

Предпосылки изобретения

TGF β (трансформирующий фактор роста β) является членом большого семейства димерных полипептидных факторов роста, которые включают активины, ингибины, костные морфогенетические белки (BMP), факторы роста и дифференциации (GDF) и ингибирующее вещество муллерiana (mullerian) (MIS). TGF β существует в трех изоформах (TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3) и присутствует в большинстве клеток, наряду со своими рецепторами. Каждая изоформа экспрессируется как тканеспецифическим, так и регулируемым в процессе развития образом. Каждая TGF β изоформа синтезируется как белок-предшественник, который расщепляется внутриклеточно на С-концевой участок (латентно-ассоциированный белок (LAP)) и N-концевой участок, известный как зрелый или активный TGF β . LAP обычно не ковалентно ассоциирован со зрелым TGF β , прежде чем он секретируется из клетки. Комплекс LAP-TGF β не способен связываться с TGF β рецепторами и не является биологически активным. TGF β обычно высвобождается (и активируется) из комплекса за счет различных механизмов, включая взаимодействие с тромбоспондином-1 или плазмином.

После активации TGF β связывается с высокой аффинностью с рецептором типа II (TGF β RII), конститтивно активной серин/треонинкиназой. Связанный с лигандом рецептор типа II фосфорилирует рецептор TGF β типа I (Alk 5) в обогащенный глицин/серином домен, что позволяет рецептору типа I привлекать и фосфорилировать далее сигнальные молекулы, Smad2 или Smad3. См., например, Huse, M. et al., Mol. Cell. 8: 671-682 (2001). Фосфорилированные Smad2 или Smad3 могут затем образовывать комплекс с Smad4, и этот гетеро-Smad комплекс целиком перемещается в ядра и регулирует транскрипцию различных TGF β -быстрореагирующих генов. См., например, Massague, J. Ann. Rev. Biochem. Med. 67: 773 (1998).

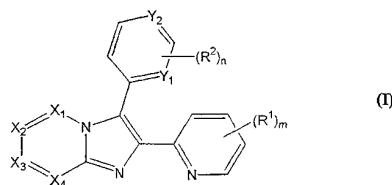
Активины также являются членами надсемейства TGF β , которые отличаются от TGF β тем, что они являются гомо- или гетеродимерами активина α или β . Активины подают сигналы таким же образом, как и TGF β , то есть путем связывания с конститтивным серин-треонин рецептором киназы, рецептором активина типа II (ActRIIB), и активирования серин-треонинового рецептора типа I, Alk 4, чтобы фосфорилировать Smad2 или Smad3. Последующее образование гетеро-Smad комплекса с Smad4 также приводит к индуцируемому активином регулированию генной транскрипции.

Действительно, TGF β и родственные факторы, такие как активин, регулируют обширную совокупность клеточных процессов, например остановку клеточного цикла в эпителиальных и гематопоэтических клетках, контролируют мезенхимную клеточную пролиферацию и дифференциацию, увеличение численности воспалительных клеток, иммуносупрессию, заживление ран и продуцирование внеклеточного матрикса. См., например, Massague, J. Am. Rev. Cell. Biol. 6: 594-641 (1990); Roberts, A.B. and Sporn M.B. Peptide Growth Factors and Their Receptors, 95: 419-472 Berlin: Springer-Verlag (1990); Roberts, A.B. and Sporn M.B. Growth Factors 8:1-9 (1993); и Alexandrow, M.G., Moses, H.L. Cancer Res. 55: 1452-1457 (1995). Гиперактивность сигнального пути TGF β лежит в основе многих нарушений в организме человека (например, избыточное отложение внеклеточного матрикса, ненормально высокие уровни воспалительных реакций, фиброзные нарушения и прогрессирующие раковые заболевания). Аналогично, подача сигналов активином и сверхэкспрессия активина связаны с патологическими нарушениями, которые включают избыточное накопление внеклеточного матрикса и фиброзы (См., например, Matsuse, T. et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 13: 17-24 (1995); Inoue, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. et al., Am. J. Pathol. 148: 707-713 (1996); De Bleser et al., Hepatology 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J.E., et al., J. Clin. Invest. 100: 639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998); Munz, B. et al., EMBO J. 18: 5205-5215 (1999)) и воспалительные реакции (См., например, Rosendahl, A. et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 25: 60-68 (2001)). Исследования показали, что TGF β и активин могут действовать синергически для индуцирования внеклеточного матрикса (См., например, Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558, (1998)). Поэтому желательно создать модуляторы (например, антагонисты) для компонентов сигнального пути семейства TGF β для профилактики/лечения нарушений, связанных с нарушениями этого сигнального пути.

Сущность изобретения

Соединения формулы (I) неожиданно оказались эффективными антагонистами рецепторов семейства TGF β типа I, Alk5 и/или Alk4. Поэтому соединения формулы (I) можно использовать для профилактики и/или лечения заболеваний, таких как фиброз (например, почечный фиброз, фиброз легких и фиброз печени), прогрессирующих раковых заболеваний или других заболеваний, для которых желательно снижение сигнальной активности семейства TGF β .

В одном из аспектов настоящее изобретение представляет соединение формулы I:

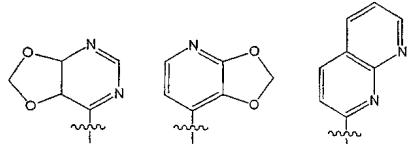


Каждый из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 независимо представляет CR^X или N ; при условии, что только два из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 могут представлять N одновременно. Каждый из Y_1 и Y_2 независимо представляет CR^Y или N ; при условии, что по меньшей мере один из Y_1 и Y_2 должен представлять N . Каждый R^1 независимо представляет алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, галоген, гидрокси, амино, нитро, циано, гуанидино, амидино, карбокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил, алкилкарбониламино, алкилсульфониламино, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, мочевину, тиомочевину, сульфамоил, сульфамид, карбамоил, циклоалкил, циклоалкилокси, циклоалкилсульфанил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси, гетероциклоалкилсульфанил, арил, арилокси, арилсульфанил, ароил, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилсульфанил или гетероароил. Каждый из R^2 независимо представляет алкил, алкенил, алкинил, ацил, галоген, гидрокси, $-NH_2$, $-NH(алкил)_2$, $-NH(циклоалкил)$, $-N(алкил)(циклоалкил)$, $-NH(\text{гетероциклоалкил})$, $-NH(\text{гетероарил})$, $-NH\text{-алкилгетероциклоалкил}$, $-NH\text{-алкилгетероарил}$, $-NH(\text{аралкил})$, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, арил, аралкил, ароил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероароил, нитро, циано, гуанидино, амидино, карбокси, сульфо, меркапто, алкокси, циклоалкилокси, (циклоалкил)алкокси, арилокси, арилалкокси, гетероциклоалкилокси, (гетероциклоалкил)алкокси, гетероарилалкокси, алкилсульфанил, циклоалкилсульфанил, (циклоалкил)алкилсульфанил, арилсульфанил, аралкилсульфанил, гетероциклоалкилсульфанил, (гетероциклоалкил)алкилсульфанил, гетероарилсульфанил, гетероарилалкисульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, алкоксикарбониламиноалкиламино, (гетероарил)арилкарбониламиноалкиламино, (гетероарил)арилсульфониламиноалкиламино, арилсульфониламиноалкиламино, алкоксикарбониламино, алкилкарбонилокси, мочевину, тиомочевину, сульфамоил, сульфамид или карбамоил, m равен 0, 1, 2, 3 или 4; при условии, что если $m \geq 2$, две соседние R^1 группы могут объединяться с образованием 4-8-членного необязательно замещенного циклического фрагмента, n равен 0, 1, 2 или 3; при условии, что если $n \geq 2$, две соседние R^2 группы могут объединяться с образованием 4-8-членного необязательно замещенного циклического фрагмента. Каждый из R^X и R^Y независимо представляет водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, галоген, гидрокси, амино, нитро, циано, гуанидино, амидино, карбокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, циклоалкилкарбонил, (циклоалкил)алкилкарбонил, ароил, аралкилкарбонил, гетероциклоалкилкарбонил, (гетероциклоалкил)ацил, гетероароил, (гетероарил)ацил, аминокарбонил, алкилкарбониламино, (амино)аминокарбонил, алкилсульфониламино, алкоксикарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилсульфониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилсульфониламино, арилкарбониламино, арилсульфониламино, аралкилкарбониламино, аралкилсульфониламино, (гетероциклоалкил)арилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкилсульфониламино, (гетероциклоалкил)арилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероарилсульфониламино, гетероаралкилкарбониламино, (гетероарил)арилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламиноалкиламино, (гетероарил)арилсульфониламиноалкилкарбониламино, арилсульфониламиноалкиламино, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, мочевину, тиомочевину, сульфамоил, сульфамид, карбамоил, циклоалкил, циклоалкилокси, циклоалкилсульфанил, (циклоалкил)алкил, (циклоалкил)алкокси, (циклоалкил)алкилсульфанил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси, гетероциклоалкилсульфанил, (гетероциклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкилсульфанил, арил, арилокси, арилсульфанил, аралкил, аралкилокси, аралкилсульфанил, арилалкенил, арилалкинил, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилсульфанил, гетероаралкил, (гетероарил)алкокси или (гетероарил)алкилсульфанил.

Как было указано выше, если $m \geq 2$, две соседние R^1 группы могут объединяться с образованием 4-8-членного необязательно замещенного циклического фрагмента. То есть 2-пиридинильное кольцо может конденсироваться с 4-8-членным циклическим фрагментом с образованием такого фрагмента, как 7Н-[1]пиридинил, 6,7-дигидро-5Н-[1]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 5,7-дигидрофуро[3,4-*b*]пиридинил или 3,4-дигидро-1Н-тиопирано[4,3-*c*]пиридинил. Конденсированный кольцевой фрагмент может быть необязательно замещен одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил; см. определение "алкил" ниже), алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероарилалкокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкил-

карбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилалкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероциклоалкилалкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

Аналогично, если $n \geq 2$, две соседние R^2 группы могут объединяться с образованием 4-8-членного необязательно замещенного циклического фрагмента, тем самым образуя кольцо, конденсированное с пиридильной или пиrimидинильной группой. Некоторые примеры таких фрагментов представлены ниже:



4-8-членный циклический фрагмент, образованный двумя соседними R^2 группами, может быть необязательно замещен заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил; см. определение термина "алкил" ниже), алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алcoxис, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероарилалкоокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алcoxискарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилалкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероциклоалкилалкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

В одном из вариантов каждый из X_1 , X_2 и X_3 представляет CR^X . В одном из вариантов, каждый из X_2 , X_3 и X_4 независимо представляет $-CH-$, $-C(CH_3)-$, $-C(OH)-$, $-C(NH_2)-$, $-C(CO-NH_2)-$, $-C(CO-NHOH)-$, $-C(NH(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH(\text{арил}))-$, $-C(NH(\text{аралкил}))-$, $-C(NH(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{арил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{арил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{арил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(\text{гидроксиалкил})-$ или $-C(\text{карбокси})-$ и X представляет $-CH-$.

В одном из вариантов, каждый из X_1 и X_2 представляет $-CH-$; X_4 представляет N и X_3 представляет $-C(NH_2)-$, $-C(NH(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH(\text{арил}))-$, $-C(NH(\text{аралкил}))-$, $-C(NH(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{арил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-CO-(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{арил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-SO_2-(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{арил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-SO_2-NH(\text{гетероарилалкил}))-$.

В одном из вариантов оба Y_1 и Y_2 представляют N .

В одном из вариантов m равен 0, 1 или 2 (например, $m=1$). В одном из вариантов, R^1 замещен в 5-положении или 6-положении (т.е. R^1 может быть монозамещен в любом из 5-положения или 6-положения, или R^1 может быть дизамещен в обоих 5- и 6-положениях). В одном из вариантов, R^1 представляет $C_{1-4}\text{алкил}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{1-4}\text{алкилтио}$, галоген, амино, аминокарбонил или алcoxискарбонил.

В одном из вариантов n равен 1 или 2 (например, $n=1$).

В одном из вариантов, каждый R^1 независимо представляет незамещенный алкил (например, 6-метил, 6-этил, 6-н-пропил или 6-изопропил), гидроксиалкил, галогеноалкил (например, 6-трифторметил), аминоалкил, арилоксиалкил, гетероаралкилоксиалкил, незамещенный алкенил (например, 6-винил), алcoxис, ацил, галоген, гидрокси, карбокси, циано, гуанидино, амидино, амино (например, $-NH_2$, моноалкиламино, диалкиламино, моно(гетероциклик)амино, моно(аралкил)амино или моно(гетероаралкил)амино), карбокси, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил (например, $-CONH_2$, $-CONH(\text{алкил})$ или $-CO-N(\text{алкил})_2$), алкилкарбониламино (например, $-NH-CO-\text{алкил}$ или $-N(\text{алкил})-CO-\text{алкил}$), алcoxискарбонил, алкилкарбонилокси, алкилсульфонил, сульфамоил (например, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(\text{алкил})$ или $-SO_2-N(\text{алкил})_2$), циклоалкил (например, 6-циклогексил), гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил или гетероаралкил.

В одном из вариантов, каждый R^2 независимо представляет незамещенный алкил, гидроксиалкил, галогеноалкил, аминоалкил (например, аминометил), арилоксиалкил, гетероаралкилоксиалкил, алcoxис, ацил, галоген, гидрокси, карбокси, циано, гуанидино, амидино, $-NH_2$, моноалкиламино, диалкиламино, моноциклоалкиламино, моно(гетероциклоалкиламино (например, $-NH$ -пиперидинил или $-NH$ -морфолино), моно(гетероариламино (например, $-NH$ -тетразолил, $-NH$ -пиразолил или $-NH$ -имидазолил), моно

((гетероциклоалкил)алкил)амино (например, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -пиперидинил или $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -морфолино), моно (гетероаралкил) амино (например, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -тетразолил, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -пиразолил или $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -имидазолил), $-\text{N}(\text{алкил})(\text{циклоалкил})$, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфонил, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{алкил})$, $-\text{CO-N}(\text{алкил})_2$, $-\text{NH-CO-алкил}$, $-\text{N}(\text{алкил})-\text{CO-алкил}$, $-\text{CO}_2\text{алкил}$, $-\text{O-CO-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{алкил})_2$, $-\text{NH-SO}_2\text{-алкил}$, $-\text{N}(\text{алкил})\text{-SO}_2\text{-алкил}$, $-\text{NH-CO-NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})-\text{CO-NH}(\text{алкил})$, $-\text{NH-SO}_2\text{-NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{алкил})$, гетероциклоалкил или гетероарил (например, имидазолил, пиразолил, тетразолил или пиридил). Например, R^2 замещен в 3-положении и представляет гуанидино, амидино, $-\text{NH}_2$, моноалкиламино, моноциклоалкиламино, моногетероциклоалкиламино, моногетероариламино, моно((гетероциклоалкил)алкил)амино, моно(гетероаралкил)амино, $-\text{NH-CO-NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})-\text{CO-NH}(\text{алкил})$, $-\text{NH-SO}_2\text{-NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{алкил})$, гетероциклоалкил или гетероарил.

В одном из вариантов, каждый R^x независимо представляет водород, незамещенный алкил, гидроксиалкил (например, гидрокси- C_{1-4} алкил, такой как гидроксизтил), галогеноалкил (например, трифторметил), аминоалкил, арилоксиалкил, гетероаралкилоксиалкил, алcoxи (например, C_{1-4} алкокси, такой как метокси или C_{1-4} галогеналкокси, такой как $-\text{OCF}_3$), галоген (например, хлор или бром), гидрокси, карбокси, циано, гуанидино, амидино, амино (например, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{NH}(\text{аралкил})$ или $-\text{NH}(\text{гетероаралкил})$), карбокси, (гетероарил)ацил, аминокарбонил (например, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-COOH}$, $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-OH}$, $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -гетероарил (например, $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -тетразолил, $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -пиразолил или $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -имидазолил), $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -гетероциклоалкил (например, $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -пиперидинил или $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -морфолино) или $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -арил (например, $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -фенил), гетероарилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкокси, (гетероарил)алкокси, (гетероарил)алкисульфанил, гетероциклоалкил (например, морфолино- C_{1-4} алкил, пиразинил- C_{1-4} алкил или пиперидинил- C_{1-4} алкил), гетероарил (например, имидазолил, пиразолил, тетразолил или пиридил) или гетероаралкил (например, имидазолил- C_{1-4} алкил, пиразолил- C_{1-4} алкил, тетразолил- C_{1-4} алкил или пиридил- C_{1-4} алкил). Некоторыми примерами группы $-\text{NH}(\text{алкил})$ служат $-\text{NH}(\text{галогеноалкил})$ (например, $-\text{NHCF}_3$), $-\text{NH}(\text{карбоксиалкил})$ (например, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOH}$) и $-\text{NH}(\text{гидроксиалкил})$ (например, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-OH}$).

Некоторыми примерами группы $-\text{NH}(\text{гетероарил})$ служат $-\text{NH}(\text{тетразолил})$, $-\text{NH}(\text{пиразолил})$ и $-\text{NH}(\text{имидазолил})$. Некоторыми примерами группы $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкилалкил})$ служат $\text{NH}(\text{пиперазинилалкил})$ (например, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ -пиперазин) и $-\text{NH}(\text{морфолиноалкил})$ (например, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ -морфолин). Некоторыми примерами группы $-\text{NH}(\text{гетероаралкил})$ служат $-\text{NH}(\text{тетразолилалкил})$ (например, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ -тетразол), $-\text{NH}(\text{пиразолилалкил})$ (например, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ -пиразол) и $-\text{NH}(\text{имидазолилалкил})$ (например, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ -имидазол).

В одном из вариантов, R^y представляет водород, незамещенный алкил, гидроксиалкил, галогеноалкил (например, трифторметил), аминоалкил, арилоксиалкил, гетероаралкилоксиалкил, алcoxи, галоген, гидрокси, карбокси, циано, гуанидино, амидино, амино (например, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{NH}(\text{циклоалкил})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкилалкил})$, $-\text{NH}(\text{аралкил})$ или $-\text{NH}(\text{гетероаралкил})$), карбокси, (гетероарил)ацил, аминокарбонил, гетероарилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкокси, (гетероарил)алкокси, (гетероарил)алкисульфанил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил или гетероаралкил.

В одном из вариантов X_1 представляет N . Например, X_1 представляет N и каждый из X_2 , X_3 и X_4 независимо представляет CR^x .

В одном из вариантов X_2 представляет N . Например, X_2 представляет N и каждый из X_1 , X_3 , и X_4 независимо представляет CR^x .

В одном из вариантов X_3 представляет N . Например, X_3 представляет N и каждый из X_1 , X_2 и X_4 независимо представляет CR^x .

В одном из вариантов X_4 представляет N . Например, X_4 представляет N и каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет CR^x .

Некоторыми примерами соединений формулы (I) являются:

(2-метоксизтил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

трет-бутиловый эфир (3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин}пропил)карбаминовой кислоты;

(3-имидазол-1-илпропил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

(4-метоксибензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]мектанол;

3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин;

трет-бутиловый эфир (4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин}бутил)карбаминовой кислоты;

(4-аминобензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

трет-бутиловый эфир (5-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}пентил)карбаминовой кислоты;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-ил]метанол;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-ил]метанол;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-морфолин-4-илэтил)амин;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-2-илэтил)амин;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-3-илэтил)амин;

[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-ил]метанол;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-4-илэтил)амин;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(3-морфолин-4-илпропил)амин;

[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

[3-(4-метилпiperидин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

[4-(2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-илпиридин-3-илметиламин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(R)-1-фенилэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(S)-1-фенилэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(1Н-тетразол-5-ил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2Н-пиразол-3-ил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-морфолин-4-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-2-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-3-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-4-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(3-морфолин-4-илпропил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(3-пиперидин-1-илпропил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(1,3,4]тиадиазол-2-ил)амин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

метиловый эфир 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиrimидин-7-иламин;

{7,7-диметил-8-[5-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)пентил]-2-оксо-4-трифторметил-7,8-дигидро-2Н-1-окса-8-азаантрацен-5-ил}метансульфоновая кислота;

2-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-9,9a-дигидро-3Н-ксантен-9-ил)-3,5,6-трифтор-4-[(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)метилсульфанил]бензойная кислота;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-пиперидин-1-илпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-пирролидин-1-илпиrimидил-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-[2-(1Н-тетразол-5-ил)пиrimидин-4-ил]imiдаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пиrimидин-4-илимидаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пиrimидин-4-илимидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-иламин;

3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-8-иламин;

3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил;

3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота;

римидин-7-ил]бутирамид;

3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил;

3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)-2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-a]пиридин;

3,6-дихлор-N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)-2-(2,4,5,7-тетрахлор-6-гидрокси-3-оксо-9,9а-дигидро-3Н-ксантен-9-ил)терефталамовая кислота;

3-[2-(2-метилазиридин-1-ил)пиrimидин-4-ил]-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин;

3-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)пиrimидин-4-ил]-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин;

метиловый эфир 3-{[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбонил]амино}пропионовой кислоты;

метиловый эфир 3-{[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбонил]амино}пропионовой кислоты;

3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}фенол;

4-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}этил)бензолсульфонамид;

4-(2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-иламин;

4-[2-(6-хлорпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-7-трифторметилимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-карбонитрил;

амиd 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-карбоновой кислоты;

4-[6-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[6-фтор-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-морфолин-4-илэтиламино)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-пиридин-2-илэтиламино)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-пиридин-3-илэтиламино)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-пиридин-4-илэтиламино)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-морфолин-4-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-морфолин-4-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[7-аминометил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[8-бензилокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[8-бензилокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

6-хлор-3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)амиd 5-диметиламинонафталин-1-сульфоновой кислоты;

6-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)-N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)изофталамовая кислота;

6-амино-9-[2-карбокси-5-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)фенил]ксантен-3-илиденаммоний;

6-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

6-фтор-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

7-амино-4-метил-3-[4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)метил]-2-оксо-2Н-хромен-6-сульфоновая кислота;

цикlobутил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

цикlopентил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

цикlopропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

цикlopропилметил {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

диметил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

изопропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

метил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

N-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}этил)ацетамид;

N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)ацетамид;

N,N-диметил-N'-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}этан-1,2-диамин;

N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамид;

N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]никотинамид;

N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]пропионамид;

N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбонил]метансульфонамид;

N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбонил]метансульфонамид;

N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-2-(3-метоксиfенил)ацетамид;

N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-3,3-дитметилбутирамид;

N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамид;

N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]ацетамид;

N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]никотинамид;

N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-2-(3-метоксиfенил) ацетамид;

N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамид;

N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамид;

N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]никотинамид;

N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]пропионамид;

N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]пропионамид;

N-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}ацетамид;

N1-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}бутан-1,4-диамин;

N1-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}пропан-1,3-диамин;

N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)-(BODIPY FL)амид и

N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)-(Texas Red-X)амид.

