 1,06 ммоль), 7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин (0,206 г, 1 экв.), ацетат калия (0,52 г, 5 экв.), тетрабутиламмонийбромид (0,34 г, 1 экв.), трис-(2,4-ди-трет-бутилфенил)fosфит (0,034 г, 5 мол.%) и NMP (10 мл). Дегазируют азотом, затем добавляют ацетат палладия(II) (0,012 г, 5 мол.%) и помещают в атмосфере азота. Нагревают до температуры 120°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 ч, затем перемешивают при комнатной температуре в течение дополнительного дня. Разбавляют этилацетатом, затем промывают водой, 1н. NaOH (водн.) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фракции сушат над MgSO₄, затем фильтруют и концентрируют. Очишают ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке C₁₈ с использованием градиента 5→65%→100% ацетонитрил против 0,03% водного HCl, затем получают свободное основание путем экстракции этилацетатом против 1н. NaOH (водн.). Органические фракции сушат над MgSO₄, затем фильтруют и концентрируют с получением продукта (118 мг рыжевато-коричневого твердого вещества, 21%).

MC (ES), m/z 541 (M+1).

Следующее соединение получают по методикам аналогично примеру 307.

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES) m/z
308	N-[3-(2,2-диметилпропионил)фенил]-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) фенил]ацетамид	507 (M+1)

Пример 309. N-[4-Диметиламинометил-5-(1-метилциклогексил)тиазол-2-ил]-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид



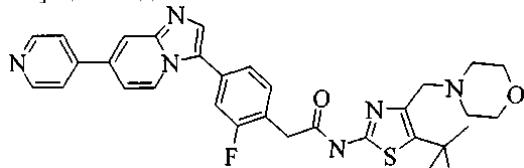
Объединяют дигидрохлорид [2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]уксусной кислоты (0,190 г, 0,452 ммоль) и 4-диметиламинометил-5-(1-метилциклогексил)тиазол-2-иламин (0,105 г, 0,497 ммоль) в ДМФА (4 мл). Добавляют N,N-диизопропилэтиламин (0,26 мл, 1,49 ммоль), затем гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (0,190 г, 0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч в атмосфере N₂. Очишают с использованием картриджка SCX (10 г VARIAN Bond-Elut®), элюируя смесью метанол/дихлорметан (1:1), затем 2 М NH₃ в метаноле/дихлорметан (1:1). Очишают хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки 25 см×50,8 мм (внутренний диаметр) с наполнителем (10 мкм) (MeCN/0,03%HCl H₂O (5:95) до 100% MeCN; 30 мин). Распределяют между этилацетатом и 1н. раствором NaOH. Органическую фракцию промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,054 г, 22%).

MC (ES), m/z 541 (M+1).

Следующие соединения получают по методикам аналогично примеру 309.

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES) m/z
310	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)ацетамид	484 (M+1)
311	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(1-метилциклогексил)-4-морфолин-4-илметилтиазол-2-ил]ацетамид	583 (M+1)
312	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-(1-метилциклогексил)-4-морфолин-4-илметилтиазол-2-ил]ацетамид	583 (M+1)
313	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[4-(диметиламинометил)-5-трет-бутилтиазол-2-ил]ацетамид	543 (M+1)
314	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[4-(диметиламинометил)-5-трет-бутилтиазол-2-ил]ацетамид	543 (M+1)

Пример 315. 2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-трет-бутил-4-морфолин-4-илметилтиазол-2-ил]ацетамид



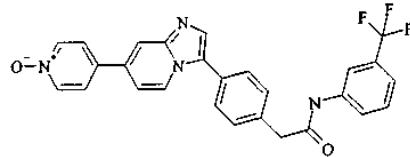
Объединяют дигидрохлорид [2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-уксусной кислоты (0,500 г, 1,19 ммоль) и 5-трет-бутил-4-морфолин-4-илметилтиазол-2-иламин (0,334 г, 1,31 ммоль) в ДМФА (6 мл). Добавляют N,N-дизопропилэтиламин (0,54 мл, 3,93 ммоль), затем гексафторфосфат O-(7-азабензотиазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,498 г, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 дней в атмосфере N₂. Очишают с использованием картриджа SCX (10 г VARIAN Bond-Elut®), элюируя смесью метанол/дихлорметан (1:1), затем смесью 2 М NH₃ в метаноле/дихлорметан (1:1). Упаривают последний элюат и очишают хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки 25 см×50,8 мм (внутренний диаметр) с наполнителем (10 мкм) (MeCN/0,03% HCl H₂O (5:95) до 100% MeCN; 30 мин). Распределяют между этилацетатом и 1н. раствором NaOH. Сушат органическую фракцию над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,190 г, 27%).