N-оксидные производные или фармацевтически приемлемые соли каждого из соединений формулы (I) также включены в объем настоящего изобретения. Например, атом азота кольца центрального имидазольного кольца или азотсодержащего гетероциклического заместителя может образовывать оксид в присутствии подходящего окисляющего агента, такого как м-хлорпербензойная кислота или H₂O₂.

Соединение формулы (I), которое является кислым по своей природе (например, содержащее карбоксильную или фенольную гидроксильную группу), может образовывать фармацевтически приемлемую соль, такую как соль натрия, калия, кальция или золота. В объем настоящего изобретения включены также соли, образованные с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как аммиак, алкиламины, гидроксиалкиламины и N-метилглюкамин. Соединение формулы (I) можно обработать кислотой, получая соли присоединения. Примеры таких кислот включают хлористо-водородную кислоту, бромисто-водородную кислоту, йодисто-водородную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, фосфорную кислоту, п-бромфенилсульфоновую кислоту, карбоновую кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, салициловую кислоту, яблочную кислоту, фумаровую кислоту, аскорбиновую кислоту, малеиновую кислоту, уксусную кислоту и другие минеральные и органические кислоты, хорошо известные специалистам в данной области. Соли присоединения кислот можно получить, обрабатывая соединения формулы (I) в форме свободных оснований достаточным количеством кислоты (например, хлористо-водородной кислоты) до получения солей присоединения кислот (например, гидрохлоридной соли). Соль присоединения кислоты можно снова пре-

вратить в ее свободную форму, обрабатывая соль соответствующим образом разбавленным водным щелочным раствором (например, гидроксидом натрия, бикарбонатом натрия, карбонатом калия или аммиаком). Соединения формулы (I) могут быть также, например, в форме ахиральных соединений, рацемических смесей, оптически активных соединений, чистых диастереоизомеров или смеси диастереоизомеров.

Соединения формулы (I) демонстрируют неожиданно высокую аффинность к рецепторам TGF β семейства типа I, Alk 5 и/или Alk 4, например, с величиной ИК₅₀ менее чем 10 мкМ в условиях, раскрытых в примерах 7 и 8, ниже. Некоторые соединения формулы (I) демонстрируют величину ИК₅₀ менее чем 0,1 мкМ.

Соединения формулы (I) можно также модифицировать, добавляя соответствующие функциональные группы для усиления селективных биологических характеристик. Некоторые модификации известны в данной области и включают такие, которые повышают биологическое проникновение в рассматриваемую биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают доступность при пероральном введении, повышают растворимость, чтобы обеспечить возможность введения путем инъекций, изменяют метаболизм и/или изменяют скорость выведения. Примеры таких модификаций включают, но ими не ограничиваются, этерификацию полизиленгликолями, получение производных, используя в качестве заместителей пиволаты или жирные кислоты, превращение в карбаматы, гидроксилирование ароматических колец и замещение гетероатомами в ароматических кольцах.

Настоящее изобретение характеризуется также фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) (или комбинацию двух или более соединений формулы (I)) и фармацевтически приемлемый носитель. В объем настоящего изобретения включены также лекарственные композиции, включающие любые из соединений формулы (I), отдельно или в комбинации, вместе с подходящим экспириентом.

Настоящее изобретение характеризуется также способом ингибирования рецепторов семейства TGF β типа I, Alk 5 и/или Alk 4 (например, с величиной ИК₅₀ менее чем 10 пМ; предпочтительно менее чем 1 мкМ; более предпочтительно менее чем 0,1 мкМ) в клетке, включающим стадию контактирования клетки с эффективным количеством одного или более из соединений формулы (I). В объем настоящего изобретения включен также способ ингибирования сигнального пути TGF β и/или активина в клетке или в организме субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), включающий стадию контактирования клетки с эффективным количеством одного или более из соединений формулы (I) или стадию введения субъекту эффективного количества одного или более из соединений формулы (I).

В объем настоящего изобретения входит также способ лечения субъекта или профилактики субъекта, у которого наблюдается состояние, характеризующееся повышенным уровнем активности TGF β и/или активина или возникшее из-за повышенного уровня активности TGF β и/или активина (например, из-за сверхэкспрессии TGF β). Способ включает стадию введения субъекту эффективного количества одного или более из соединений формулы (I).

Состояния включают накопление избытка внеклеточного матрикса; фиброзные состояния (например, склеродерму, волчаночный нефрит, заболевания соединительных тканей, заживление ран, рубцы после хирургических операций, поражения спинного мозга, поражения ЦНС, острые поражения легких, идиопатический фиброз легких, хронические обструктивные заболевания легких, респираторный дистресс-синдром у взрослых, острые поражения легких, поражения легких, вызванные лекарствами, гломерулонефрит, диабетическую нефропатию, нефропатию, вызванную гипертонией, фиброз печени или желчного пузыря, цирроз печени, первичный цирроз желчного пузыря, болезни ожирения печени, первичный склерозирующий холангит, рестеноз, фиброз сердца, образование бельма, фиброклероз, фиброзные раковые заболевания, фиброзы, фиброму, фиброаденомы, фибросаркомы, трансплантантную артериопатию и келоиды); демиелинизацию нейронов при рассеянном склерозе, болезнь Алцгеймера, церебральную ангиопатию и индуцированные TGF β метастазы опухолевых клеток и карциномы (например, плоскоклеточная карцинома, множественная миелома, меланома, глиома, глиобластома, лейкемия и карциномы легких, молочной железы, яичников, шейки матки, печени, желчных путей, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, простаты и головы и шеи).

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "алкильная" группа относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей 1-8 (например, 1-6 или 1-4) атомов углерода. Алкильная группа может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры алкильных групп включают, но ими не ограничиваются, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гептил и 2-этилгексил. Алкильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероарилалкокси, амино, нитро, карбокси, циано, галоген, гидрокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилалкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, алкоксикарбонил,

или алкилкарбонилокси.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "алкенильная" группа относится к алифатической углеводородной группе, которая содержит 2-8 (например, 2-6 или 2-4) атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Подобно алкильной группе, алкенильная группа может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры алкенильных групп включают, но ими не ограничиваются, аллил, изопропенил, 2-бутенил и 2-гексенил. Алкенильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как аллокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероарилаллокси, амино, нитро, карбокси, циано, галоген, гидрокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, аллокси-карбонил или алкилкарбонилокси.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "алкинильная" группа относится к алифатической углеводородной группе, которая содержит 2-8 (например, 2-6 или 2-4) атомов углерода и содержит по меньшей мере одну тройную связь. Алкинильная группа может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры алкинильных групп включают, но ими не ограничиваются, пропаргил и бути-нил. Алкинильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероарилаллокси, амино, нитро, карбокси, циано, галоген, гидрокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилалкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, алкоксикарбонил или алкилкарбонилокси.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "аминогруппа относится к $-NR^X R^Y$, где каждый из R^X и R^Y независимо представляет водород, гидроксил, алкил, алкокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил, или гетероаралкил. Если термин "амино" относится не к концевой группе (например, алкилкарбониламино), он представлен как $-NR^X-$. R^X имеет указанные выше значения.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "арильная" группа относится к фенильной, нафтильной или бензоконденсированной группе, содержащей от 2 до 3 колец. Например, бензоконденсированные группы включают фенил, конденсированный с одним или двумя C_{4-8} карбоническими фрагментами, например, такими как 1,2,3,4-тетрагидроафтил, инданил или флуоренил. Арил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарилил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероариллокси, араптилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алкоцикарбонил, алкилкарбониллокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, араптилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "аралкильная" группа относится к алкильной группе (например, C_{1-4} алкильная группа), которая замещена арильной группой. Как "алкил", так и "арил" имеют указанные выше значения. Примером аралкильных групп является бензил.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "циклоалкильная" группа относится к алифатическому карбоциклическому кольцу, состоящему из 3-10 (например, 4-8) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, норборнил, кубил, октагидроинденил, декагидронафтил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил и бицикло[3.2.3]нонил.

Термин "циклоалкенильная группа, в том смысле, как использовано в данном описании, относится к неароматическому карбоциклическому кольцу, состоящему из 3-10 (например, 4-8) атомов углерода и содержащему одну или более двойных связей. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопентенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептенил, циклооктенил, гексагидроинденил, октагидранафтил, бицикло[2.2.2]октенил и бицикло[3.3.1]ноненил. Циклоалкильная или циклоалкенильная группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероариллокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбониллокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбонили-

ламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "гетероциклоалкильная" группа относится к 3-10-членной (например, 4-8-членной) насыщенной кольцевой структуре, в которой один или более атомов кольца являются гетероатомом, например N, O или S. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, диоксоланил, оксазолидинил, изооксазолидинил, морфолинил, октагидробензофурил, октагидрохроманил, октагидротиохроменил, октагидроиндолил, октагидропиридинил, декагидрохинолинил, октагидробензо[b]тиофенил, 2-оксабицикло[2.2.2]октил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3-азабицикло[3.2.1]октил и 2,6-диоксатрицикло[3.3.1.0^{3,7}] nonил. Термин "гетероциклоалкенильная" группа, в том смысле, как использовано в данном описании, относится к 3-10-членной (например, 4-8-членной) неароматической кольцевой структуре, содержащей одну или более двойных связей, и в которой один или более атомов кольца представляют гетероатом, например N, O или S. Гетероциклоалкенильная или гетероциклоалкенильная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

Термин "гетероарильная" группа, в том смысле, как использовано в данном описании, относится к моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой структуре, содержащей 5-15 атомов кольца, где один или более атомов кольца являются гетероатомом, например N, O, S или B, и где одно или более колец бициклической или трициклической кольцевой структуры являются ароматическим. Некоторыми примерами гетероарильных групп служат пиридил, фурил, пирролил, тиенил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, индолил, тетразолил, бензофурил, бензтиазолил, ксантен, тиоксантен, фенотиазин, дигидроиндол и бензо[1,3]диоксол. Гетероарил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил. Термин "гетероаралкильная группа", в том смысле, как использовано в данном описании, относится к алкильной группе (например, C₁₋₄алкильной группе), которая замещена гетероарильной группой. Оба термина "алкил" и "гетероарил" имеют указанные выше значения.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "циклический фрагмент" включает циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил, каждый из которых имеет указанные выше значения.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "ацильная" группа относится к формильной группе или к группе алкил-C(=O)-, где "алкил" имеет указанные выше значения. Примерами ацильных групп служат ацетил и пивалоил.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "карбамоильная" группа относится к группе, структура которой представлена -O-CO-NR^XR^Y или -NR^X-CO-O-R^Z, где R^X и R^Y имеют указанные выше значения и R^Z представляет алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил или гетероаралкил.

В том смысле, как использовано в данном описании, термины "карбоксигруппа" и "сульфогруппа", они относятся к группам -COOH и -SO₃H соответственно.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "алкоксигруппа" относится к алкил-O-группе, где "алкил" имеет указанные выше значения.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "сульфоксигруппа" относится к -O-SO-R^X или -SO-O-R^X группам, где R^X имеет указанные выше значения.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "галоген" или "гало" относится к фтору, хлору, брому или йоду.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "сульфамоильная" группа относится к группе -S(O)₂-NR^XR^Y или -NR^X-S(O)₂-R^Z, где R^X, R^Y и R^Z имеют указанные выше значения.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "сульфамидная" группа относится к группе -NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z, где R^X, R^Y и R^Z имеют указанные выше значения.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин "мочевина" относится к группе $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ и термин "тиомочевина" относится к группе $-NR^X-CS-NR^YR^Z$, где R^X , R^Y и R^Z имеют указанные выше значения.

В том смысле, как использовано в данном описании, термин эффективное количество определен как количество, которое необходимо для обеспечения терапевтического эффекта для подлежащего лечению пациента, и его обычно определяют исходя из возраста, площади поверхности тела, массы и состояния пациента. Взаимоотношение доз для животных и людей (в расчете на миллиграмм на квадратный метр поверхности тела) раскрыто у Freireich et al, Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966). Площадь поверхности тела можно приблизительно определить, исходя из роста и массы пациента. См., например, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970). В том смысле, как использовано в данном описании, термин "пациент" относится к млекопитающим, включая человека.

Антагонистом является молекула, которая связывается с рецептором без активации рецептора. Он конкурирует с эндогенным лигандом(лигандами) или субстратом(субстратами) за сайт(сайты) связывания у рецептора и тем самым ингибитирует способность рецептора преобразовывать внутриклеточный сигнал в реакцию на связывание с эндогенным лигандом.

Так как соединения формулы (I) являются антагонистами TGF β рецептора типа I (Alk5) и/или рецептора активина типа I (Alk4), эти соединения можно использовать для ингибирования результатов преобразования сигналов TGF β и/или активина, таких как продуцирование внеклеточного матрикса (например, коллагена и фибронектина), дифференциацию клеток стромы в миофибробласты и стимуляцию миграции воспалительных клеток. Таким образом, соединения формулы (I) ингибируют патологические воспалительные и фиброзные реакции и обладают терапевтической применимостью для лечения и/или профилактики нарушений или заболеваний, при которых желательно снижение активности TGF β и/или активина (например, при различного типа фиброзах или при прогрессирующих раковых заболеваниях).

Если нет других указаний, все использованные в данном описании технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно подразумевают специалисты в данной области, к которой и относится рассматриваемое изобретение. Все указанные публикации, заявки, патенты и другие ссылки включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте. Кроме того, материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными, и их не следует рассматривать как ограничивающие.

Другие характеристики и преимущества рассматриваемого изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

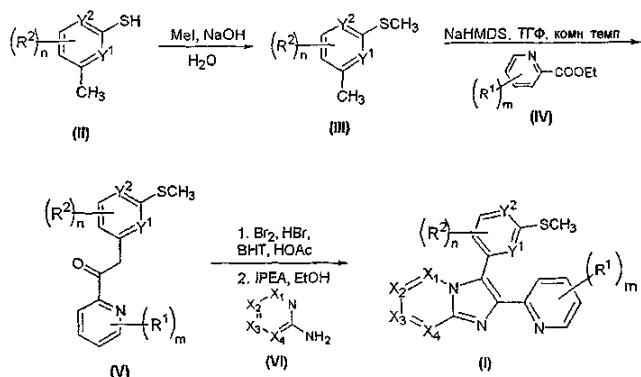
Подробное описание изобретения

В целом, отличительной особенностью настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые демонстрируют неожиданно высокую аффинность к рецепторам семейства TGF β типа I, Alk 5 и/или Alk 4.

Получение соединений формулы (I).

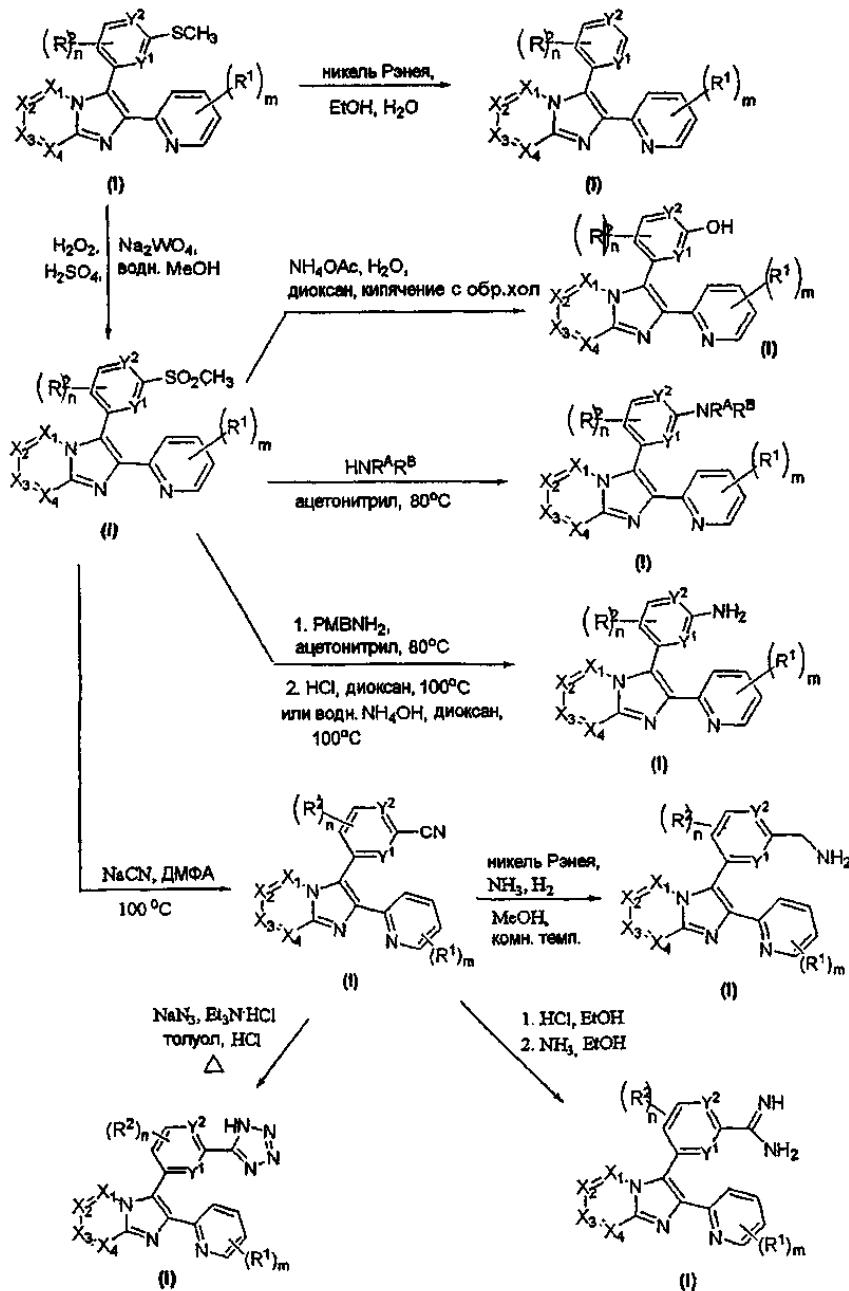
Соединения формулы (I) можно получить рядом известных способов из коммерчески доступных или известных исходных веществ. В одном из способов соединения формулы (I) получают в соответствии со схемой 1, представленной ниже. Более конкретно, исходное соединение формулы (II) (где R^2 было выбрано выше) можно метилировать в присутствии метилиодида в щелочных условиях (например, водн. NaOH), получая соединение формулы (III), которое можно депротонировать в соответствующих условиях (например, используя гексаметилдисилазан натрия (NaHMDS) в ТГФ). Реакция депротонирования соединения формулы (III) с использованием соединения формулы (IV) (где R^1 был выбран выше) приводит к образованию аддукта соединения формулы (V). Затем аддукт бромируют и затем циклизуют, используя аминозамещенный гетероцикл формулы (VI), получая соединение формулы (I).

Схема 1



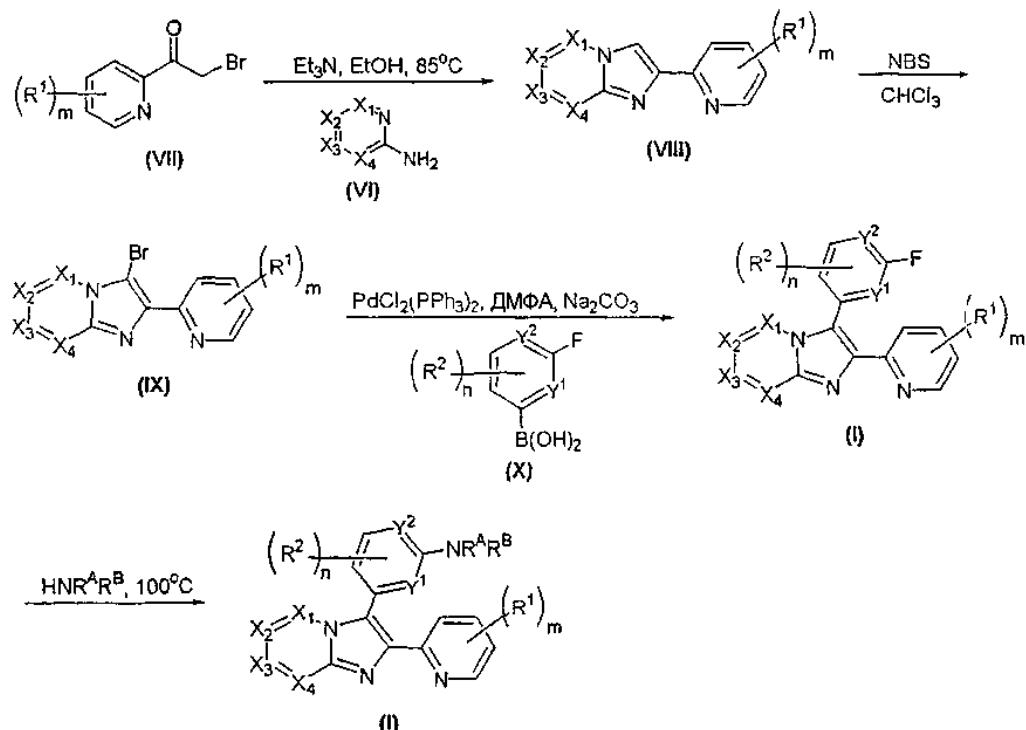
Ссылаясь на схему 2, ниже, то тиоэфирзамещенное соединение формулы (I) (см. конечный продукт на схеме 1) можно далее модифицировать, получая другое соединение формулы (I). Следует обратить внимание, что каждый из R^A и R^B представляет водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил или гетероаралкил.

Схема 2



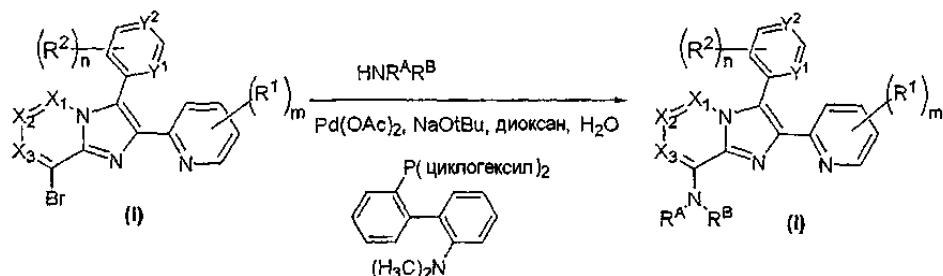
Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить в соответствии со схемой 3, ниже. Более конкретно, соединение формулы (VII) можно циклизовать, используя аминозамещенный гетероцикл формулы (VI), получая соединение формулы (VIII), которое можно бромировать, получая соединение формулы (IX). Соединения формулы (IX) и формулы (X) можно подвергнуть реакции сочетания Сузуки, получая соединение формулы (I), которое можно далее модифицировать, получая другие соединения формулы (I). См. реакцию аминирования, представленную на последней стадии на схеме 3 (каждый из R^A и R^B имеет указанные выше значения). Для получения соединения формулы (X), см. WO 02/16359.

Схема 3



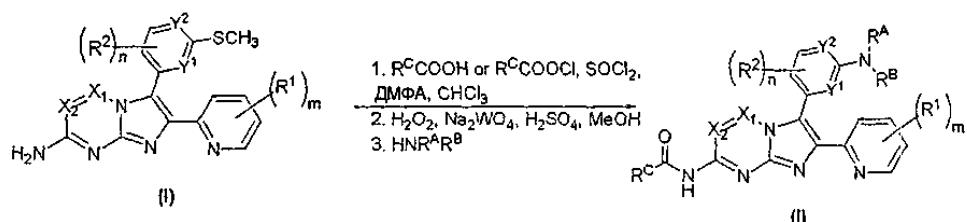
Альтернативно, бромзамещенное соединение формулы (I) можно модифицировать, получая другие соединения формулы (I) в соответствии со схемой 4, ниже.

Схема 4



Альтернативно, аминозамещенное соединение формулы (I) можно модифицировать, получая другие соединения формулы (I) в соответствии со схемой 5, ниже, где R^c представляет алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил или гетероаралкил.

Схема 5



Следует отметить, что способы, проиллюстрированные выше на схемах, являются просто примерами. Специалисты в данной области могут легко модифицировать эти способы, чтобы получить соединения формулы (I), отличающиеся от соединений, представленных на этих схемах. Например, можно заменить моно(метилсульфенил)-замещенное соединение формулы (III) на схеме 1 ди(метилсульфенил)-замещенным производным (например, 4-метил-2,6-бисметилсульфенилпиримидином, который можно получить, например, в соответствии с Aust. J. Chem. 34:172 9 (1981), Syn. Commun. 10:791 (1980), или Synthesis 70-72 (1988)), получая в итоге различные дизамещенные соединения формулы (I) (т.е. дизамещенные производные соединения формулы (I), как представлено на схемах 1 и 2).

В одном из вариантов изобретения молекулярная масса соединения настоящего изобретения не превышает 1200. В другом варианте изобретения молекулярная масса не превышает 1000.

Как должно быть очевидно специалисту в данной области, некоторые промежуточные соединения

могут нуждаться в защите до осуществления раскрытия выше стадий синтеза. Для выбора подходящих защитных групп см., например, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York (1981).

Применение соединений формулы (I).

Как было раскрыто выше, гиперактивность сигнальных путей семейства TGF β может привести к избыточному отложению внеклеточного матрикса и к усиленным воспалительным реакциям, которые затем приводят к фиброзу тканей и органов (например, легких, почек и печени), что в итоге приводит к поражению органов. См., например, Border, W.A. and Ruoslahti E.J. Clin. Invest. 90: 1-7 (1992) и Border, W.A. and Noble, N.A. N. Engl. J. Med 331: 1286-1292 (1994). Исследования показали, что экспрессия TGF β и/или мРНК активина и уровни TGF β и/или активина увеличиваются у пациентов с различными фиброзными заболеваниями, например фиброзным заболеванием почек, фиброзом, вызванным алкоголем и аутоиммунным фиброзом печени, миелофиброзом, фиброзом легких, вызванным блеомицином, и идиопатическим фиброзом легких.

Соединения формулы (I), которые являются антагонистами рецепторов TGF β семейства типа I, Alk 5 и/или Alk 4 и ингибируют сигнальный путь TGF β и/или активина, являются полезными для лечения и/или профилактики фиброзных нарушений или заболеваний, опосредованных повышенными уровнями активности TGF β и/или активина. Как использовано в данном описании, соединение ингибитирует сигнальный путь TGF β семейства, если оно связывается (например, с величиной ИК₅₀ менее чем 10 мкМ; предпочтительно менее чем 1 мкМ; более предпочтительно менее чем 0,1 мкМ) с рецептором этого пути (например, Alk 5 и/или Alk 4), тем самым конкурируя с эндогенным лигандом(лигандами) или субстратом(субстратами) за сайт(сайты) связывания на рецепторе, и уменьшает способность рецептора преобразовывать внутриклеточный сигнал в реакцию на связывание с эндогенным лигандом или субстратом. Вышеуказанные нарушения или заболевания включают любые состояния (а), характеризующиеся неnormally высокими уровнями TGF β и/или активина; и/или (б) избыточным накоплением внеклеточного матрикса; и/или (с) увеличенным количеством и повышенной активностью синтеза миофибробластов. Эти нарушения и заболевания включают, но ими не ограничиваются, фиброзные состояния, такие как склеродерма, идиопатический фиброз легких, гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, волчаночный нефрит, вызванная нефропатией гипертензия, фиброзные образования в глазу или на роговице, фиброз печени или желчных путей, острое поражение легких, фиброз легких, фиброз сердца после инфаркта, фиброзклероз, фиброзные раковые заболевания, фиброзы, фиброма, фиброаденома и фибросаркома. Другие фиброзные нарушения, профилактическое лечение которых соединениями формулы (I) может иметь терапевтическую применимость, включают фиброз, вызванный облучением в процессе лечения, фиброз, вызванный химиотерапией, рубцы после хирургических операций, включая спайки после операций, ламинэктомию и коронарный рестеноз.

Обнаружено также, что повышенная активность TGF β проявляется у пациентов с прогрессирующими раковыми заболеваниями. Исследования показали, что на поздних стадиях раковых заболеваний как опухолевые клетки, так и стромальные клетки внутри опухоли обычно сверхэкспрессируют TGF β . Это ведет к стимуляции ангиогенеза и подвижности клеток, подавлению иммунной системы и к усиленному взаимодействию опухолевых клеток с внеклеточным матриксом. См., например, Hojo, M. et al., Nature 397: 530-534 (1999). В результате опухолевые клетки становятся более инвазивными и образуют метастазы в отдаленных органах. См., например, Maehara, Y. et al., J. Clin. Oncol. 17: 607-614 (1999) и Picon, A. et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 7: 497-504 (1998). Таким образом, соединения формулы (I), которые являются антагонистами рецепторов TGF β типа I и ингибируют сигнальный путь TGF β , можно также использовать для лечения и/или профилактики различных поздних стадий раковых заболеваний, при которых наблюдается сверхэкспрессия TGF β . Такие поздние стадии раковых заболеваний включают карциному легких, молочной железы, печени, желчных путей, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, поджелудочной железы, простаты, шейки матки, также как множественную миелому, меланому, глиомы и глиобластомы.

Важно подчеркнуть, что благодаря хроническому и в некоторых случаях локализованному характеру нарушений или заболеваний, опосредованных сверхэкспрессией TGF β и/или активина (например, фиброза или ракового заболевания), лечение малыми молекулами (таким лечением, которое раскрыто в настоящем изобретении) благоприятно для длительного лечения. Соединения формулы (I) полезны не только для лечения нарушений или заболеваний, опосредованных высокими уровнями активности TGF β и/или активина, но эти соединения можно также использовать для профилактики тех же нарушений или заболеваний. Известно, что полиморфизм, приводящий к усиленному продуцированию TGF β и/или активина, связывали с фиброзом и гипертензией. Действительно, высокие уровни TGF β в сыворотке коррелируют с развитием фиброза у пациентов с раком молочной железы, подвергнутых радиационной терапии, у пациентов с хронической несовместимостью хозяина с трансплантатом (трансплантат-против хозяина), идиопатической интерстициальной пневмонией, заболеванием, связанным с окклюзией вен у реципиентов трансплантатов, и брюшинным фиброзом у пациентов, подвергающихся непрерывному амбулаторному брюшинному диализу. Таким образом, уровни TGF β и/или активина в сыворотке и

мРНК TGF β и/или активина в тканях могут быть измерены и использованы в качестве диагностических или прогнозирующих маркеров нарушений или заболеваний, опосредствованных сверхэкспрессией TGF β и/или активина, и полиморфизм в гене TGF β , который определяет продуцирование TGFr и/или активина также можно использовать для прогнозирования предрасположенности к нарушениям или заболеваниям. См., например, Blobe, G.C. et al., N. Engl. J. Med. 342(18): 1350-1358 (2000); Matsuse, T. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 13: 17-24 (1995); Inoue, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. et al, Am. J. Pathol 148: 707-713 (1996); De Bleser et al., Hepatology 26: 905-912 (1997); Pawlowski, T.E., et al., J. Clin. Invest. 100: 639-648 (1997); and Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998).

Введение соединений формулы (I).

Как было указано выше, эффективным количеством является такое количество, которое необходимо для создания терапевтического эффекта у подлежащего лечению пациента. Для соединений формулы (I) эффективное количество может составлять интервал от около 1 мг/кг до около 150 мг/кг (например, от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг). Эффективные дозы также будут изменяться, как известно специалистам в данной области, в зависимости от способа введения, используемого эксципиента и возможности совместного применения других терапевтических способов лечения, включая использование других терапевтических средств и/или радиационной терапии.

Соединения формулы (I) можно вводить любым из подходящих способов введения фармацевтических соединений, включая, но ими не ограничиваясь, пилюли, таблетки, капсулы, аэрозоли, суппозитории, жидкие композиции для приема внутрь или для инъекций, или для использования в качестве глазных или ушных капель, пищевых добавок и препаратов для наружного использования. Фармацевтически приемлемые композиции включают водные растворы активных агентов в изотоническом солевом растворе, в 5% глюкозе или в других хорошо известных фармацевтически приемлемых эксципиентах. Способствующие растворению агенты, такие как циклодекстрины, или другие способствующие растворению агенты, хорошо известные в данной области, можно использовать в качестве фармацевтических эксципиентов для доставки терапевтических соединений. Что касается способов введения, то композиции можно вводить перорально, интраназально, чрезкожно, интрадермально, вагинально, интрааурально, интраокулярно, буккально, ректально, через слизистую или с помощью ингаляции, имплантации (например, используя хирургические методы) или внутривенно. Композиции можно вводить животным (например, млекопитающим, таким как человек, отличным от человека приматам, лошадям, собакам, коровам, свиньям, овцам, козам, кошкам, мышам, крысам, морским свинкам, кроликам, хомякам, песчанкам, хорькам, ящерицам, рептилиям или птицам).

Необязательно, соединения формулы (I) можно вводить вместе с одним или более другими средствами, которые ингибируют сигнальный путь TGF β или лечат соответствующие патологические нарушения (например, фиброз или прогрессирующие раковые заболевания) за счет различных других механизмов действия. Примеры таких средств включают ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, нестероидные, стероидные противовоспалительные средства и химиотерапевтические средства и радиационные методики, а также средства, которые antagonизируют связывание с лигандом или активацию TGF β рецепторов, например антитела против TGF β , против TGF β рецепторов или антигены рецепторов TGF β типа II.

Далее настоящее изобретение будет раскрыто в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, заявленный в формуле изобретения.

Пример 1. 2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

Получение указанного в заголовке соединения раскрыто в частях (а)-(с) ниже.

(а) 4-Метил-2-метилсульфанилпиримидин.

Измельченный гидроксид натрия (272,7 ммоль) добавляют к суспензии гидрохлорида 2-меркапто-4-метилпиримидина (122,8 ммоль) в воде (175 мл) при комнатной температуре. Через 15 мин к темно-коричневому раствору по каплям добавляют йодометан (134,9 ммоль), при этом происходит образование осадка оранжевого цвета. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 ч и затем экстрагируют метиленхлоридом (3×60 мл). Объединенные органические фазы сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме, получая 17,141 г масла темно-коричневого цвета, идентифицированного как 4-метил-2-метилсульфанилпиримидин.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): 2,41 (с, 3Н), 2,52 (с, 3Н), 6,77 (д, $J=5,06$ Гц, 1Н), 8,32 (д, $J=5,12$ Гц, 1Н). MC(ESP+) 141,14 (M+1).

(б) 1-(6-Метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)этанон.

Смесь натрий бис(триметилсилил)амид/TГФ (1,0М, 7 4 ммоль) по каплям добавляют к раствору 4-метил-2-метилсульфанилпиримидина (36,89 ммоль) и этилового эфира 6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (36,80 ммоль) в безводном ТГФ (74 мл) в атмосфере азота на бане с водой комнатной температуры. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь гасят насыщенным NH_4Cl (110 мл) и органическую и водную фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл), сушат

(MgSO₄) и концентрируют в вакууме, получая твердое вещество темно-оранжевого цвета, которое затем сусpendingируют в эфире при комнатной температуре в течение 1 ч, охлаждают при 0°C в течение ночи, фильтруют и сушат на воздухе, получая 4,85 г твердого вещества темно-коричневого цвета, идентифицированного как енол 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)этанона.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): 2,60 (с, 6Н), 6,73 (с, 1Н), 6,76 (д, J=5,35 Гц, 1Н), 7,17 (д, J=7,54 Гц, 1Н), 7,67 (дд, J=7,72, 7,72 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=7,72 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=5,37 Гц, 1Н), 14,30 (с, 1Н).

MC(ESP+) 260,16 (M+1).

Эфирный раствор концентрируют в вакууме, растворяют в этилацетате, обрабатывают обесцвечивающим углем, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая твердое вещество, которое сусpendingируют в эфире при комнатной температуре в течение 1 ч, охлаждают при 0°C в течение ночи, фильтруют и сушат на воздухе, получая 0,63 г твердого вещества светло-коричневого цвета, идентифицированного как смесь 4:1 кетон/енольной формы 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)этанона.

(с) 2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин.

Смеси бромистый водород/уксусная кислота (30 мас.%, 2,07 ммоль) и 0,99М бром/уксусная кислота (1,21 ммоль) добавляют к раствору 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)этанона (0,89 ммоль) и каталитического количества ВНТ в ледяной уксусной кислоте (4 мл) при комнатной температуре до образования осадка. После 1 ч перемешивания реакционную смесь разбавляют до 50 мл эфиром, фильтруют, промывают эфиром, быстро сушат на воздухе и затем растворяют в этаноле (6 мл). Этанольный раствор по каплям добавляют к раствору 2-аминопиридина (0,965 ммоль) и дизопропиэтиламина (2,67 ммоль) в этаноле (1 мл) при 67°C. После перемешивания в течение 3,5 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и распределяют между эфиром (20 мл) и 1М HCl (10 мл). Водную фазу промывают эфиром (2×10 мл), охлаждают на бане со льдом и добавляют твердый бикарбонат натрия до тех пор, пока раствор не становится нейтральным. Суспензию охлаждают при 0°C, фильтруют и сушат на воздухе, получая 0,18 г твердого вещества коричневого цвета, которое идентифицируют как указанное в заголовке соединение, 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): 2,53 (с, 3Н), 2,62 (с, 3Н), 6,94 (дд, J=7,18, 6,73 Гц, 1Н), 7,14 (д, J=5,42 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=4,49 Гц, 1Н), 7,36 (дд, J=7,44, 8,35 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=4,43 Гц, 1Н), 7,71 (дд, J=8,96 Гц, 2Н), 8,33 (д, J=5,38 Гц, 1Н), 9,49 (д, J=7,09 Гц, 1Н). MC(ESP+) 334,15 (M+1).

Пример 2. 3-(2-Метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин.

Серную кислоту (4,0 н, 0,04 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекиси водорода (1,01 ммоль) добавляют к суспензии 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридина (0,31 ммоль; см. пример 1 для его получения) в метаноле (2 мл) при 55°C. Вся твердая часть растворяется в начале реакции, затем образуется осадок. После 3 ч перемешивания реакционную смесь разбавляют водой (2 мл) и нагревают при 55°C дополнительно в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Твердую часть распределяют между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывают 2М раствором карбоната натрия (7 мл) и насыщенным раствором соли (7 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме, получая 0,10 г твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как указанное в заголовке соединение, 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 2,54 (с, 3Н), 3,39 (с, 3Н), 7,12 (дд, J=6,93, 7,76 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=7,61 Гц, 1Н), 7,50 (дд, J=7,32, 7,67 Гц, 1Н), 7,77 (дд, J=7,73, 7,73 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=8,91 Гц, 1Н), 7,89 (д, J=9,02 Гц, 1Н), 7,90 (д, J=5, 58 Гц, 1Н), 8,66 (д, J=5,55 Гц, 1Н), 9,74 (д, J=7,08 Гц, 1Н).

MC(ESP+) 366,09 (M+1).

Пример 3. (4-Метоксибензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ил}амин.

Суспензию 4-метоксибензиламина (0,54 ммоль) и 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридина (0,27 ммоль; см. пример 2 для его получения) в ацетонитриле (1 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником. После 20 ч кипения с обратным холодильником добавляют 4-метоксибензиламин (0,27 ммоль). После кипения с обратным холодильником в течение дополнительных 4,5 ч реакционной смеси дают остывть до комнатной температуры и концентрируют в вакууме, получая твердое вещество желтого цвета. Это твердое вещество растворяют в хлороформе (20 мл), промывают 5% лимонной кислотой (6 мл), 10% бикарбонатом натрия (6 мл) и насыщенным раствором соли (7 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме, получая 0,11 г воскообразного вещества желтого цвета, которое идентифицируют как указанное в заголовке соединение, (4-метоксибензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ил}амин.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): 2,57 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 4,65 (д, J=5,9 Гц, 2Н), 6,65 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 6,6-6,71 (широк.м, 1Н), 6,89-6,94 (м, 2Н), 7,18 (широк.д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,25-7,28 (м, 2Н), 7,31-7,36 (м, 2Н), 7,89 (широк.д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,93 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,97 (широк.д, J=9,6 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 9,16

(ушир.с, 1Н).