MC (ES), m/z 585 (M+1).

Следующее соединение получают по методикам аналогично примеру 309.

Пр.	Название	Данные физического анализа MC (ES) m/z
316	2-[2-Фтор-4-(7-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-[5-трет-бутил-4-морфолин-4-илметилтиазол-2-ил]ацетамид	585 (M+1)

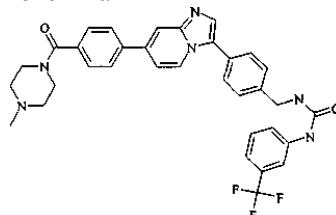
Пример 317. 2-{4-[7-(1-Оксипиридин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид



Растворяют 2-[4-(7-пиридин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]-N-(3-трифторметилфенил)-ацетамид (0,80 г, 1,69 ммоль) в 6 мл дихлорметана, добавляют МТО (приблизительно 2 мг, 8,5 мкмоль, 0,005 экв.), перемешивают до растворения, затем добавляют 2 мл воды и 0,245 мл 30% водного раствора пероксида водорода с получением густой желтой суспензии. Перемешивают в течение 16-24 ч при комнатной температуре, добавляют еще МТО (приблизительно 2 мг) и пероксид водорода (0,245 мл), перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. В конце добавляют еще 2 мг МТО и 0,50 мл раствора пероксида водорода, перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Удаляют растворители на роторном испарителе с получением желтого твердого вещества. Растворяют твердое вещество в смеси дихлорметан/метанол, наносят на картридж диоксида кремния 120 г и элюируют с градиентом 0→10% метанола в дихлорметане в течение 5 мин. Если элюируется не прореагировавший исходный ацетамид, картридж снова уравновешивают 500 мл дихлорметана и элюируют с градиентом 0→10% 1н. NH₃ в метаноле/дихлорметан в течение 30 мин. Объединяют и концентрируют чистые фракции с получением желтой ломкой пены и желтой стекловидной массы. Стекловидную массу и пену ресуспенсируют в дизтиловом эфире, удаляют растворители в вакууме, затем сушат при температуре 50°C под глубоким вакуумом с получением 330 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического желтого твердого вещества.

ЖХМС (ES), m/z 489 (M+1), 487 (M-).

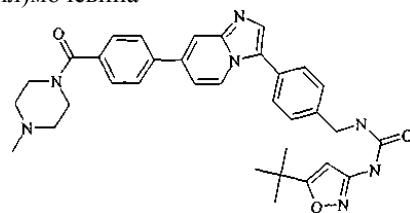
Пример 318. 1-(4-{7-[4-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)фенил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}бензил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



Объединяют бис-гидрохлорид {4-[3-{4-аминометилфенил}имидаzo[1,2-а]пиридин-7-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (0,30 г, 0,56 ммоль), 3-трифторметилфенилизоцианат (0,1 мл, 0,73 ммоль) и триэтиламин (0,4 мл, 2,9 ммоль) в ДМСО (10 мл). Фильтруют раствор через колонку интенсивного катионного обмена 10 г, элюируя метанолом→2н. аммиаком в метаноле. Фракции, содержащие продукт, упаривают с получением остатка. Очищают хроматографией (5% метанола в дихлорметане→10% 2н. аммиака в метаноле/дихлорметан) с получением продукта (0,18 г, 52%).

MC (ES), m/z 613 (M+1).