MC(ESP+) 423,20 (M+1); MC(ESP-) 421,21 (M-1).

Пример 4. 4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин.

Раствор (4-метоксибензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина (0,2 627 ммоль; см. пример 3 для его получения) в смеси 1:1 диоксан/5н. HCl (4 мл) нагревают при 100°C в течение 2 дней. Затем полученный раствор концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 0,02 г твердого вещества желтого цвета, которое идентифицируют как TFA соль указанного в заголовке соединения, 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламина.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,48 (с, 3Н), 6,75 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,20 (дд, J=1,1, 6,9, 6,9 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,62 (дд, J=1,1, 6,9, 6,9 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,89 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 9,59 (д, J=7 Гц, 1Н).

MC(ESP+) 303,11 (M+1).

Пример 5. 3-(2-Аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-иламин.

Раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-иламина (0,0718 ммоль; получен по способу примера 2) и 28 мас.% гидроксида аммония (4,34 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревают при 100°C в запаянной ампуле. Через 19,5 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент ацетонитрил/вода с 0,1% TFA), получая 0,0200 г твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как TFA соль указанного в заголовке соединения, 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-иламина.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,49 (с, 1,5Н), 2,50 (с, 1,5Н), 6,54 (д, J=5,37 Гц, 1Н), 6,64 (д, J=7,71 Гц, 1Н), 7,15 (ушир.с, 2Н), 7,40 (д, J=7,75 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=7,74 Гц, 1Н), 7,84 (дд, J=7,79, 7,17 Гц, 1Н), 8,17 (д, J=5,37 Гц, 1Н), 8,18 (ушир.с, 2Н), 9,32 (д, J=7,53 Гц, 1Н).

MC(ESP+) 319,18 (M+1).

Пример 6. 2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

Раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,121 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 4-аминоморфолина (0,38 ммоль) в безводном ацетонитриле (1 мл) нагревают при 100°C в запаянной ампуле. Через 3 дня добавляют 4-аминоморфолин (0,76 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение дополнительного дня. Затем полученный раствор концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент вода/ацетонитрил с 0,1% TFA), получая 0,0258 г твердого вещества оранжевого цвета, идентифицированного как TFA соль указанного в заголовке соединения, 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 2,43 (с, 3Н), 3,60-3,71 (м, 4Н), 6,75 (д, J=6,75 Гц, 1Н), 7,16 (дд, J=6,19, 7,11 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=7,70 Гц, 1Н), 7,57 (дд, J=7,57, 8,26 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=7,75 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=9,01 Гц, 1Н), 7,86 (дд, J=7,74, 7,78 Гц, 1Н), 8,35 (д, J=5,12 Гц, 1Н), 9,13 (д, J=7,01 Гц, 1Н).

MC(ESP+) 373,19 (M+1).

Пример 7. (4-Аминобензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,147 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 4-аминометилфениламина (0,443 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Затем полученный раствор концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→45% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 32 мг (4-аминобензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,58 (с, 3Н), 4,58 (д, 2Н, J=5,7 Гц), 6,72 (д, 1Н, J=5,0 Гц), 7,19 (д, 2Н, J=7,2 Гц), 7,42 (д, 2Н, J=7,7 Гц), 7,57 (с, 1Н), 7,78 (д, 1Н, J=7,7 Гц), 7,82 (д, 1Н, J=9,3 Гц), 7,92 (д, 1Н, 7,2 Гц), 8,16 (с, 1Н), 8,29 (д, 1Н, J=5,0 Гц).

MC(ESP+) 408,2 (M+1).

Пример 8. {4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-морфолин-4-илэтил)амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,147 ммоль; см. пример 2 для его получения)) и 2-морфолин-4-илэтиламина (0,443 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 34 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-морфолин-4-илэтил)амина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,53 (с, 3Н), 3,40 (м, 2Н), 3,42 (м, 4Н), 3,75 (м, 2Н), 3,91 (т, 4Н), 6,85 (с, 1Н), 7,20 (дд, 1Н, J=0,7 Гц, 6,9, 6,9 Гц), 7,39 (д, 1Н, J=7,5 Гц), 7,61 (т, 2Н), 7,79 (д, 1Н, J=7,5 Гц), 7,84

(д, 1H, J=7,5 Гц), 7,91 (дд, 1H, J=7,6, 7,6 Гц), 8,37 (д, 1H, J=4,8 Гц). MC(ESP+) 416,3 (M+1).

Пример 9. N,N-диметил-N'-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}этан-1,2-диамин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пирицина (0,192 ммоль; см. пример 2 для его получения) и N,N-диметилэтидиамина (0,574 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 10 мг N,N-диметил-N'-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}этан-1,2-диамина в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,51 (с, 3H), 2,89 (д, 63, 3,6 Гц), 3,35 (дд, 2H, J=6,0, 5,7, 5,7 Гц), 3,72 (дд, 2H, J=6,0, 5,7 Гц), 6,85 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H, J=6,9, 6,9 Гц), 7,40 (д, 1H, 7,8 Гц), 7,61 (т, 2H), 7,80 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,84 (д, 1H, J=8,9 Гц), 7,92 (дд, 1H, J=7,9, 7,9 Гц), 8,36 (д, 1H, J=4,9 Гц).

MC(ESP+) 374,2 (M+1).

Пример 10. N-(2-{4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино} этил)ацетамид.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пирицина (0,192 ммоль; см. пример 2 для его получения) и N-(2-аминоэтил)ацетамида (0,689 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O), получая 22 мг N-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино} этил)ацетамида.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,85 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,32(кв., 2H, J=6,2), 3,46 (ушир.м, 2H), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,50 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,72 (дд, 1H, J=8,0 Гц), 7,81 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,90 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,99 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,03 (дд, 1H, J=5,5 Гц), 8,33 (д, 1H, J=5,4 Гц), 9,46 (с, 1H).

MC(ESP+) 388,2 (M+1).

Пример 11. N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино} бутил)ацетамид.

В запаянной ампуле суспензию 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1, 2-а]пирицина (0,171 ммоль; см. пример 2 для его получения), гидрохлората N-ацетилпутрицина (0,546 ммоль) и CS₂CO₃ (0,683 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 12 мг N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}бутил)ацетамида в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,51 (квинтет, 2H, J=6,7 Гц), 1,51 (квинтет, 2H, J=6,7 Гц), 1,82 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,10 (кв., 2H, 6,5 Гц), 3,39 (ушир.м, 2H), 6,75 (ушир.с, 1H), 7,30 (ушир.м, 1H), 7,49 (д, 1H, J=7,1 Гц), 7,71 (дд, 1H, J=7,7 Гц), 7,81 (д, 1H, J=8 Гц), 7,86 (м, 1H), 7,90 (д, 1H, J=9 Гц), 7,99 (дд, 1H, J=8,0, 8,0 Гц), 8,30 (д, 1H, J=5,6 Гц).

MC(ESP+) 416,2 (M+1).

Пример 12. {4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(2-пиридин-3-илэттил)амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пирицина (0,171 ммоль; см. пример 2 для его получения) и пиридин-3-илэттиламина (0,565 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 40 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(2-пиридин-3-илэттил)амина в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,54 (с, 3H), 3,10 (т, 2H, J=6,5 Гц), 3,71 (м, 2H), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,23 (дд, 1H, J=6,8, 6,8 Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,65 (дд, 1H, J=7,8 Гц), 7,72 (ушир.м, 1H), 7,78 (д, 1H, J=7,3 Гц), 7,83 (ушир.м, 1H), 7,87 (д, 1H, 9,4 Гц), 7,95 (дд, 1H, J=8,3, 8,3 Гц), 8,31 (д, 1H, J=5,7 Гц), 8,71 (д, 1H, J=6,2 Гц), 8,79 (ушир.с, 1H).

MC(ESP+) 408,2 (M+1).

Пример 13. {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(2-пиридин-4-илэттил)амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пирицина (0,171 ммоль; см. пример 2 для его получения) и пиридин-4-илэттиламина (0,565 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 67 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(2-пиридин-4-илэттил)амина в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,53 (с, 3H), 3,20 (т, 2H, J=6,9 Гц), 3,76 (кв., 2H, J=6,4 Гц), 6,77 (ушир.с, 1H), 7,21 (дд, 1H, J=7,0, 7,0 Гц), 7,42 (д, 1H, 7,6 Гц), 7,63 (дд, 1H, J=8,2, 8,2 Гц), 7,68 (м, 1H), 7,79

(д, 1H, J=7,7 Гц), 7,86 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,90 (м, 1H), 7,94 (дд, 1H, J=7,8, 7,8 Гц), 8,32 (д, 1H, J=5,4 Гц), 8,79 (д, 1H, J=5,3 Гц).

MC(ESP+) 408,2 (M+1).

Пример 14. трет-Бутиловый эфир (4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}бутил)карбаминовой кислоты.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,191 ммоль; см. пример 2 для его получения) и трет-бутилового эфира (4-амиnobутил)карбаминовой кислоты (0,611 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O), получая 44 мг трет-бутилового сложного эфира (4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}бутил)карбаминовой кислоты.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,39 (с, 9H), 1,50 (квинтет, 2H, J=6,8 Гц), 1,58 (квинтет, 2H, J=6,8 Гц), 2,53 (с, 3H), 2,98 (кв., 2H, J=6,6 Гц), 3,35 (м, 2H), 6,60 (широкий с, 1H), 6,81 (дд, 1H, J=5,3, 5,3 Гц), 7,09 (дд, 1H, J=6,4, 6,4 Гц), 7,28 (д, 1H, J=7,4 Гц), 7,32 (м, 1H), 7,47 (ддд, 1H, J=1,1, 6,8, 6,8 Гц), 7,73 (дд, 1H, J=7,7, 7,7 Гц), 7,81 (дд, 1H, J=7,7, 7,7 Гц), 8,19 (д, 1H, 5,5 Гц), 9,45 (широкий с, 1H).

MC(ESP+) 474,2 (M+1).

Пример 15. N¹-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}бутан-1,4-диамин.

Раствор трет-бутилового эфира (4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}бутил)карбаминовой кислоты (см. пример 14 для его получения) в смеси 1:1 CH₂Cl₂/TFA (2 мл) оставляют при перемешивании на 30 мин, затем сушат в вакууме, получая 12 мг N¹-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}бутан-1,4-диамина в виде соли три-TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,67 (м, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,87 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 6,76 (широкий с, 1H), 7,28 (дд, 1H, J=6,9, 6,9 Гц), 7,47 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,69 (м, 1H), 7,74 (широкий с, 2H), 7,81 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,90 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,97 (дд, 1H, J=7,9, 7,9 Гц), 8,31 (д, 1H, J=5,4 Гц), 9,49 (широкий с, 1H).

MC(ESP+) 374,3 (M+1).

Пример 16. трет-Бутиловый эфир (3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}пропил)карбаминовой кислоты.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,191 ммоль; см. пример 2 для его получения) и трет-бутиловый эфир (3-аминопропил)карбаминовой кислоты (0,602 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O), получая 27 мг трет-бутилового эфира (3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}пропил)карбаминовой кислоты.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,40 (с, 9H), 1,73 (квинтет, 2H, J=6,7 Гц), 2,53 (с, 3H), 3,05 (кв., 2H, J=6,2 Гц), 3,36 (м, 2H), 6,63 (широкий с, 1H), 6,87 (дд, 1H, J=5,6, 5,6 Гц), 7,12 (дд, 1H, 6,5, 6,5 Гц), 7,30 (м, 1H), 7,31 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,51 (ддд, 1H, J=1,1, 6,8, 6,8 Гц), 7,77 (дд, 2H, 7,7 Гц), 7,84 (дд, 1H, J=7,1, 7,1 Гц), 8,23 (д, 1H, J=5,3 Гц), 9,47 (широкий с, 1H).

MC(ESP+) 459,9 (M+1).

Пример 17. N¹-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}пропан-1,3-диамин.

Раствор трет-бутилового эфира (3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}пропил)карбаминовой кислоты (см. пример 16 для его получения) в смеси 1:1 CH₂Cl₂/TFA (2 мл) оставляют при перемешивании при комнатной температуре в течение 30 мин, затем сушат в вакууме, получая 48 мг N¹-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}пропан-1,3-диамина в виде соли три-TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,90 (квинтет, 2H, J=7,8 Гц), 2,55 (с, 3H), 2,93 (септет, 2H, J=6,7 Гц), 3,45 (кв., 2H, J=5,4 Гц), 6,76 (широкий с, 1H), 7,23 (дд, 1H, J=7,0, 7,0 Гц), 7,43 (д, 1H, J=7,4 Гц), 7,67 (м, 4H), 7,80 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,36 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,95 (дд, 1H, J=7,9, 7,9 Гц), 8,32 (д, 1H, J=5,3 Гц), 9,44 (широкий с, 1H).

MC(ESP+) 360,2 (M+1).

Пример 18. {4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(3-морфолин-4-илпропил)амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,205 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 3-пропиламиноморфолина (0,670 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 20 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(3-морфолин-4-илпропил)амина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 1,97 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 3,08 (м, 2H), 3,18 (м, 2H), 3,41 (м, 4H), 3,64 (ушир.с, 2H), 3,94 (ушир.с, 2H), 6,73 (ушир.с, 1H), 7,17 (дд, 1H, $J=6,5, 6,5$ Гц), 7,37 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,58 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,76 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,81 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,89 (дд, 1H, $J=7,6, 7,6$ Гц), 8,28 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 9,39 (ушир.с, 1H).

MC(ESP+) 430,2 (M+1).

Пример 19. {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-2-илэтил)амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,193 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 2-пиридин-2-илэтиламина (0,641 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O), получая 24 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-2-илэтил)амина.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 2,43 (с, 3H), 3,06 (т, 2H, $J=6,7$ Гц), 3,71 (кв., 2H, $J=6$ Гц), 6,63 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 7,07 (ддд, 1H, $J=0,8, 7,1, 7,1$ Гц), 7,23 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,81 (т, 1H, 7,9 Гц), 8,20 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 8,53 (ддд, 1H, $J=0,8, 5,0, 5,0, 5,0$ Гц), 9,47 (д, 1H, $J=7,1$ Гц).

MC(ESP+) 408,1 (M+1).

Пример 20. 4-(2-{4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}этил)бензолсульфонамид.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,193 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамида (0,639 ммоль) в ДМФА(2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O), получая 13 мг 4-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}этил)бензолсульфонамида.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,43 (с, 3H), 2,98 (т, 2H, $J=6,5$ Гц), 3,59 (кв., 2H, $J=6,5$ Гц), 6,66 (ушир.с, 1H), 7,07 (дд, 1H, $J=7,0, 7,0$ Гц), 7,25 (м, 3H), 7,48 (м, 4H), 7,75 (м, 4H), 7,81 (дд, 1H, $J=7,7, 7,7$ Гц), 8,23 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 9,40 (ушир.с, 1H).

MC(ESP+) 486,0 (M+1).

Пример 21. Метил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,137 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 2,00М метиламин/TГФ (1,00 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O), получая 17 мг метил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,46 (с, 3H), 2,93 (д, 3H, $J=5,0$ Гц), 6,66 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 7,12 (дд, 1H, $J=6,7, 6,7$ Гц), 7,28 (м, 1H), 7,32 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,51 (м, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,85 (дд, 1H, $J=7,6, 7,6$ Гц), 8,25 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 9,49 (д, 1H, $J=7,0$ Гц).

MC(ESP+) 317,2 (M+1).

Пример 22. Диметил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,136 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 2,0М диметиламин/TГФ (1 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O), получая 17 мг диметил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,46 (с, 3H), 3,24 (с, 6H), 6,70 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 7,14 (дд, 1H, $J=6,8, 6,8$ Гц), 7,32 (д, 1H, $J=7,3$ Гц), 7,52 (дд, 1H, $J=8,0, 8,0$ Гц), 7,79 (м, 2H), 7,85 (д, 1H, $J=7,8, 7,8$ Гц), 8,33 (д, 1H, $J=5,4, 5,4$ Гц), 9,39 (д, 1H, $J=7,2$ Гц).

MC(ESP+) 331,2 (M+1).

Пример 23. (3-имидаzoл-1-илпропил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,273 ммоль; см. пример 2 для его получения) и имидазол-1-илпропиламина (0,905 ммоль) в CH₃CN (4 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 8 мг (3-имидаzoл-1-илпропил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,12 (п, 2H, $J=6, 8$ Гц), 2,45 (с, 3H), 3,37 (м, 2H), 4,23 (т, 2H, $J=7,1$ Гц), 6,70 (ушир.с, 1H), 7,11 (дд, 1H, $J=6,9, 6,9$ Гц), 7,31 (д, 1H, $J=7,6$), 7,34 (ушир.с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,57

(ушир.с, 1Н), 7,78 (м, 2Н), 7,85 (дд, 1Н, J=8,0, 8,0 Гц), 8,26 (д, 1Н, 5,3 Гц), 8,46 (ушир.с, 1Н), 9,38 (ушир.с, 1Н). MC(ESP+) 411,2 (M+1).

Пример 24. 3-{4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино} фенол.

В запаянной ампуле перемешивают суспензию твердого КHMDS (0,501 ммоль) и 3-аминофенола (0,458 ммоль) в безводном диоксане (2 мл) в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин (0,137 ммоль; см. пример 2 для его получения) и смесь оставляют при перемешивании на 2 дня при 80°C. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 12 мг 3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино} фенола в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,55 (с, 3Н), 6,70 (м, 2Н), 7,02 (дд, 1Н, J=7,1, 7,1 Гц), 7,28 (м, 1Н), 7,40 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 7,44 (д, 1Н, J=7,3 Гц), 7,58 (дд, 1Н, J=7,6, 7,6 Гц), 7,83 (м, 2Н), 7,95 (дд, 1Н, J=7,3, 7,3 Гц), 8,62 (д, 1Н, J=5,0 Гц), 9,13 (д, 1Н, J=6,5 Гц).

MC(ESP+) 395,2 (M+1).

Пример 25. {4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-[1,3,4]тиадиазол-2-иламин.

В запаянной ампуле суспензию твердого КHMDS (0,501 ммоль) и [1,3,4]тиадиазол-2-иламина (0,454 ммоль) в безводном диоксане (2 мл) перемешивают в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин (0,137 ммоль; см. пример 2 для его получения) и полученную смесь оставляют при перемешивании на 2 дня при 80°C. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 23 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-[1,3,4]тиадиазол-2-иламина в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,51 (с, 3Н), 7,17 (м, 2Н), 7,37 (д, 1Н, 7,4 Гц), 7,60 (дд, 1Н, J=7,5, 7,5 Гц), 7,86 (м, 3Н), 8,61 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 9,07 (с, 1Н), 9,59 (ушир.с, 1Н).

MC(ESP+) 387,1 (M+1).

Пример 26. Трет-бутиловый эфир (5-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}пентил)карбаминовой кислоты.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,205 ммоль; см. пример 2 для его получения) и трет-бутилового эфира (5-амино-пентил)карбаминовой кислоты (0,677 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 65 мг трет-бутилового эфира (5-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}пентил)карбаминовой кислоты в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,36 (с, 9Н), 1,40 (м, 2Н), 1,62 (м, 2Н), 2,58 (с, 3Н), 2,96 (м, 2Н), 3,37 (м, 2Н), 6,78 (ушир.с, 1Н), 6,82 (ушир.с, 1Н), 7,30 (дд, 1Н, J=5,0, 5,0 Гц), 7,49 (д, 1Н, J=7,5 Гц), 7,70 (дд, 1Н, J=8,1, 8,1 Гц), 7,81 (д, 1Н, J=7,5 Гц), 7,90 (д, 1Н, J=8,1 Гц), 7,95 (дд, 1Н, J=7,5, 7,5 Гц), 8,30 (д, 1Н, J=5,0 Гц).

MC(ESP+) 488,2 (M+1).

Пример 27. [3-(4-Метилпiperазин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,205 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламина (0,680 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O), получая 20 мг [3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,78 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 2,46 (с, 3Н), 3,38 (м, 2Н), 6,65 (ушир.с, 1Н), 7,11 (ддд, 1Н, J=1,0, 7,0, 7,0 Гц), 7,32 (д, 1Н, J=7,3 Гц), 7,40 (с, 1Н), 7,51 (м, 1Н, J=7,8 Гц), 7,78 (м, 2Н), 7,85 (дд, 1Н, J=7,8, 7,8 Гц), 8,24 (д, 1Н, J=5,5 Гц), 9,45 (ушир.с, 1Н).

MC(ESP+) 443,4 (M+1).

Пример 28. Циклопропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,205 ммоль; см. пример 2 для его получения) и циклопропиламина (14,4 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 40 мг циклопропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 0,66 (м, 2H), 0,84 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,82 (м, 1H), 6,82 (д, 2H, $J=5,5$ Гц), 7,30 (дд, 1H, $J=7,5, 7,5$ Гц), 7,48 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,70 (дд, 1H, $J=8,1, 8,1$ Гц), 7,83 (д, 1H, $J=7,5$ Гц), 7,89 (д, 1H, 9,3 Гц), 7,98 (дд, 1H, $J=8,0, 8,0$ Гц), 8,30 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 9,74 (ушир.с, 1H).

MC(ESP+) 343,3 (M+1).

Пример 29. 2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-пирролидин-1-илпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,205 ммоль; см. пример 2 для его получения) и пирролидина (1,20 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→80% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 40 мг 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-пирролидин-1-илпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 2,00 (ушир.м, 4H), 2,54 (с, 3H), 3,60 (ушир.м, 4H), 6,71 (ушир.с, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,44 (д, 1H, 7,3 Гц), 7,68 (ушир.м, 1H), 7,77 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,86 (д, 1H, $J=8,9$ Гц), 7,95 (ушир.м, 1H), 8,33 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 9,46 (д, 1H, $J=6,1$ Гц).

MC(ESP+) 357,4 (M+1).

Пример 30. 2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-пиперидин-1-илпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,205 ммоль; см. пример 2 для его получения) и пиперидина (1,01 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→80% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 24 мг 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-пиперидин-1-илпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 1,59 (м, 4H), 1,67 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 3,81 (м, 4H), 6,74 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 7,24 (дд, 1H, $J=0,8, 7,7, 7,7$ Гц), 7,43 (д, 1H, 7,6 Гц), 7,63 (м, 1H), 7,77 (д, 1H, $J=7,7$ Гц), 7,84 (д, 1H, $J=9,2$ Гц), 7,92 (т, 1H, $J=7,9$ Гц), 8,37 (д, 1H, $J=5,2$ Гц), 9,18 (д, 1H, $J=7,1$ Гц).

MC(ESP+) 371,4 (M+1).

Пример 31. (2-Метоксиэтил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,205 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 2-метоксиэтиламина (1,16 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→80% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 42 мг (2-метоксиэтил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 2,58 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,57 (ушир.м, 4H), 6,77 (ушир.с, 1H), 7,28 (дд, 1H, $J=7,1, 7,1$ Гц), 7,49 (д, 1H, $J=8$ Гц), 7,78 (дд, 1H, $J=8,7, 8,7$ Гц), 7,82 (д, 1H, $J=7,7$ Гц), 7,89 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 7,99 (дд, 1H, $J=7,8, 7,8$ Гц), 8,31 (д, 1H, $J=5,5$ Гц), 9,50 (ушир.с, 1H).

MC(ESP+) 361,4 (M+1).

Пример 32. 3-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиrimидин-4-ил]-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,205 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 1-метилпиперазина (0,900 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→80% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 19 мг 3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиrimидин-4-ил]-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 2,45 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 3,13 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 4,74 (м, 2H), 6,94 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 7,15 (дд, 1H, $J=1,0, 7,0$ Гц), 7,35 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,57 (дд, 1H, $J=1,1, 1,1$ Гц), 7,80 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,85 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,89 (дд, 1H, $J=1,9, 7,9$ Гц), 8,46 (д, 1H, $J=5,5$ Гц), 9,16 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 9,93 (ушир.с, 1H).

MC(ESP+) 386,4 (M+1).

Пример 33. 3-[2-(2-Метилазиридин-1-ил)пиrimидин-4-ил]-2-(6-метилпирицин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина (0,137 ммоль; см. пример 2 для его получения) и 2-метилазиридина (0,849 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 11 мг 3-[2-(2-метилазиридин-1-ил)пиrimидин-4-ил]-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 1,16 (д, 3H, $J=5,8$ Гц), 2,56 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 6,75 (м,

1H), 7,16 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 9,54 (м, 1H).

MC(ESP+) 343,2 (M+1).

Пример 34. {4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2Н-пиразол-3-ил)амин.

В запаянной ампуле суспензию твердого KHMDS (0,501 ммоль) и 2Н-пиразол-3-иламина (0,454 ммоль) в безводном диоксане (2 мл) перемешивают в течение 1 час. К реакционной смеси добавляют 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (0,137 ммоль; см. пример 2 для его получения) и смесь оставляют при перемешивании на 2 дня при 80°C. Смесь пропускают через слой силикагеля, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→8 0% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 21 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2Н-пиразол-3-ил)амина в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,47 (с, 3H), 5,94 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,22 (дд, 1H, J=7,0, 7,0 Гц), 7,39 (м, 1H), 7,61 (дд, 1H, J=8,4, 8,4 Гц), 7,90 (м, 3H), 8,36 (д, 1H, J=2,2 Гц), 8,64 (д, 1H, J=4,9 Гц), 9,56 (д, 1H, J=7,5 Гц).

MC(ESP+) 369,2 (M+1).

Пример 35. 2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-[2-(1Н-тетразол-5-ил)пиrimидин-4-ил]имидазо[1,2-а] пиридин.

Раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (0,200 ммоль; см. пример 2 для его получения) и цианида натрия (0,671 моль) в безводном ДМФА (2 мл) нагревают при 100°C в запаянной ампуле в течение 4,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме, получая темное твердое вещество. Твердое вещество суспендируют в смеси ДМСО/вода, охлаждают до 0°C, фильтруют, промывают холодной водой и сушат на воздухе, получая 0,0274 г твердого вещества желто-коричневого цвета, идентифицированного как 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-карбонитрил.

MC (ESP+) 313,20 (M+1).

В запаянной ампуле 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-карбонитрил (0,240 ммоль), NaN₃ (1,72 ммоль) и NH₄Cl (1,27 ммоль) добавляют последовательно к ДМФА (3 мл). Смесь нагревают при 110°C в течение двух дней. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент), получая 50 мг 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-[2-(1Н-тетразол-5-ил)пиrimидин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридина.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 2,48 (с, 3H), 7,22 (дт, 1H, J=1,1, 6,6 Гц), 7,33 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,84 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,91 (м, 2H), 8,78 (д, 1H, J=5,6 Гц), 9,87 (д, 1H, J=7,4 Гц).

MC(ESP-) 354,1 (M-1).

Пример 36. 3-(2-Азетидин-1-илпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (0,147 ммоль; см. пример 2 для его получения) и азерицина (0,297 ммоль) в CH₃CN (2 мл) оставляют при перемешивании, при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→90% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 18 мг 3-(2-азетидин-1-илпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,43 (квинт., 2H, J=7,2 Гц), 2,54 (с, 1H), 4,20 (т, 4H, J=7,5 Гц), 6,81 (д, 1H, J=5,3 Гц), 7,25 (дд, 2H, J=6,9, 6,9 Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,65 (дд, 1H, J=7,4, 8,4 Гц), 7,80 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,86 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,95 (дд, 1H, J=7,7, 7,9 Гц), 8,35 (д, 1H, J=5,2 Гц), 9,41 (д, 1H, J=8,9 Гц).

MC(ESP+) 343,2 (M+1).

Пример 37. Циклопентил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (0,137 ммоль; см. пример 2 для его получения) и циклопентиламина (0,452 ммоль) в CH₃CN (2 мл) оставляют при перемешивании, при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 11 мг циклопентил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а] пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амина в виде соли TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,62 (м, 4H), 1,71 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 4,19 (м, 2H), 6,71 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,26 (дд, 1H, J=7,1, 7,1 Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,4 Гц), 7,65 (м, 1H), 7,77 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,86 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,94 (дд, 1H, J=7,9, 7,9 Гц), 8,25 (д, 1H, J=5,4 Гц), 9,50 (ущир.с, 1H).

MC(ESP+) 371,1 (M+1).

Пример 38. {4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-((S)-1-фенилэтил)амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (0,137 ммоль; см. пример 2 для его получения) и (S)-бензилметиламина (1,37 ммоль) в CH₃CN (2 мл) оставляют при перемешивании, при кипении с обратным холодильником в течение ночи.

Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 11 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(S)-1-фенилэтил)амина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,54 (д, 3Н, J=7,0 Гц), 2,56 (с, 3Н), 5,09 (широк., 1Н), 6,68 (д, 1Н, J=5,2 Гц), 7,31 (м, 1Н), 7,44 (м, 6Н), 7,65 (м, 1Н), 7,77 (д, 1Н, J=7,3 Гц), 7,85 (д, 1Н, J=7,3 Гц), 7,96 (дд, 1Н, J=8,3, 7,3 Гц), 8,23 (м, 1Н), 8,30 (д, 1Н, J=5,0 Гц).

MC (ESP+) 407,2 (M+1).

Пример 39. {4-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(R)-1-фенилэтил)амин.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридина (0,137 ммоль; см. пример 2 для его получения) и (R)-бензилметиламин (1,37 ммоль) в CH₃CN (2 мл) оставляют при перемешивании при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 11 мг {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}-(S)-1-фенилэтил)амина в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,54 (д, 3Н, J=7,0 Гц), 2,56 (с, 3Н), 5,09 (широк., 1Н), 6,68 (д, 1Н, J=5,2 Гц), 7,31 (м, 1Н), 7,44 (м, 6Н), 7,65 (м, 1Н), 7,77 (д, 1Н, J=7,3 Гц), 7,85 (д, 1Н, J=7,3 Гц), 7,96 (дд, 1Н, J=8,3, 7,3 Гц), 8,23 (м, 1Н), 8,30 (д, 1Н, J=5,0 Гц).

MC (ESP+) 407,2 (M+1).

Пример 40. 8-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

Смесь бромистый водород/уксусная кислота (30 мас.%, 7,70 ммоль) и 1,0М бром/уксусная кислота (2,0 ммоль) добавляют к раствору 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)этанона (1,54 ммоль; см. пример 1 (b) для его получения) и катализитического количества ВНТ в ледяной уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре, при этом происходит образование осадка. Через 1 ч реакционную смесь разбавляют эфиром (40 мл), перемешивают в течение 30 мин, затем осадок отфильтровывают и промывают Et₂O (предпринимают тщательные предосторожности, чтобы осадок не высох полностью). Осадок суспензируют в CH₃CN (10 мл), добавляют к суспензии основание Хинига (4,58 ммоль) и 3-метил-2-аминопиридина (1,85 ммоль) при комнатной температуре и затем нагревают в течение ночи при 55°C. При охлаждении до комнатной температуры образуется осадок. Суспензию разбавляют водой (10 мл), фильтруют, промывают холодным CH₃CN, получая 211 мг твердого вещества желто-коричневого цвета, идентифицированного как 8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

Пример 41. 3-(2-Метансульфонилпиридин-4-ил)-8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

4,0Н. серную кислоту (0,06 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (1,96 ммоль) добавляют к суспензии 8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридина (0,608 ммоль; см. пример 40 для его получения) в метаноле (4 мл) при 50°C. Через 3,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и нагревают при 50°C еще 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, уровень pH доводят до 6, используя 1M NaOH, и фильтруют, получая 0,200 г твердого вещества желто-коричневого цвета, идентифицированного как 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,44 (с, 3Н), 2,66 (с, 3Н), 3,53 (с, 3Н), 7,15 (дд, 1Н, J=7,0, 7,0 Гц), 7,36 (д, 1Н, J=7,7 Гц), 7,44 (д, 1Н, J=6,6 Гц), 7,97 (м, 3Н), 8,05 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 8,99 (д, 1Н, J=5,1 Гц), 9,24 (д, 1Н, J=7,0 Гц).

MC (ESP+) 380,2 (M+1).

Пример 42. 4-[8-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридия-3-ил]пиридин-2-иламин.

В запаянной ампуле суспензию 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридина (0,263 ммоль; получен по способу примера 2) и NH₄OAC (6,60 ммоль) в смеси 2:1 диоксан/вода (3 мл) нагревают при 100°C в течение 7 дней. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (25 мл), промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент с 0,1% TFA), и получают 30 мг твердого вещества, идентифицированного как соль TFA 4-[8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламина.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,65 (с, 3Н), 6,75 (д, 1Н, J=5,8 Гц), 7,17 (дд, 1Н, J=7,1, 7,1 Гц), 7,46 (д, 1Н, J=8,1 Гц) 7,50 (д, 1Н, J=6,5 Гц), 7,83 (д, 1Н, J=7,7 Гц), 7,97 (дд, 1Н, J=7,6, 1,6 Гц), 8,20 (д, 1Н, J=6,0 Гц), 9,57 (д, 1Н, J=7,3 Гц).

MC (ESP+) 317,2 (M+1).

Пример 43. 4-[7-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин.

Смеси бромистый водород/уксусная кислота (30 мас.%, 7,70 ммоль) и 1,0М бром/уксусная кислота

(2,0 ммоль) добавляют к раствору 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)этанона (1,54 ммоль; см. пример 1(b) для его получения) и каталитического количества ВНТ в ледяной уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре, при этом происходит образование осадка. Через 1 час реакционную смесь разбавляют эфиром (40 мл), перемешивают в течение 30 мин, затем выпавший осадок отфильтровывают и промывают с Et_2O (предпринимают тщательные предосторожности, чтобы осадок не высох полностью). Осадок суспензируют в CH_3CN , добавляют к смеси основание Хинига и 4-метил-2-аминопиридин (1,86 ммоль) при комнатной температуре и затем нагревают в течение ночи при 55°C. После охлаждения до комнатной температуры образуется осадок. Суспензию разбавляют водой (10 мл), фильтруют, промывают холодным CH_3CN , получая 211 мг твердого вещества, идентифицированного как 7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): 2,49 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 6,84 (м, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 8,35 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 9,41 (д, 1H, $J=6,9$ Гц).

MC(ESP+) 373,3 (M+1).

Пример 44. 3-(2-Метансульфонилпиримидин-4-ил)-7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

4,0н. серную кислоту (0,02 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (Х ммоль) добавляют к суспензии 7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридина (0,274 ммоль; получен по способу примера 1) в метаноле (3 мл) при 55°C. Через 3,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и нагревают при 55°C еще 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, уровень pH доводят до 6, используя 1M NaOH , и фильтруют, получая 0,070 г твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 2,42 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 7,11 (дд, 1H, $J=1,6, 7,2$ Гц), 7,36 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 7,67 (широк.с, 1H), 7,92 (м, 2H), 8,08 (д, 1H, $J=5,5$ Гц), 8,98 (д, 1H, $J=5,5$ Гц).

MC(ESP+) 380,2 (M+1).

Пример 45. 4-[7-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиримидин-2-иламин.

В запаянной ампуле суспензию 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридина (0,184 ммоль; см. пример 44 для его получения) и NH_4OAc (4,60 ммоль) в смеси 2:1 диоксан/вода (3 мл) нагревают при 100°C в течение 7 дней. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (25 мл), промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ ($\text{CH}_2\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент с 0,1% TFA), получая 22 мг твердого вещества, идентифицированного как соль TFA 4-[7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиримидин-2-иламина.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): 2,53 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 6,80 (д, 1H, $J=6,0$ Гц), 7,19 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,47 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,71 (широк.с, 1H), 7,78 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,96 (дд, 1H, $J=7,6, 7,6$ Гц), 8,23 (д, 1H, $J=6,2$ Гц), 9,56 (д, 1H, $J=6,4$ Гц).

MC(ESP+) 317,3 (M+1).

Пример 46. 6-Хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

Смесь бромистый водород/уксусная кислота (30 мас.%, 7,70 ммоль) и 1,0M бром/уксусная кислота (2,0 ммоль) добавляют к раствору 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)этанона (1,54 ммоль; см. пример 1(b) для его получения) и каталитического количества ВНТ в ледяной уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре, при этом происходит образование осадка. Через 1 ч реакционную смесь разбавляют эфиром (40 мл), перемешивают в течение 30 мин, осадок затем отфильтровывают и промывают Et_2O (предпринимают тщательные предосторожности, чтобы осадок не высох полностью). Осадок суспензируют в CH_3CN (10 мл). К этой суспензии добавляют 4-хлор-2-аминопиридин (1,85 ммоль) и основание Хинига (4,58 ммоль) и смесь оставляют при перемешивании в течение ночи при 55°C в атмосфере азота. При охлаждении до комнатной температуры образуется осадок. Суспензию разбавляют водой (10 мл), фильтруют и промывают холодным CH_3CN , получая 124 мг нечистого твердого вещества желто-коричневого цвета, идентифицированного как 6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

MC(ESP+) 368,0 (M+1).

Пример 47. 6-Хлор-3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин.

4,0н. серную кислоту (0,02 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (0,98 ммоль) добавляют к суспензии 6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридина (0,274 ммоль; см. пример 46 для его получения) в метаноле (2 мл) при 55°C. Через 3,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и нагревают при 55°C в течение дополнительного 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, уровень pH доводят до 6, используя 1M NaOH , и фильтруют,

ют, получая 0,050 г твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как нечистый 6-хлор-3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин.

MC (ESP+) 400,0 (M+1).

Пример 48. 4-[6-Хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламина.

В запаянной ампуле суспензию 6-хлор-3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридина (0,125 ммоль; см. пример 47 для его получения) и NH₄OAc (6,60 ммоль) в смеси 1:1 диоксан/вода (2 мл) нагревают при 100°C в течение 5 дней. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (25 мл), промывают H₂O, насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент с 0,1% TFA), получая 4 мг твердого вещества, идентифицированного как TFA соль 4-[6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламина.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,50 (с, 3H), 6,84 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,72 (д, 1H, J=10,1 Гц), 7,86 (д, 1H, J=6,9 Гц), 7,96 (м, 2H), 8,25 (д, 1H, J=6,0 Гц), 9,72 (с, 1H).

MC(ESP+) 337,1 (M+1).

Пример 49. [2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-ил]метанол.

Смеси бромистый водород/уксусная кислота (30 мас.% 7,70 ммоль) и 1,0М бром/уксусная кислота (2,0 ммоль) добавляют к раствору 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)эталона (1,54 ммоль; см. пример 1 (b) для его получения) и каталитического количества ВНТ в ледяной уксусной кислоте (10 мл) при -15°C, при этом образуется осадок. Через 0,25 ч реакционную смесь разбавляют эфиром (40 мл), перемешивают в течение 5 мин, затем осадок отфильтровывают и промывают с Et₂O в токе азота (предпринимают тщательные предосторожности, чтобы осадок не высох полностью). Осадок добавляют в колбу, содержащую (6-аминопиридин-3-ил)метанол (2,06 ммоль) в атмосфере азота, суспензируют в толуоле (8 мл) и нагревают до 100°C. Медленно добавляют дизопропилэтиламин (11,4 ммоль) и реакционную смесь оставляют при перемешивании при 100°C примерно на 4 ч. При охлаждении до комнатной температуры образуется осадок. Суспензию охлаждают до 0°C, фильтруют, промывают CH₃CN и сушат на воздухе, получая 345 мг твердого вещества желто-коричневого цвета, идентифицированного как [2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-ил]метанол.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 2,62 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 4,74 (с, 2H), 7,01 (д, 1H, J=5,5 Гц), 7,24 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,29 (д, 1H, J=7,29 Гц), 7,59 (м, 2H), 7,71 (т, 1H, J=7,5 Гц), 8,29 (д, 1H, J=5,7 Гц), 9,40 (шире.с, 1H).

MC(ESP+) 364,2 (M+1).

Пример 50. [3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-ил]метанол.

4,0н. серную кислоту (0,12 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (9,8 ммоль) добавляют к суспензии [2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-ил]метанола (0,95 ммоль; см. пример 49 для его получения) в метаноле (50 мл) при 50°C. Через 3,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (9,5 мл) и нагревают при 55°C еще 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, уровень pH доводят до 6, используя 1M NaOH, и фильтруют, получая 0,208 г твердого вещества желто-коричневого цвета, идентифицированного как [3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-ил]метанол.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,40 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 4,57 (д, 2H, J=5,4 Гц), 7,32 (д, 1H, J=7,3 Гц), 7,54 (дд, 1H, J=1,3, 9,0 Гц), 7,87 (м, 3H), 8,05 (д, 1H, J=5,2 Гц), 8,98 (д, 1H, J=5,4 Гц), 9,31 (шире.с, 1H).

MC(ESP+) 400,2 (M+1).

Пример 51. [3-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-ил]метанол.

В запаянной ампуле раствор 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-ил]метанола (0,526 ммоль; см. пример 50 для его получения) и NH₄OAc (10,5 ммоль) в смеси 1:1 диоксан/вода (7 мл) нагревают при 100°C в течение 3 дней. Смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA), получая 49,3 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как TFA соль [3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]метанола.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,530 (с, 3H), 4,64 (с, 2H), 6,80 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,44 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,65 (шире.с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,79 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,85 (д, 1H, J=9, 3 Гц), 7,94 (дд, 1H, J=7,3, 7,3 Гц), 8,24 (д, 1H, J=6,0 Гц), 9,42 (шире.с, 1H).