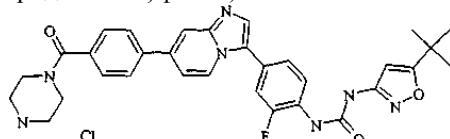
Пример 319. 1-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-{7-[4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}бензил)мочевина



Объединяют бис-гидрохлорид (4-[3-(4-аминометилфенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (0,30 г, 0,56 ммоль), 2,2,2-трихлорэтиловый эфир (5-трет-бутилизоксазол-3-ил)карбаминовой кислоты (0,2 г, 0,63 ммоль) и триэтиламин (0,4 мл, 2,9 ммоль) в ДМСО (10 мл). Нагревают смесь до 70°C, перемешивают в течение 5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Фильтруют раствор через колонку SCX 10 г, элюируя метанолом→2н. аммиаком в метаноле. Фракции, содержащие продукт, концентрируют с получением остатка. Очищают хроматографией (5% метанола в дихлорметане→10% метанола в дихлорметане→10% 2н. аммиака в метаноле/дихлорметан) с получением продукта (0,048 г, 15%).

MC (ES), m/z 592 (M+1).

Пример 320. Гидрохлорид 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-{7-[4-(пиперазин-1-карбонил)фенил]имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил}фенил)мочевины



Растворяют трет-бутиловый эфир 4-[4-(3-{4-[3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)уреидо]-3-фторфенил}имидаzo[1,2-а]пиридин-7-ил)бензоил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,53 г, 2,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл), добавляют HCl (5,6 мл, 4 М раствор в диоксане). Перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрируют в вакууме с получением продукта в виде светло-коричневого твердого вещества (1,60 г, 115%).

MC (ES), m/z 582 ($M+1$, свободное основание).

Соединения по настоящему изобретению предпочтительно формулируют в фармацевтические композиции для введения различными способами. Наиболее предпочтительно такие композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их приготовления хорошо известны в данной области. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

Соединения формулы (I) в основном эффективны в широком интервале доз. Например, суточные дозы обычно могут составлять интервал приблизительно от 0,1 до приблизительно 500 мг/кг массы тела. В некоторых случаях более чем достаточными могут быть уровни ниже нижнего предела вышеуказанного интервала, тогда как в других случаях могут применяться еще более высокие дозы без возникновения опасных побочных эффектов, поэтому вышеуказанный интервал доз не предназначен для ограничения объема изобретения. Следует понимать, что количество соединения для фактического введения будет определяться врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, которое подлежит лечению, выбранный способ введения, фактическое соединение или соединения для введения, возраст, массу тела и реакцию конкретного пациента, а также тяжесть симптомов пациента.

Следующий анализ проводят с целью измерения значений IC_{50} ингибирования фосфорилирования VEGF-R2 соединениями по настоящему изобретению.

Ферментный анализ аутофосфорилирования.

А. Клонирование и очистка VEGFR2 (KDR).

Изолированный каталитический домен (аминокислоты 807-1356) VEGFR2 (KDR-CD, клонированный из библиотеки кДНК сердца человека), клонируют с помощью стандартных методик ПЦР (pCR-Script для получения плазиды P340) в виде фрагмента BamHI/HindIII с использованием следующих праймеров:

верхний: 5'-CCATGGATCCAGATGAACCTCCC-3'

нижний: 5'-GAAGCTTAAACAGGAGGAGCTCAG-3', нуклеотидная последовательность которых верифицирована, и

субклонируют в систему вектора pFASTBac-HISTM (Gibco-BRL) (с получением плазиды B344) для бакуловирусной экспрессии (Carroll, et al., J. Biol. Chem., 268, 12837-42 (1993)). KDR-CD экспрессируют как N-концевой 6XHIS слитый белок в клетках Sf9 (Gibco-BRL) и очищают в соответствии со стандартными протоколами аффинной хроматографии (например, Amersham Pharmacia Biotech: Affinity Chromatography Principles and Methods #18-1022-29). Коротко, 15-25 г гранул лизируют в лизисном буфере (50 mM Трис, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,5% NP40 (CalbioChem) со свежедобавленными 20 mM меркаптоэтанола, 10 mM имидазола, 1 mM PMCF (ингибитор протеазы, фенилметансульфонилфторид от Sigma), свободного от 1X EDTA полного ингибитора протеазы (Boehringer Mannheim)) на льду в течение 30 мин. Лизаты клеток очищают центрифугированием при 30000 g в течение 20 мин при температуре 4°C, фильтруют через фильтр 0,2 М и наносят на колонку NiNTATM (Qiagen).