MC(ESP+) 333,4 (M+1).

Пример 52. Метиловый эфир 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

Смеси бромистый водород/уксусная кислота (30 мас.%, 7,53 ммоль) и 0,98M бром/уксусная кислота

(2,48 ммоль) добавляют к раствору 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)этанона (1,911 ммоль; см. пример 1(b) для его получения) и каталитического количества ВНТ в ледяной уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре, при этом образуется осадок. Через 0,25 ч реакционную смесь разбавляют до 100 мл эфиром, фильтруют, промывают эфиром, быстро сушат на воздухе в токе азота и добавляют в колбу, содержащую метиловый эфир 6-аминоникотиновой кислоты (2,036 ммоль) в атмосфере азота. Добавляют безводный ацетонитрил (5 мл) и дизопропилэтиламин (7,65 ммоль) и полученный раствор нагревают до 80°C. Через 5,5 ч реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры, при этом образуется осадок. Суспензию фильтруют, промывают ацетонитрилом и сушат на воздухе, получая 0,4816 г твердого вещества желто-коричневого цвета, идентифицированного как нечистый метиловый эфир 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 2,35 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 7,21 (д, J=5,26 Гц, 1H), 7,22 (д, J=6,81 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,31 Гц, 1H), 7,82 (J=9,67 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,36, 1,54 Гц, 1H), 8,38 (д, J=5,33 Гц, 1H), 10,34 (с, 1H).

MC(ESP+) 392,11 (M+1).

Пример 53. Метиловый эфир 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

4,0н. серную кислоту (0,02 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (0,88 ммоль) добавляют к суспензии метилового эфира 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (0,2664 ммоль; см. пример 52 для его получения) в смеси 1:1 метanol/метиленхлорид (4 мл) при 55°C. Через 6,6 ч реакционную смесь разбавляют водой (2 мл) и нагревают при 55°C в течение 0,75 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют (I₂/крахмальная бумага) насыщенным тиосульфатом натрия. Затем реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом (20 мл) и органическую fazу промывают 10% бикарбонатом натрия (5 мл) и насыщенным раствором соли (5 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме, получая 0,1026 г твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как метиловый эфир 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 2,54 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 7,27 (д, J=6,60 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,80, 7,80 Гц, 1H), 7,90 (J=8,10 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=9,30, 1,50 Гц, 1H), 8,03 (д, J=5,40 Гц, 1H), 8,74 (д, J=5,40 Гц, 1H), 10,58 (с, 1H).

MC(ESP+) 424,15 (M+1).

Пример 54. Метиловый эфир 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

Раствор метилового эфира 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (0,1717 ммоль; см. пример 53 для его получения) и ацетата аммония (3,526 ммоль) в смеси 2:1 диоксан/вода (3 мл) нагревают при 100°C в запаянной ампуле. Через 23,5 ч реакционной смеси дают остывть до комнатной температуры, фильтруют, твердую часть промывают ацетонитрилом и сушат на воздухе, получая 0,0340 г твердого вещества желто-коричневого цвета. Это твердое вещество очищают, используя ВЭЖХ с обращенной fazой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 0,0295 г твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как TFA соль метилового эфира 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) 2,41 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,78 (д, J=5,69 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,44 Гц, 1H), 7,4 (шире.с, 2H), 7,80-7,86 (м, 4H), 8,22 (д, J=5,65, 1H), 9,77 (с, 1H).

MC(ESP+) 361,4 (M+1).

Пример 55. 3-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота.

В запаянной ампуле раствор метилового эфира 3-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (2,30 ммоль; см. пример 53 для его получения) и NH₄OAC (45,8 ммоль) в смеси 1:1 диоксан/вода (30 мл) нагревают при 100°C в течение 3 дней. Смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию осадка, который отфильтровывают и промывают водой, получая 430 мг смеси карбоновой кислоты и сложного эфира. Смесь растворяют в смеси 2:1 ТГФ/H₂O (15 мл), добавляют LiOH·H₂O (5,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 час. Реакционную смесь нейтрализуют, используя 2M HCl, охлаждают до 0°C; фильтруют и промывают водой, получая 370 мг твердого вещества, идентифицированного как 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,39 (с, 3H), 6,75 (д, 1H, J=5,3 Гц), 6,79 (шире.с, 2H), 7,30 (дд, 1H, J=4,0, 4,3 Гц), 7,83 (м, 5H), 8,29 (д, 1H, J=5,3 Гц), 9,65 (шире.с, 1H).

MC(ESP+) 347,7 (M+1).

Пример 56. Метоксиамид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пи-

ридин-6-карбоновой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (0,201 ммоль) и убеждаются в том, что растворились все вещества. После этого добавляют DIEA (1,15 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании в течение 10 мин. Затем добавляют гидрохлорид метоксиамина (0,173 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→50% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA), получая 28,9 мг твердого вещества, идентифицированного как TFA соль метоксиамида 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,52 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 6,92 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,45 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,61 (шир.c, 1H), 7,90 (м, 5H), 8,32 (д, 1H, J=5,4 Гц), 9,69 (с, 1H).

MC 376,5 (ESP+) (M+1).

Пример 57. Этиламид 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (0,201 ммоль) и убеждаются в том, что растворились все вещества. После этого добавляют DIEA (0,70 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании на 10 мин, затем добавляют смесь 20 М этиламин/TГФ (0,432 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA), получая 41,0 мг твердого вещества, идентифицированного как TFA соль этиламида 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,17 (т, 3H, 7,3 Гц), 2,53 (с, 3H), 3,37 (м, 2H), 6,92 (д, 1H, J=5,8 Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,70 (шир.c, 1H), 7,93 (м, 4H), 8,33 (д, 1H, J=8,3 Гц), 8,73 (дд, 1H, J=5,4, 5,4 Гц), 9,71 (м, 1H).

MC(ESP+) 374,3 (M+1).

Пример 58. (2-Диметиламиноэтил)амид 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА (1 мл).

Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (0,201 ммоль), убеждаясь, что растворились все вещества. После этого добавляют DIEA (0,720 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании на 10 мин.

Затем добавляют N,N-диметилэтилдиамин (0,173 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA), получая 29,9 мг твердого вещества, идентифицированного как TFA соль (2-диметиламиноэтил) амида 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,50 (с, 3H), 2,91 (д, 6H, J=4,6 Гц), 3,34 (кв., 2H, J=5,5 Гц), 3,69 (кв., 2H, J=5,7 Гц), 6,90 (д, 1H, J=5,8 Гц), 7,41 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,51 (шир.c, 1H), 7,92 (м, 4H), 8,33 (д, 1H, J=5,9 Гц), 8,96 (дд, 1H, J=5,7, 5,7 Гц), 9,60 (шир.c, 1H), 9,78 (м, 1H).

MC(ESP+) 417,5 (M+1).

Пример 59. (2-метоксиэтил)амид 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (0,201 ммоль), убеждаясь, что растворились все вещества. После этого добавляют DIEA (0,720 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании на 10 мин. Затем добавляют метилоксиэтиламин (0,288 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA), получая 36,1 мг твердого вещества, идентифицированного как TFA соль (2-метоксиэтил)амида 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,51 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,52 (м, 4H), 6,89 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,42 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,45 (шир.c, 1H), 7,92 (м, 4H), 8,33 (д, 1H, J=5,6 Гц), 8,81 (м, 1H), 9,70 (с, 1H).

MC(ESP+) 404,7 (M+1).

Пример 60. ([1,4]Диоксан-2-илметил)амид 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

карбоновую кислоту (0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА(1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (0,201 ммоль), убеждаясь, что растворились все вещества. После этого добавляют DIEA (0,720 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании в течение 10 мин. Затем добавляют [1,4]диоксан-2-илметиламин (0,202 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 час, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA), получая 30,0 мг твердого вещества, идентифицированного как TFA соль ([1,4]диоксан-2-илметил)амида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,52 (с, 3Н), 3,30 (м, 1Н), 3,37 (м, 2Н), 3,51 (м, 1Н), 3,62 (м, 1Н), 3,68 (м, 1Н), 3,73 (м, 1Н), 3,80 (м, 2Н), 6,92 (д, 1Н, J=5,6 Гц), 7,43 (д, 1Н, J=7,7 Гц), 7,59 (широк.с, 1Н), 7,93 (м, 4Н), 8,32 (д, 1Н, J=5,6 Гц), 8,82 (дд, 1Н, J=5,6, 5,6 Гц), 9,72 (с, 1Н).

MC(ESP+) 446,3 (M+1).

Пример 61. Метиловый эфир 3-{[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбонил]амино}пропионовой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (0,201 ммоль), убеждаясь, что растворились все вещества. После этого добавляют DIEA (0,720 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании на 10 мин. Затем добавляют метиловый эфир 3-аминопропионовой кислоты (0,202 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA), получая 27,3 мг твердого вещества, идентифицированного как TFA соль метилового эфира 3-{[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбонил]амино}пропионовой кислоты.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,51 (с, 3Н), 2,68 (т, 2Н, J=7,4 Гц), 3,57 (кв., 2Н, J=6,8 Гц), 3,66 (с, 3Н), 6,88 (д, 1Н, J=5,4 Гц), 7,42 (д, 1Н, J=7,4 Гц), 7,43 (широк.с, 1Н), 7,91 (м, 4Н), 8,31 (д, 1Н, J=6,0 Гц), 8,84 (дд, 1Н, J=5,4, 5,4 Гц), 9,71 (с, 1Н).

MC(ESP+) 432,2 (M+1).

Пример 62. ([1,4]диоксан-2-илметил)амид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (0,201 ммоль), убеждаясь, что растворились все вещества. После этого добавляют DIEA (0,720 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании на 10 мин. Затем добавляют (не симм.)-N,N-диметилгидразин (0,202 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, концентрируют в вакууме и очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA), получая 9,8 мг твердого вещества, идентифицированного как TFA соль ([1,4]диоксан-2-илметих)амида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,52 (с, 3Н), 2,74 (с, 6Н), 6,92 (д, 1Н, J=5,6 Гц), 7,43 (д, 1Н, J=7,4 Гц), 7,57 (широк.с, 1Н), 7,92 (м, 4Н), 8,32 (д, 1Н, J=5,6 Гц), 9,70 (с, 1Н).

MC(ESP+) 389,2 (M+1).

Пример 63. N-[3-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбонил]метансульфонамид.

В колбу добавляют 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (60 мг, 0,173 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА(1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (92 мг, 0,242 ммоль) убеждаясь, что растворились все вещества. После этого добавляют DIEA (150 мкл, 0,865 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании на 10 мин. Затем добавляют метилсульфонамин (20 мг, 0,207 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и анализируют, используя ВЭЖХ. Реакционную смесь очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA). (Примеси по данным ЯМР).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,47 (с, 3Н), 3,45 (с, 3Н), 6,88 (д, 1Н, J=5,7 Гц), 7,17 (широк.с, 1Н), 7,36 (дд, 1Н, J=2,8, 5,7 Гц), 7,88 (м, 4Н), 8,34 (д, 1Н, J=5,0 Гц), 9,81 (с, 1Н).

MC(ESP+) 424,3 (M+1).

Пример 64. (2-Тиофен-2-илэтил)амид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имида[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (50 мг, 0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА(1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (77 мг, 0,201 ммоль), убеждаясь, что весь материал растворился. После этого добавляют дополнительно DIEA (180 мкл, 0,720 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании на 10 мин. Затем добавляют 2-тиофен-2-

илэтиламин (21 мкл, 0,173 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и анализируют, используя ВЭЖХ. Реакционную смесь очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,52 (с, 3H), 3,14 (т, 2H, J=6, 4 Гц), 3,58 (кв., 2H, J=6,4 Гц), 6,92 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,00 (м, 3H), 7,39 (дд, 1H, J=1,3, 5,0 Гц), 7,44 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,54 (широк.с, 1H), 7,94 (м, 4H), 8,34 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,90 (дд, 1H, J=5,3, 5,7 Гц), 9,70 (с, 1H).

MC (ESP+) 456,1 (M+1).

Пример 65. Циклопропиламид 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

В колбу добавляют 3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (50 мг, 0,144 ммоль; см. пример 55 для ее получения) с ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не растворятся все вещества. Затем добавляют НАТУ (77 мг, 0,2 01 ммоль), убеждаясь, что растворились все вещества. После этого добавляют дополнительно DIEA (180 мкл, 0,720 ммоль). Эту смесь оставляют при перемешивании на 10 мин. Затем добавляют циклопропиламин (12 мкл, 0,173 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и анализируют, используя ВЭЖХ.

Реакционную смесь очищают, используя препаративную ВЭЖХ (5→40% CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): 0,65 (м, 2H), 0,78 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,92 (м, 1H), 6,94 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,45 (д, 1H, J=7,4 Гц), 7,73 (широк.с, 1H), 7,93 (м, 4H), 8,33 (д, 1H, J=6,3 Гц), 8,72 (д, 1H, J=4,0 Гц), 9,70 (с, 1H).

MC(ESP+) 386,4(M+1).

Пример 66. 4-[6-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-морфолин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ол.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ола (30 мг, 0,08 ммоль; см. пример 67 для его получения), морфолина (15 мкл, 0,17 ммоль), Pd(OAc)₂ (9 мг, 0,04 ммоль), NaOtBu (19 мг, 0,198) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (20 мг, 0,05 ммоль) в диоксане (600 мкл) дегазируют, используя N₂. Реакционную смесь нагревают (105°C) в течение 1,5 ч. Смесь разбавляют CH₂Cl₂ (2 мл) и фильтруют через целин. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, H₂O:MeCN градиент), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета (3,1 мг, 10%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,82 (с, J=6,6 Гц 1H), 8,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,80 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=6,9 Гц, 1H) 6,69 (с, 1H) 4,05 (м, 4H), 3,65 (м, 4H) 3,03 (с, 3H), 2,47(с, 3H).

MC(ESP+) 403 (M+1).

Пример 67. 4-[8-Бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ол.

Смесь 8-бром-3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (877 мг, 1,91 ммоль; получен по способу примера 2), NH₄OAc (3 г), H₂O (3 мл) и диоксана (10 мл) в ДМСО (11 мл) кипятят с обратным холодильником (12 ч). Растворитель удаляют в вакууме. Остаток тщательно растирают с водой, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (682 мг, 90%).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 9,30 (с, 1H), 7,84 (м, 5H), 7,33 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,31 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

MC(ESP+) 396 (M+1).

Пример 68. 4-[6-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-пиридин-3-илэтапамино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ол.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ола (50 мг, 0,13 ммоль; см. пример 67 для его получения), 2-пиридин-3-илэтапамина (34 мг, 0,28 ммоль), Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N₂. Реакционную смесь нагревают (160°C) в микроволновой печи в течение 30 мин. Смесь разбавляют CH₂Cl₂ (2 мл) и MeOH (100 мкл) и пропускают через слой SiO₂. Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, H₂O:MeCN градиент (10 mM NH₄HCO₃ буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета (5 мг, 9%).

MC (ESP+) 438 (M+1).

Пример 69. 4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-пиридин-2-илэтапамино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ол.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ола (50 мг, 0,13 ммоль; см. пример 67 для его получения), 2-пиридин-2-илэтапамина (34 мг, 0,28 ммоль), Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N₂. Реакционную

смесь нагревают (160°C) в микроволновой печи в течение 30 мин. Смесь разбавляют CH_2Cl_2 (2 мл) и MeOH (100 мкл) и пропускают через слой SiO_2 . Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ градиент (10 mM NH_4HCO_3 буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (3 мг, 5%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,63 (с, $J=4,2$ Гц, 1Н), 7,79 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,64 (тд, $J=7,9, 2,0$ Гц, 1Н), 7,22 (м, 2Н), 6,61 (с, 1Н), 6,23 (с, 1Н), 5,70 (с, 1Н), 5,32 (с, 1Н), 3,73 (кв., $J=6,4$ Гц, 2Н), 3,24 (т, $J=6,4$ Гц, 2Н), 2,87 (с, 3Н), 2,35 (с, 3Н).

MC(ESP+) 438 (M+1).

Пример 70. 4-[6-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-пиридин-4-илэтиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ола (50 мг, 0,13 ммоль; см. пример 67 для его получения), 2-пиридин-4-илэтиламина (34 мг, 0,28 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N_2 . Реакционную смесь нагревают (160°C) в микроволновой печи в течение 30 мин. Смесь разбавляют CH_2Cl_2 (2 мл) и MeOH (100 мкл) и пропускают через слой SiO_2 . Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ градиент (10 mM NH_4HCO_3 буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (2 мг, 4%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,57 (м, 2Н), 7,9 (с, 1Н), 7,79 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,23 (м, 3Н), 6,59 (д, $J=6,0$, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 5,39 (т, $J=6,1$ Гц, 1Н), 3,64 (кв., $J=7,0$ Гц, 2Н), 3,08 (т, $J=7,0$ Гц, 2Н), 2,84 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н).

MC(ESP+) 438 (M+1).

Пример 71. 4-[6-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-морфолин-4-илэтиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ола (50 мг, 0,13 ммоль; см. пример 67 для его получения), 2-морфолин-4-илэтиламина (36 мг, 0,28 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N_2 . Реакционную смесь нагревают (160°C) в микроволновой печи в течение 30 мин. Смесь разбавляют CH_2Cl_2 (2 мл) и MeOH (100 мкл) и пропускают через слой SiO_2 . Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ градиент (10 mM NH_4HCO_3 буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (4,5 мг, 8%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,11 (ущир.с, 1Н), 7,80 (т, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,26 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,61 (д, $J=6,50$, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 3,84 (м, 4Н), 3,48 (т, $J=5,5$ Гц, 2Н), 2,89 (т, $J=6,1$ Гц, 2Н), 2,86 (с, 3Н), 2,69 (с, 4Н) 2,36 (с, 3Н).

MC(ESP+) 446 (M+1).

Пример 72. [3-(2-Аминопирамидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-[3-морфолин-4-илпропил]амин.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламина (50 мг, 0,13 ммоль), 3-морфолин-4-илпропиламина (35 мг, 0,28 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль), H_2O (5 мкл) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N_2 . Реакционную смесь нагревают (160°C) в течение 1 ч.

Реакционную смесь фильтруют через целин. Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ градиент (10 mM NH_4HCO_3 буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (5 мг, 8%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,42 (с, 1Н), 8,14 (д, $J=5,1$ Гц, 1Н), 7,63 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,55 (д, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,14 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 6,67 (д, $J=5,1$ Гц, 1Н), 6,12 (с, 1Н), 5,79 (т, $J=5,5$ Гц, 1Н), 5,11 (с, 1Н), 3,8 (м, 4Н), 3,36 (кв., $J=6,3$ Гц, 2Н), 2,58 (с, 3Н), 2,53 (т, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,49 (м, 4Н), 2,31 (с, 3Н), 1,92 (квинт., $J=6,1$ Гц, 2Н).

MC(ESP+) 459 (M+1).

Пример 73. [3-(2-Аминопирамидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-[2-морфолин-4-илэтил]амин.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламина (50 мг, 0,13 ммоль), 2-морфолин-4-илэтиламина (32 мг, 0,28 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль), H_2O (5 мкл) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N_2 . Реакционную смесь нагревают (160°C) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через целин. Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ градиент (10 mM NH_4HCO_3 буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета (6 мг, 10%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,44 (с, 1Н), 8,15 (д, $J=5,0$ Гц, 1Н), 7,63 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,55 (д, $J=7,4$

Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,57 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,76 (м, 4H), 3,37 (кв., J=6,1 Гц, 2H), 2,74 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,54 (м, 4H), 2,31 (с, 3H).

MC(ESP+) 445 (M+1).

Пример 74. 4-[6-Метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-морфолин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламина (50 мг, 0,13 ммоль), морфолина (25 мкл, 0,29 ммоль), Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль), H₂O (5 мкл) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N₂. Реакционную смесь нагревают (160°C) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через целинку. Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, H₂O:MeCN градиент (10 мМ NH₄HCO₃ буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета (2,9 мг, 6%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,70 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,01 (м, 4H), 3,59 (м, 4H), 2,5 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

MC(ESP+) 402 (M+1).

Пример 75. [3-(2-Аминопиридин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-[2-пиридин-3-илэтил]амин.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламина (50 мг, 0,13 ммоль), 2-пиридин-3-илэтиламина (33 мг, 0,29 ммоль), Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль), H₂O (5 мкл) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N₂. Реакционную смесь нагревают (160°C) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через целинку. Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, H₂O:MeCN градиент (10 мМ NH₄HCO₃ буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета (6,5 мг, 11%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,57 (д, J=2,1, 1H), 8,51 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,56 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,57 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 3,05 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

MC(ESP+) 437 (M+1).