Несвязанный белок удаляют последовательным промыванием буфером R1PA (50 mM Трис pH 7,5, 150 mM NaCl, 1% NP40, 1 mM EDTA, 0,25% дезоксихолата натрия, 20 mM меркаптоэтанола), лизисным буфером и, наконец, 1X киназным буфером (KB) (100 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MnCl₂, 5 mM меркаптоэтанола). Белок KDR элюируют в 1X KB, содержащем линейный градиент от 200 mM имидазола на 10 объемов колонки. Фракции пиков (на основе анализа на геле SDS-PAGE) объединяют, концентрируют с использованием CentriconTM до объема ~1 мг/мл и обессоливают на обессоливающей колонке HR26/10 (Amersham Pharmacia) в 1X KB. Чистота полученного препарата KDR составляет приблизительно ~40% только с KDR тирозинкиназной активностью, которая может быть определена с помощью антисфотирозинового вестерн-анализа после реакции аутофосфорилирования *in vitro*.

В. Анализ аутофосфорилирования киназы KDR-CD *in vitro*.

Киназные реакционные смеси содержат 1 мкг общего белка в объеме реакции 40 мкл, содержащем 4% (об./об.), конечная концентрация в ДМСО, 1 мкМ АТФ, 1 мкКи/гхн ³³P-АТФ (от NEN) в 1X KB. Серии разведения соединения от 20 мкМ до 1,0 нМ добавляют к описанной выше реакционной смеси для определения активности соединения; исследуемое соединение может быть предварительно инкубировано

но с ферментом KDR в течение вплоть до 30 мин при температуре 30°C перед добавлением радиометки. Реакцию введения радиометки осуществляют при 30°C, выдерживая при этой температуре в течение 20 мин перед добавлением 100 мкл 25% TCA с 3 мМ АТФ для остановки реакции, затем осаждают, используя 50 мкл 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина. Гашеные реакционные смеси переносят на планшеты Multiscreen™-FC (Millipore) и инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Планшеты фильтруют, трижды промывают 250 мкл 10% TCA и анализируют в высшенном виде. Добавляют MicroScint™ 20 (Packard) и планшеты считывают на приборе Wallac Microbeta™. Dougher-Vermazen, M. et al., Biochem Biophys Res Coramun 205 (1): 728-738 (1994). Значения IC₅₀ рассчитывают на основе экстраполяции логистической 4-параметрической кривой. Для всех примеров, включенных в данное описание, значения IC₅₀ меньше 1,0×10⁻⁶ М.

Все значения определены с использованием предварительной 30-минутной инкубации соединения и фермента перед началом реакции введения метки и представляют собой среднее значение, как минимум, двух отдельных определений:

Пример	IC ₅₀ (нМ)
39	28
130	42
173	26
196	106
289	41
303	46

Эффективность *in vivo* в ксенотрансплантатах опухоли предстательной железы PC-3.

Мышам-самцам SCID (Fox Chase, Taconic laboratories) имплантируют подкожно в боковую область спины 0,2 мл суспензии клеток в свободной от сыворотки среде, которая содержит 5×10⁶ клеток аденокарциномы предстательной железы человека PC-3 (получены от ATCC). Готовят суспензию соединения из примера 130 в 1% карбоксиметилцеллюлозы (СМС)/0,25% Твина 80 и вводят перорально через зонд в течение 21 дня, начиная с момента достижения опухолью массы приблизительно 150-200 мг (объем рассчитывают как $l \times w^2 \times 0,536$, где l представляет собой большее, а w - меньшее из значений перпендикулярного диаметра, определенные с помощью измерения в тысячных долях дюйма). Соединение примера 130 вводят два раза в день (с интервалом 12 ч) в дозах 15, 7,5 и 3,75 мг/кг, тогда как дозу 30 мг/кг вводят один раз в день. Группы состоят из 8 мышей, каждая, и одна группа получает 0,2 мл растворителя карбоксиметилцеллюлозы (СМС)/Твин два раза в день в качестве контроля. Статистический анализ выполняют с помощью двустороннего дисперсионного анализа (ANOVA). По окончании исследования все группы лечения статистически отличались от контрольной группы ($p<0,001$).