Пример 76. [3-(2-Аминопиридин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-[2-пиридин-2-илэтил]амин.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламина (50 мг, 0,13 ммоль), 2-пиридин-2-илэтиламина (33 мг, 0,29 ммоль), Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль), H₂O (5 мкл) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N₂. Реакционную смесь нагревают (160°C) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через целинку. Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18 H₂O: MeCN градиент (10 мМ NH₄HCO₃ буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета (2,6 мг, 5%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,61 (д, J=4,9, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,06 (д, J=6 Гц, 1H), 7,66 (м, 3H), 7,18 (м, 2H), 6,71 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,75 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,25 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

MC(ESP+) 437 (M+1).

Пример 77. [3-(2-Аминопиридин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-[2-пиридин-4-илэтил]амин.

Смесь 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламина (50 мг, 0,13 ммоль), 2-пиридин-4-илэтиламина (33 мг, 0,29 ммоль), Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,07 ммоль), NaOtBu (32 мг, 0,33 ммоль), H₂O (5 мкл) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (33 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазируют, используя N₂. Реакционную смесь нагревают (160°C) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через целинку. Остаток очищают, используя ВЭЖХ (C18, H₂O:MeCN градиент (10 мМ NH₄HCO₃ буфер)), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета (6 мг, 11%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,55 (м, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,11 (д, J=6 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,18 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,67 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,6 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,59 (кв., J=6,6 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

MC(ESP+) 437 (M+1).

Пример 78. Этиловый эфир 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

Смеси бромистый водород/уксусная кислота (30 мас.%, 40,11 ммоль) и 1,00M бром/уксусная кислота (8,02 ммоль) добавляют к раствору 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)этанона (6,17 ммоль; см. пример 1 (b) для его получения) и каталитического количества ВНТ в ледя-

ной уксусной кислоте (29,6 мл) при комнатной температуре до образования осадка. Через 0,3 ч реакционную смесь разбавляют до 400 мл эфиром, фильтруют, промывают эфиром, быстро сушат в атмосфере газообразного N₂, получая твердое вещество оранжевого цвета. Это твердое вещество помещают в колбу, содержащую этиловый эфир 2-аминоизоникотиновой кислоты (6,17 ммоль). Добавляют толуол (20 мл) и суспензию нагревают до 100°C. По каплям добавляют дизопропилэтиламин (24,68 ммоль). Через 3,3 ч реакционную смесь оставляют охлаждаться до 0°C, при этом образуется осадок. Суспензию фильтруют, твердую часть промывают ацетонитрилом и сушат на воздухе, получая 1,160 г твердого вещества, идентифицированного как этиловый эфир 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1,44 (т, J=7,4, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 4,49 (кв., J=7,0, 2H), 7,21 (дд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (м, 2H), 8,41 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 9,46 (дд, J=7,4, 0,8 Гц, 1H).

MC(ESP+) 406,4 (M+1).

Пример 79. Этиловый эфир 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

4,0н. серную кислоту (0,33 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (9,44 ммоль) добавляют к суспензии этилового эфира 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (2,86 ммоль; см. пример 78 для его получения) в смеси 1:1 этанол/дихлорметан (25 мл) при 55°C. Через 5,25 ч реакционную смесь разбавляют водой (25 мл) и нагревают при 55°C в течение дополнительно 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия и затем экстрагируют дихлорметаном (300 мл). Органическую фазу промывают насыщенным бикарбонатом натрия (125 мл) и насыщенным раствором соли (125 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме, получая 1,264 г твердого вещества, идентифицированного как этиловый эфир 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H), 2,53 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 4,46 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,00, (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,72 (д, J=5,4 Гц, 1H), 9,70 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 438,4 (M+1).

Пример 80. Этиловый эфир 3-(2-аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

Раствор этилового эфира 3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (6,35 ммоль; см. пример 79 для его получения) и ацетата аммония (190,50 ммоль) в смеси 2:1 диоксан/вода (84 мл) нагревают при 100°C в течение 5 дней. Затем реакционный раствор концентрируют в вакууме, разбавляют водой (примерно 100 мл), получая осадок, который фильтруют, промывают водой и сушат на воздухе, получая 2,035 г твердого вещества, идентифицированного как этиловый эфир 3-(2-аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H), 4,44 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 6,81 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,50 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,68 (м, 2H), 8,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,44 (м, 1H), 9,40 (д, J=7,3 Гц, 1H).

MC(ESP+) 375,3 (M+1).

Пример 81. 3-(2-Аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота.

Моногидрат гидроксида лития (0,967 ммоль) добавляют к раствору этилового эфира 3-(2-аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,134 ммоль; см. пример 80 для его получения) в смеси 2:1 тетрагидрофуран/вода (2,7 мл). Через 2 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме, для удаления органической фазы, разбавляют водой (~3 мл) и подкисливают до pH 5 10% HCl. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, получая осадок, который отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Полученный твердый продукт очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 33 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль 3-(2-аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,42 (с, 3H), 6,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 7,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,06 (м, 1H), 8,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 9,37 (д, J=7,2 Гц, 1H).

MC(ESP+) 347,5 (M+1).

Пример 82. N-[3-(2-Аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонил]метансульфонамид.

НАТУ (0,405 ммоль), дизопропилэтиламин (1,445 ммоль) и метансульфонамид (0,347 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-

карбоновой кислоты (0,289 ммоль; см. пример 31 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (2,9 мл) при комнатной температуре. Через 0,7 ч добавляют НАТУ (0,405 ммоль), диизопропилэтиламин (1,445 ммоль) и метансульфонамид (0,347 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение дополнительного 2,75 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 65 мг твердого вещества, идентифицированного как три-TFA соль N-[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбонил]метансульфонамида.

¹H (d₆-ДМСО, 300 МГц): 3,44 (с, 3H), 6,82 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,82 (широк.с, 2H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,49 (м, 1H), 9,62 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 424,11 (M+1), MC(ESP-) 422,14 (M-1).

Пример 83. Циклопропиламид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,304 ммоль), диизопропилэтиламин (1,085 ммоль) и циклопропиламин (0,260 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,217 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (2,2 мл) при комнатной температуре. Через 3,25 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 81 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль циклопропиламида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 300 МГц): 0,64 (м, 2H), 0,75 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,91 (м, 1H), 6,82 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,20 (широк.с, 2H), 7,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,94 (т, J=7,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,82 (д, J=4,0 Гц, 1H), 9,62 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 386,5 (M+1).

Пример 84. (2-Тиофен-2-илэтил)амид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,202 ммоль), диизопропилэтиламин (0,720 ммоль) и 2-тиоференэтиламин (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 81 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль (2-тиофен-2-илэтил)амида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,50 (с, 3H), 3,13 (т, J=6, 6 Гц, 2H), 3,57 (м, 2H), 6,83 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,96 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,96 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,30 (м, 1H), 9,04 (м, 1H), 9,61 (д, J=7,3 Гц, 1H).

MC(ESP+) 456,22 (M+1).

Пример 85. Этиламид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,202 ммоль), диизопропилэтиламин (0,720 ммоль) и этиламин (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 20 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 59 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль этиламида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 300 МГц): 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 6,84 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,96 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,88 (т, J=5,6 Гц, 1H), 9,65 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 374,21 (M+1).

Пример 86. Метоксиамид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,202 ммоль), диизопропилэтиламин (1,0 08 ммоль) и гидрохлорид метоксиамина (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 20 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 59 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль метоксиамида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,50 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 6,78 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,55 (широк.с, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,92 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,22 (д, J=5,9 Гц, 1H), 9,59 (д, J=7,8 Гц, 1H), 12,15 (широк.с, 1H).

MC(ESP+) 376,17 (M+1).

Пример 87. (2-Аминоэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

HATU (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (0,720 ммоль) и трет-бутиловый эфир N-(2-аминоэтил)карбаминовой кислоты (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и затем растворяют в смеси 1:1 дихлорметан/TFA (1 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 17 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль (2-аминоэтил)амида 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,46 (с, 3H), 3,05 (кв., J=5,9 Гц, 2H), 3,57 (дт, J=5,9, 5,9 Гц, 2H), 6,74 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,85 (широк.с, 2H), 7,89 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,97 (т, J=5,7 Гц, 1H), 9,58 (дд, J=7,4, 0,7 Гц, 1H).

MC(ESP+) 389,21 (M+1).

Пример 88. (Пиперидин-3-илметил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

HATU (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (0,720 ммоль) и (3-аминометил)-l-N-Вос-пиперидин (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и затем растворяют в смеси 1:1 дихлорметан/TFA (1 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 32 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль (пиперидин-3-илметил)амида 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 400 МГц): 1,37 (кв., J=12,2 Гц, 2H), 1,86 (д, J=13,9 Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,87 (кв., J=11,3 Гц, 2H), 3,28 (м, 4H), 6,73 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,27 (широк.с, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,88 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,17 (широк.с, 1H), 8,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,50 (широк.с, 1H), 8,92 (т, J=6,0 Гц, 1H), 9,55 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 443,16 (M+1).

Пример 89. 2,2-Диметилгидразид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

HATU (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (0,720 ммоль) и (не симм.) диметилгидразин (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 15 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент ацетонитрил/вода с 0,1% TFA), получая 31 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль 2,2-диметилгидразида 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,50 (с, 3H), 2,71 (с, 6H), 6,81 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,69 (широк.с, 2H), 7,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,94 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,26 (м, 1H), 9,62 (д, J=7,4 Гц, 1H), 10,10 (с, 1H).

MC(ESP+) 389,16 (M+1).

Пример 90. Метиловый эфир 3-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбонил]амино пропионовой кислоты.

HATU (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (1,008 ммэль) и гидрохлорид метилового эфира 3-аминопропионовой кислоты (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 15 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 31 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль метилового эфира 3-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбонил]амино пропионовой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,50 (с, 3H), 2,66 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,56 (дд, J=12,3, 6,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 6,80 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 (т, J=7,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 8,96 (т, J=5,4 Гц, 1H), 9,62 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 432,06 (M+1).

Пример 91. ([1,4]Диоксан-2-илметил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)

имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (0,720 ммоль) и С-[1,4]диоксан-2-илметиламин (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 15 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 31 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль ([1,4]диоксан-2-илметил)амида 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,50 (с, 3H), 3,28 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,35 (кв., J=5,7 Гц, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,65 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 6,81 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 (т, J=7,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,96 (т, J=5,8 Гц, 1H), 9,62 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 446,55 (M+1).

Пример 92. (2-Гидроксиэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (0,720 ммоль) и этаноламин (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 17,25 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 39 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль (2-гидроксиэтил)амида 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,50 (с, 3H), 3,39 (дт, J=6,0, 6,0 Гц, 2H), 3,57 (т, J=6,2 Гц, 2H), 6,78 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,63, (ушир.с, 2H), 7,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,86 (т, J=5,5 Гц, 1H), 9,61 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 390,48 (M+1).

Пример 93. (2-Диметиламиноэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (0,720 ммоль) и N,N-диметилэтилендиамин (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 17,5 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 28 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль (2-диметиламиноэтил)амида 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 400 МГц, ротамеры): 2,49 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 3,32 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,33 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,67 (дт, J=5,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,98 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,34 (м, 1H), 9,08 (т, J=5,7 Гц, 1H), 9,46 (ушир.с, 1H), 9,65 (д, J=7,3 Гц, 1H).

MC(ESP+) 417,26 (M+1).

Пример 94. (2-Оксо-2-пиридин-3-илэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (1,008 ммоль) и гидрохлорид 2-амино-1-пиридин-3-илэтанона (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

(0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 17,75 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1 % TFA), получая 28 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль (2-оксо-2-пиридин-3-илэтил)амида 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,50 (с, 3H), 4,91 (д, J=5,3 Гц, 2H), 6,85 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,0, 4,9 Гц, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 8,24 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,42 (м, 1H), 8,87 (дд, J=4,9, 1,7 Гц, 1H), 9,26 (м, 1H), 9,40 (т, J=5,8 Гц, 1H), 9,68 (д, J=7,4 Гц, 1H).

MC(ESP+) 465,13 (M+1).

Пример 95. Гидроксиамид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

НАТУ (0,202 ммоль), дизопропилэтиламин (1,008 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,173 ммоль) добавляют к суспензии 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,144 ммоль; см. пример 81 для ее получения) в N,N,-диметилформамиде (1,4 мл) при комнатной температуре. Через 22 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и очища-

ют, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 27 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль гидроксиамида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

¹H (d₆-ДМСО, 400 МГц): 2,69 (с, 3Н), 6,81 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,46 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,94 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 8,17 (м, 1Н), 8,22 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 9,62 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 11,64 (широк.с, 1Н).

MC(ESP+) 362,05 (M+1).

Пример 96. 2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-иламин.

Смеси бромистый водород/уксусная кислота (30 мас.%, 7 5,0 ммоль) и 1,00М бром/уксусная кислота (32,5 ммоль) добавляют к раствору 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)этанона (25,0 ммоль; см. пример 1(b) для его получения) и каталитического количества ВНТ в ледяной уксусной кислоте (120 мл) при комнатной температуре до образования осадка. Через 0,5 ч реакционную смесь разбавляют до 400 мл эфиром, фильтруют, промывают эфиром, быстро сушат в атмосфере N₂, получая твердое вещество оранжевого цвета. Это твердое вещество добавляют к раствору 2,4-диаминопиримидина (25,0 ммоль) и дизопропилэтиамина (10,0 ммоль) в этаноле (270 мл) при 85°C. Через 3,5 ч реакционную смесь оставляют охлаждаться до 0°C, при этом образуется осадок. Суспензию фильтруют, твердую часть промывают этанолом и сушат на воздухе, получая твердое вещество. Это твердое вещество суспендируют с 2н. водным гидроксидом натрия, фильтруют и промывают водой, получая 5,059 г твердого вещества, идентифицированного как 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-иламин.

¹H (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,41 (с, 3Н), 2,56 (с, 3Н), 6,45 (д, J=7,7, 1Н), 7,24 (с, 2Н), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,80 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 8,45 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 9,10 (д, J=7,6 Гц, 1Н).

MC(ESP+) 350,4 (M+1).

Пример 97. N-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамид.

N,N-диметилформамид (0,9 ммоль) и тионилхлорид (54,0 ммоль) добавляют к суспензии 3-пиридинпропановой кислоты (18,0 ммоль) в хлороформе (180 мл) при комнатной температуре. Суспензию нагревают при 60°C в течение 0,5 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме, получая твердое вещество. Это твердое вещество добавляют к суспензии 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-иламина (1,14 ммоль; см. пример 96 для его получения) в пиридине (40 мл) при 0°C. Суспензию нагревают до комнатной температуры. Через 23,75 ч суспензию нагревают при 50°C еще в течение 2,25 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (примерно 80 мл) и перемешивают в течение 0,5 ч. Реакционную смесь замораживают при 0°C. Через 3 дня реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, фильтруют и промывают водой, получая 398 мг N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамид.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,41 (с, 3Н), 2,58 (с, 3Р), 2,5 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 2,96 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 7,32 (м, 2Н), 7,42 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,83 (м, 2Н), 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,42 (дд, J=1,4, 4,8 Гц, 1Н), 8,51 (м, 1Н), 8,55 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 9,50 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 11,20 (с, 1Н).

MC(ESP+) 483,5 (M+1).

Пример 98. N-[3-(2-Метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамид.

4,0н. серную кислоту (0,2 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (2,71 ммоль) добавляют к суспензии N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамида (0,82 ммоль; см. пример 97 для его получения) в метаноле (20 мл) при 55°C. Через 18,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и нагревают при 55°C еще в течение 0,75 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, нейтрализуют насыщенным бикарбонатом натрия и затем охлаждают при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтруют, промывают смесью 1:1 метанол/вода, получая 302 мг N-[3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамида.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,43 (с, 3Н), 2,86 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 2,96 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 3,51 (с, 3Н), 7,33 (м, 2Н), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,89 (м, 2Н), 8,04 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 8,41 (м, 1Н), 8,51 (м, 1Н), 8,97 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 9,56 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 11,27 (с, 1Н).

MC(ESP+) 515,6 (M+1).

Пример 99. N-[3-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамид.

Раствор N-[3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамида (0,59 ммоль; см. пример 98 для его получения) и гидроксида

аммония (17,70 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревают при 100°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме и разбавляют водой, получая осадок, который отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Полученный твердый продукт очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 42 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль N-[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамида.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 300 МГц): 2,52 (с, 3Н), 2,94 (т, J=7,3 Гц, 2Н), 3,10 (т, J=7,3 Гц, 2Н), 6,85 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,78 (м, 2Н), 7,93 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 8,03 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,16 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 8,26 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,68 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 8,77 (м, 1Н), 10,08 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 11,38 (с, 1Н).

MC(ESP+) 452,19 (M+1).

Пример 100. N-[3-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамид.

3-метоксифенилацетилхлорид (0,58 ммоль) добавляют к суспензии 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпирамидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-иламина (0,29 ммоль; см. пример 96 для его получения) в пиридине (3 мл) при комнатной температуре, затем нагревают при 60°C. Через 28 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют дополнительно 2-метоксифенилацетилхлорид (1,16 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают при 80°C еще в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (примерно 10 мл) и перемешивают в течение 0,25 ч. Затем реакционную смесь фильтруют и промывают водой, получая 200 мг нечистого твердого вещества, содержащего 2-(3-метоксифенил)-N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпирамидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]ацетамид. Неочищенный материал используют без дополнительной очистки.

MC (ESP+) 498,4 (M+1).

Пример 101. N-[3-(2-Метансульфонилпирамидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамид.

4,0н. серную кислоту (0,1 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (1,32 ммоль) добавляют к суспензии 2-(3-метоксифенил)-N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпирамидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]ацетамида (0,40 ммоль) в метаноле (10 мл) и нагревают при 55°C. Через 22,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и нагревают при 55°C в течение дополнительно 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, нейтрализуют насыщенным бикарбонатом натрия и затем охлаждают при 0°C в течение ночи. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме и снова растворяют в этилацетате (25 мл) и воде (10 мл). Органическую и водную фазы разделяют и органический слой промывают водой (1×10 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (1×10 мл) и насыщенным раствором соли (1×10 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме, получая 180 мг нечистого твердого вещества, содержащего N-[3-(2-метансульфонилпирамидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамид. Неочищенный материал используют без дополнительной очистки.

MC (ESP+) 530,10 (M+1).

Пример 102. N-[3-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамид.

Раствор N-[3-(2-метансульфонилпирамидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамида (0,34 ммоль; см. пример 101 для его получения) и гидроксида аммония (10,20 ммоль) в диоксане (6 мл) нагревают при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют водой и перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным бикарбонатом натрия (1×20 мл) и насыщенным раствором соли (1×20 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Полученный твердый продукт очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 8 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как бис-TFA соль N-[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамида.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 300 МГц): 2,53 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 3,81 (с, 2Н), 6,83 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 6,86 (м, 1Н), 6,94 (м, 2Н), 7,26 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,93 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 8,04 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 10,07 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 11,53 (с, 1Н).

MC(ESP+) 467,20 (M+1).

Пример 103. N-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпирамидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-ил]пропионамид.

Пропионилхлорид (1,14 ммоль) добавляют к суспензии 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпирамидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пирамидин-7-иламина (0,57 ммоль; см. пример 96 для его получения) в пиридине (5,7 мл) при комнатной температуре и суспензию нагревают до 50°C. Через 19 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют дополнительно пропионилхлорид (1,14

ммоль).

Реакционную смесь нагревают при 50°C еще в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (примерно 15 мл) и замораживают при 0°C. Через 4 дня, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, фильтруют и промывают водой, получая 208 мг N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]пропионамида.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 300 МГц): 1,10 (т, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,50 (кв., 2H), 2,58 (с, 3H), 7,31 (дд, J=2,1, 6,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 8,03 (д, J=7, 7 Гц, 1H), 8,55 (д, J=5,4 Гц, 1H), 9,50 (д, J=7,7 Гц, 1H), 11,11 (с, 1H).

MC(ESP+) 406,25 (M+1).

Пример 104. N-[3-(2-Метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]пропионамид.

4,0н. серную кислоту (0,1 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (1,69 ммоль) добавляют к суспензии N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]пропионамида (0,51 ммоль; см. пример 103 для его получения) в метаноле (13 мл) и нагревают до 55°C. Через 19,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (13 мл) и нагревают при 55°C еще в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, нейтрализуют насыщенным бикарбонатом натрия и затем охлаждают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют, промывают водой, получая 176 мг N-[3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]пропионамида.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 300 МГц): 1,10 (т, J=7,5 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,50 (кв., 2H), 3,50 (с, 3H), 7,35 (дд, J=1,9, 6,7 Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 8,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 9,56 (д, J=7,8 Гц, 1H), 11,19 (с, 1H).

MC(ESP+) 438,4 (M+1).

Пример 105. N-[3-(2-Аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]пропионамид.