Средние значения объема опухоли и стандартной ошибки

1% СМС/0,25% PS80, 0,2 мл

Соединение примера 130, 3,75 мг/кг

День	n	Среднее значение	Стандартная ошибка	Значимость	n	Среднее значение	Стандартная ошибка	Значимость
55	8	715,3	123,3	Контроль	8	268,1	36,5	**
57	8	880,6	153,4	Контроль	8	310,1	36,8	***

Соединение примера 130, 7,5 мг/кг

Соединение примера 130, 15 мг/кг

55	8	100,8	21,1	***	6	67,7	16,9	***
57	8	86,3	19	***	6	62,2	17,4	***

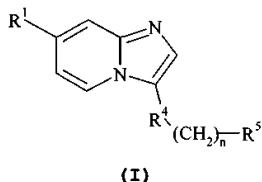
Соединение примера 130, 30 мг/кг

Стандартная ошибка

55	8	95,7	16,6	***	***: $p \leq 0,001$
57	8	86,8	17	***	**: $0,001 < p \leq 0,01$

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R¹ представляет собой:

(а) 2-пиридонил, необязательно замещенный -(CH₂)₁₋₄NR²R³; или

(б) фенил, тиенил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, пиридинил, N-оксопиридинил или пириимидинил, все из которых необязательно замещены -(CH₂)₀₋₄NR²R³, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкокси, галогена, (C₁-C₆алкил)сульфонила, нитро, -сульфонил(CH₂)₀₋₄NR²R³ и -карбонил(CH₂)₀₋₄NR²R³.

R² представляет собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидрокси;

R³ представляет собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидрокси, трифторметилом или пирролидинилом; или R², R³ и азот, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или морфолинил;

R⁴ представляет собой тиазолил, пиридинил или фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, метила, трифторметила и нитро;

R⁵ представляет собой C(O)NHR⁶, OC(O)NHR⁶, NHC(O)CH₂R⁶, NHC(O)NHR⁶ или C(S)NHR⁶;

и n равно 0-4 для OC(O)NHR⁶, NHC(O)CH₂R⁶, NHC(O)NHR⁶ и n равно 1-4 для C(O)NHR⁶ и C(S)NHR⁶

и

R⁶ представляет собой:

(а) незамещенный тетрагидробензотиазолил или

(б) фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, изоксазолил, все из которых необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного гидрокси, диметиламино, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом; C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного диметиламинокарбонилом, C₁-C₆алкокси, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси, диметиламиноэтокси, фенокси, толилом, галогеном, метилсульфонилом, диметиламино, диэтиламино, циано; C₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, метокси, метоксиэтокси или метилом, 3,4-диметилизоксазол-5-иламиносульфонила, тетрагидропиранила, тетрагидропираниламинокарбонила, C₂-C₆алкилкарбонила, морфолинилкарбонила и пиперазинилкарбонила; или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R⁵ представляет собой C(O)NHR⁶.

3. Соединение по п.1 или 2, где R¹ представляет собой фенил, тиенил, тиазолил или пиридинил, все из которых необязательно замещены -(CH₂)₀₋₄NR²R³, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным амино, пирролидинилом или морфолинилом, или 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкокси, галогена, (C₁-C₆алкил)сульфонила, нитро, -сульфонил(CH₂)₀₋₄NR²R³ и -карбонил(CH₂)₀₋₄NR²R³.

4. Соединение по п.1, представляющее собой 2-{2-фтор-4-[7-(2-метилпиридин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]фенил}-N-[3-трифторметилфенил]ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение соединение по п.1, представляющее собой N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-2-[2-фтор-4-(7-пиридин-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил]ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5 в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или сольватом.

7. Применение соединения по любому из пп.1-5 в качестве лекарственного средства.

8. Применение соединения по любому из пп.1-5 для производства лекарственного средства для блокирования ангиогенеза.

9. Применение соединения по любому из пп.1-5 для производства лекарственного средства для лечения чувствительных новообразований.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6