Раствор N-[3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]пропионамида (0,39 ммоль; см. пример 104 для его получения) и гидроксида аммония (11,73 ммоль) в диоксане (9 мл) нагревают при 100°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученное твердое вещество очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 120 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как бис-TFA соль N-[3-(2-аминопиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]пропионамида.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 300 МГц): 1,10 (т, J=7,5 Гц, 3H), 2,50 (кв., 2H), 2,53 (с, 3H), 6,85 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,87 (широк.с, 2H), 7,94 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,2 Гц, 1H), 10,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 11,28 (с, 1H).

MC(ESP+) 375,2 (M+1).

Пример 106. 3,3-Диметил-N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]бутирамид.

Трет-бутилацетилхлорид (0,58 ммоль) добавляют к суспензии 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-иламина (0,57 ммоль; см. пример 96 для его получения) в пиридине (3 мл) при комнатной температуре. Через 25 ч добавляют дополнительно трет-бутилацетилхлорид (0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивают еще в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую и водную фазы разделяют и органический слой промывают водой (1×10 мл) и насыщенным раствором соли (1×10 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме, получая 173 мг 3,3-диметил-N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]бутирамида.

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 300 МГц): 0,98 (с, 9H), 2,08 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 7,31 (дд, J=1,6, 6,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,82 (м, 2H), 8,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J=5,4 Гц, 1H), 9,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 11,06 (с, 1H).

MC(ESP+) 448,5 (M+1).

Пример 107. N-[3-(2-Метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамид.

4,0н. серную кислоту (0,1 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (1,25 ммоль) добавляют к суспензии 3,3-диметил-N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]бутирамида (0,38 ммоль; см. пример 106 для его получения) в метаноле (10 мл) при 55°C. Через 20,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и нагревают при 55°C дополнительно в течение 0,75 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, нейтрализуют насыщенным бикарбонатом натрия и затем охлаждают до 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтруют, промы-.

вают смесью 1:1 метанол/вода, получая 82 мг N-[3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамида.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц): 1,05 (с, 9Н), 2,39 (с, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 3,51 (с, 3Н), 7,35 (дд, J=2,1, 6,5 Гц, 1Н), 7,89 (м, 2Н), 8,10 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,15 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 8,97 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 9,57 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 11,13 (с, 1Н).

MC(ESP+) 480,5 (M+1).

Пример 108. N-[3-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамид.

Раствор N-[3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамида (0,17 ммоль; см. пример 107 для его получения) и гидроксида аммония (5,10 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревают при 100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют водой и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный твердый продукт отфильтровывают, промывают водой и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 8 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как бис-TFA соль N-[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамида.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц): 1,05 (с, 9Н), 2,39 (с, 2Н), 2,53 (с, 3Н), 6,85 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,67 (широк.с, 2Н), 7,77 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,93 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 8,10 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,15 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 10,05 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 11,20 (с, 1Н).

MC(ESP+) 417,26 (M+1), MC(ESP-) 415,28 (M-1).

Пример 109. N-[2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]никотинамид.

Гидрохлорид никотиноилхлорида (0,58 ммоль) добавляют к суспензии 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-иламина (0,29 ммоль; см. пример 96 для его получения) в пиридине (3 мл) при комнатной температуре. Через 24 ч реакционную смесь разбавляют водой (10 мл), фильтруют и промывают водой, получая 100 мг N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]никотинамида.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,43 (с, 3Н), 2,60 (с, 3Н), 7,32 (м, 1Н), 7,47 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,61 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1Н), 7,85 (м, 2Н), 8,13 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 8,40 (дт, J=1,9, 8,0 Гц, 1Н), 8,58 (д, J=5,3, 1Н), 8,80 (дд, J=1,5, 4,8 Гц, 1Н), 9,19 (м, 1Н), 9,59 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 11,79 (с, 1Н).

MC(ESP+) 455,4 (M+1).

Пример 110. N-[3-(2-Метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]никотинамид.

4,0н. серную кислоту (0,04 ммоль), каталитическое количество дигидрата вольфрамата натрия и 30 мас.% перекись водорода (0,63 ммоль) добавляют к суспензии N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]никотинамида (0,19 ммоль; см. пример 109 для его получения) в метаноле (5 мл) и нагревают до 55°C. Через 20,5 ч реакционную смесь разбавляют водой (5 мл) и нагревают при 55°C дополнительно в течение 0,75 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным тиосульфатом натрия, нейтрализуют насыщенным бикарбонатом натрия и затем охлаждают до 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтруют, промывают смесью 1:1 метанол/вода, получая 66 мг N-[3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]никотинамида.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,44 (с, 3Н), 3,53 (с, 3Н), 7,36 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,60 (дд, J=4,7, 7,8 Гц, 1Н), 7,91 (м, 2Н), 8,17 (м, 2Н), 8,41 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,81 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 9,00 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 9,19 (м, 1Н), 9,64 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 11,85 (с, 1Н).

MC(ESP+) 487,3 (M+1).

Пример 111. N-[3-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]никотинамид.

Раствор N-[3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]никотинамида (0,14 ммоль; см. пример 110 для его получения) и гидроксида аммония (4,20 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревают при 100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют водой и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный твердый продукт фильтруют, промывают водой и очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 8 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как три-TFA соль N-[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имиазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]никотинамида.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,53 (с, 3Н), 6,88 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,61 (дд, J=4,9, 8,0 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,94 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 8,16 (м, 2Н), 8,42 (дт, J=2,0, 7,9 Гц, 1Н), 8,82 (дд, J=1,7, 4,9 Гц, 1Н), 9,20 (м, 1Н), 10,15 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 11,90 (с, 1Н).

MC(ESP+) 424,27 (M+1), MC(ESP-) 422,28 (M-1).

Пример 112. 2-(6-Метилпиридин-2-ил)-3-пиримидин-4-илимиазо[1,2-а]пиримидин-7-иламин.

В 100 мл колбу добавляют 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин-7-иламин (см. пример 96 для его получения), этанол (18 мл) и гидроксид аммония (15 % водн., 16 мл). В другой 100 мл колбе никель Рэнэя (сuspензия в воде, ~1,5 г) промывают несколько раз, чередуя воду и этанол, до тех пор, пока промывки больше не оказываются мутными. После удаления последней промывки никель Рэнэя переносят в колбу-реактор, используя этанол (примерно 18 мл) и реакционную смесь нагревают до 78°C. Через 21,5 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через целик и промывают этанолом. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме. Полученное вещество очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил/вода градиент с 0,1% TFA), получая 104 мг твердого вещества желтого цвета, идентифицированного как TFA соль 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пиrimидин-4-илимидазо[1,2-а]пиrimидин-7-иламина.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц): 2,47 (с, 3Н), 6,71 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,68 (дд, J=1,1, 5,4 Гц, 1Н), 7,89 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 8,84 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 9,08 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 9,35 (д, J=1,1 Гц, 1Н).

MC(ESP+) 304,22 (M+1).

Примеры соединений настоящего изобретения приведены также в следующей таблице (таблица I.)

Таблица I

Название	¹ H ЯМР	Масс-спектр m/z
[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]метанол		333,3 (M+1)
[3-(4-метилпиперидин-1-ил)пропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин	(d ₆ -ДМСО, 400 МГц): 0,95 (м, 3Н), 1,35 (м, 2Н), 1,62 (м, 1Н), 1,81 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н), 2,51 (с, 3Н), 2,93 (м, 2Н), 3,17 (м, 2Н), 3,47 (м, 4Н), 6,76 (широк.с, 1Н), 7,20 (т, 1Н, J=7,0 Гц), 7,39 (д, 1Н, J=7,0 Гц), 7,62 (м, 2Н), 7,82 (м, 2Н), 7,91 (т, 1Н, J=7,0 Гц), 8,31 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 9,17 (широк.с, 1Н)	442,4 (M+1)
[4-(2-пиридин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-ил]пиридин-3-илметиламин		380,2 (M+1)
{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(1Н-тетразол-5-ил)амин		343,2 (M+1)

(4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил)-(3-пиперидин-1-илпропил) амин	(d6-ДМСО, 400 МГц): 1,38 (м, 1H), 1,66 (м, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,87 (м, 2H), 3,13 (м, 2H), 3,42 (м, 4H), 6,72 (ушир.с, 1H), 7,17 (т, 1H, J=7,3 Гц), 7,37 (д, 1H, J=7,3 Гц), 7,58 (т, 1H, J=7,3 Гц), 7,65 (ушир.с, 1H), 7,83 (м, 3H), 8,28 (д, 1H, J=5,3 Гц), 9,32 (ушир.с, 1H)	428,25 (M+1)
{7,7-диметил-8-[5-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)пентил]-2-оксо-4-трифторметил-7,8-дигидро-2Н-1-окса-8-азаантрацен-5-ил}метансульфоновая кислота		859,1 (M+1)
2-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-9,9а-дигидро-3Н-ксантен-9-ил)-3,5,6-трифтор-4-[(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)метилсульфанил]бензойная кислота		868,4 (M+1)
2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пиrimидин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин		

3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-иламин	(ДМСО-d6, 400 МГц) 2,93 (с, 3Н), 6,63 (д, J=7,48 Гц, 1Н), 6,66 (д, J=7,72 Гц, 1Н), 7,89 (дд, J=7,77, 7,75 Гц, 1Н), 8,10 (д, J=6, 12 Гц, 1Н), 8,89 (д, J=5,70 Гц, 1Н)	318,21 (M+1)
3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил	(ДМСО-d6, 400 МГц) 2,42 (с, 3Н), 6,74 (д, J=5,76 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=7,61 Гц, 1Н), 7,50 (ущир.с, 2Н), 7,74-7,77 (м, 2Н), 7,85 (дд, J=7,75, 7,71 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=9,28 Гц, 1Н), 8,17 (д, J=5, 76 Гц, 1Н), 10,08 (с, 1Н)	328,2 (M+1)
[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]амид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты		486,24 (M+1)
амид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты	(ДМСО-d6, 400 МГц) 2,45 (с, 3Н), 6,81 (д, J=5,69 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=7,49 Гц, 1Н), 7,44 (ущир.с, 2Н), 7,64 (ущир.с, 1Н), 7,78-7,82 (м, 2Н), 7,83-7,89 (м, 2Н), 8,12 (ущир.с, 1Н), 8,23 (д, J=5,69 Гц, 1Н), 9,63 (с, 1Н)	346,22 (M+1)
гидроксиамид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты		362,14 (M+1)

3-(2- метансульфонилпиримидин-4- ил) -2-(6-метилпиридин-2- ил) имидазо[1,2-а]пирдин-6- карбонитрил	(ДМСО-d6, 400 МГц) 2,34 (с, 3Н), 3,46 (с, 3Н), 7,30 (д, J=7,61 Гц, 1Н), 7,78 (дд, J=9,33, 1,51 Гц, 1Н), 7,84 (дд, J=7,71, 7,75 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=7,25 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=9,61 Гц, 1Н), 8,16 (д, J=5,35 Гц, 1Н), 9,04 (д, J=5,35 Гц, 1Н), 9,80 (с, 1Н)	391,18 (M+1)
3-(2- метилсульфанилпиримидин-4- ил) -2-пирдин-2- илимидаzo [1,2-а] пирдин		320,2 (M+1)
3,6-дихлор-N-(4-{4-[2-(6- метилпиридин-2- ил) имидазо[1,2-а]пирдин-3- ил] пиримидин-2- иламино}бутил)-2-(2,4,5,7- тетрахлор-6-гидрокси-3- оксо-9,9a-дигидро-3Н- ксантен-9-ил) терефталамовая кислота		939,5 (M+1)
4-(2-пирдин-2- илимидаzo [1,2-а] пирдин-3- ил) пиримидин-2-иламин		289,2 (M+1)
4-[2-(6-хлорпиридин-2- ил) имидазо[1,2-а]пирдин-3- ил] пиримидин-2-иламин		323,1 (M+1)
4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)- 7-трифторметилимидазо [1,2- а] пирдин-3-ил] пиримидин-2- иламин		371,2 (M+1)
4-[2-(6-метилпиридин-2- ил) имидазо[1,2-а]пирдин-3- ил] пиримидин-2-карбонитрил		313,2 (M+1)

амид 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] пиrimидин-2-карбоновой кислоты		331, 2 (M+1)
4-[6-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] пиrimидин-2-иламин	(400 МГц, CDCl ₃) (J=Гц) δ 9,64 (с; 1H), 8,15 (д; 1H; J=6,0), 7,88 (т; 1H; J=8,0); 7,76 (д; 1H, J=9,4), 7,70 (дд, 1H; J=9,7, 2,1), 7,36 (д; 1H; J=7,7), 6,77 (д; 1H; J=6,3), 2,43 (с; 3H)	381, 1 и 383, 1 (M+1)
4-[6-фтор-2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] пиrimидин-2-иламин	(400 МГц, CDCl ₃) (J=Гц) δ 9,80 (дд; 1H; J=3,6, 2,0), 8,11 (д; 1H; J=6,3), 7,88 (м; 2H), 7,73 (д; 1H; J=7,7), 7,69 (дт; 1H; J=7,9, 2,6), 7,37 (д; 1H; J=8,0), 6,75 (д; 1H; J=6,2), 2,45 (с; 3H),	321, 2 (M+1)
4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] пиrimидин-2-иламин	(ДМСО-d6, 400 МГц) 2,39 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 6,73 (д, J=5,99 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,69 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=9,11, 1,17 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,76, 1H), 7,76 (д, J=9, 12, 1H), 7,89 (дд, J=7,77, 7,77 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,99 Гц, 1H), 9,37 (с, 1H)	317, 2 (M+1)
4-[7-аминометил-2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] пиrimидин-2-иламин		332, 2 (M+1)
4-[8-бензилокси-2-(6-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] пиrimидин-2-ол		410, 1 (M+1)

4-[8-бензилокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин	(CDCl ₃ , 400 МГц) 9,03 (д, J=6,77 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,38 Гц, 1H), 7,84 (д, J=7,73 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=7,73, 7,70 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7, 16 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=7,57, 6,99 Гц, 2H), 7,31 (д, J=7,19 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,43 Гц, 2H), 6,74 (дд, J=7,44, 7,20 Гц, 1H), 5,41 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,50 (с, 3H)	440,1 (M+1)
(4-(4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино)бутил)амид 5-диметиламинонафталин-1-сульфоновой кислоты		607,1 (M+1)
6-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)-N-(4-(4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино)бутил)изофталамовая кислота		768,1 (M+1)
6-амино-9-[2-карбокси-5-(4-(4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино)бутилкарбамоил)фенил]ксантен-3-илиденаммоний		730,2 (M+1)
6-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин	(300 МГц, CDCl ₃) (J=Гц) δ 9,73 (с; 1H), 8,29 (д; 1H; J=5,4), 7,62 (м; 2H), 7,55 (д; 1H; J=9,0), 7,36 (д; 1H; J=9,3, 1,8), 7,12 (м; 2H), 2,60 (с; 3H), 2,48 (с; 3H).	412,1 и 414,0 (M+1)

6-фтор-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин	(300 МГц, CDCl ₃) (J=Гц) δ 9,92 (с; 1H), 8,38 (д; 1H; J=5,1), 7,76 (м; 3H), 7,33 (м; 3H), 2,67 (с; 3H), 2,57 (с; 3H).	352,1 (M+1)
7-амино-4-метил-3-[(4-(4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimidin-2-иламино)бутилкарбамоил)метил]-2-оксо-2Н-хромен-6-сульфоновая кислота		669,1 (M+1)
цикlobутил{ 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimidin-2-ил} амин	(d6-ДМСО, 400 МГц): 1,72 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 2,29 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 4,36 (м, 1H), 6,72 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,30 (т, 1H, J=7,0 Гц), 7,47 (д, 1H, J=7,0 Гц), 7,70 (т, 1H, J=7,0 Гц), 7,78 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,88 (д, 1H, J=9,4 Гц), 7,97(т, 1H, J=9,4 Гц), 8,15 (шир.с, 1H), 8,28 (д, 1H, J=4,7 Гц), 9,41 (шир.с, 1H)	329,3 (M+1)
циклопропилметил{ 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimidin-2-ил} амин	(d6-ДМСО, 400 МГц): 0,78 (м, 2H), 0,89 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,88 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 6,81 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,26 (т, 1H, J=7,0 Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,65 (м, 1H), 7,77 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,85 (д, 1В, J=8,8 Гц), 7,93 (т, 1H, J=7,5 Гц), 8,37 (д, 1H, J=5,7 Гц), 9,60 (д, 1H, J=7,5 Гц)	351,3 (M+1)

изопропил{ 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил} амин	(d6-ДМСО, 400 МГц): 1,23 (д, 6Н, J=6,8 Гц), 2,55 (с, 3Н), 4,10 (шир.с, 1Н), 6,70 (шир.с, 1Н), 7,28 (т, 1Н, J=6,8 Гц), 7,46 (д, 1Н, J=6,8 Гц), 7,67 (т, 1Н, J=8,1 Гц), 7,78 (д, 1Н, J=8,1 Гц), 7,86 (д, 1Н, J=8,1 Гц), 7,97 (т, 1Н, J=9,6 Гц), 8,26 (д, 1Н, J=6,8 Гц), 9,48 (шир.с, 1Н)	345,7 (M+1)
N-(4-[4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино]бутил)-(BODIPY-FL) амид		
N-(4-[4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино]бутил)-(Texas Red-X) амид		1075,1 (M+1)
N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин-7-ил]ацетамид		361,3 (M+1)
N-[4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил]ацетамид	(ДМСO-d6, 400 МГц) 2,14 (с, 3Н), 2,44 (с, 3Н), 7,12 (дд, J=6,99, 6,92 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=5,46 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=7,66 Гц, 1Н), 7,54 (дд, J=8,09, 7,24 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=6,15 Гц, 1Н), 7,76 (д, J=7,33 Гц, 1Н), 7,89 (дд, J=7,75, 7,69 Гц, 1Н)	345,0 (M+1)

Бесклеточный анализ для оценки ингибиования киназной активности рецептора активина типа I

Активность ингибиования TGF β или активина соединениями формулы (I) можно оценить, используя способы, раскрытые в следующих примерах.

Пример 113. Бесклеточный анализ оценки ингибиования аутофосфорилирования рецептора TGF β типа I.

Серин-треонинкиназную активность рецепторов TGF β типа I измеряют как активность аутофосфорилирования цитоплазматического домена рецептора, содержащего N-концевой полигистидин, TEV сайта расщепления-метку, например His-TGF β RI. Цитоплазмические киназные домены His-меченного рецептора выделяют из инфицированных клеточных культур насекомых, используя бакуловирусную экспрессионную систему Gibco-BRL FastBac HTb.

В 96-луночный планшет Nickel FlashPlate (NEN Life Science, Perkin Elmer) добавляют 20 мкл 1,25 мКи 33 P-ATP/25 мкМ ATP в аналитическом буфере (50 мМ Hepes, 60 мМ NaCl, 1 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 5 мМ MnCl₂, 2% глицерина и 0,015% Brij 35). 10 мкл тестируемого соединения формулы (I), приготовленного в 5% растворе ДМСО, добавляют в FlashPlate. Затем анализ инициируют, добавляя в каждую лунку 20 мкл аналитического буфера, содержащего 12,5 пмоль His-TGF β RI. Планшеты инкубируют в течение 30 мин при комнатной температуре и затем реакции заканчивают, однократно промывая TBS. Радиоизлучение каждой из лунок планшетов считывают, используя TopCount (Packard). Полное связывание (в отсутствии ингибиования) определяют как количество импульсов, измеренное в присутствии ДМСО раствора, не содержащего тестируемого соединения, и неспецифическое связывание определяют как количество импульсов, измеренное в присутствии EDTA или безкиназного контроля.

Альтернативно, реакцию осуществляют, используя вышеуказанные реагенты и условия инкубирования, но анализируют в микроцентрифужной пробирке, выделяя на 4-20% SDS-PAGE геле, и включение

радиометки в полосу 40 kDa His-TGF β RI SDS-PAGE количественно определяют, используя Storm Phosphoimager (Molecular Dynamics).

Соединения формулы (I) обычно демонстрируют значения ИК₅₀ менее чем 10 мкМ; причем некоторые демонстрируют значения ИК₅₀ менее чем 0,1 мкМ.

Пример 114. Ингибирование киназной активности аутофосфорилирования рецептора активина типа I (Alk 4) тестируемыми соединениями формулы (I) можно определить способом, раскрытым выше в примере 113, за исключением того, что используют аналогично His-меченнную форму Alk 4 (His-Alk 4) вместо His-TGF β RI.

Пример 115. Анализ для оценки клеточного ингибирования TGF β сигнальной способности и цитотоксичности.

Биологическую активность соединений формулы (I) определяют, измеряя их способность ингибировать TGF β -индуцированную репортерную активность PAI-люциферазы в HepG2 клетках.

HepG2 клетки, которые были стабильно трансфицированы PAI-люциферазным репортером, выращиваются в DMEM среде, содержащей 10% FBS, пенициллин (100 Ед/мл), стрептомицин (100 мкг/мл), L-глутамин (2 mM), пируват натрия (1 mM) и заменимые аминокислоты (1×). Затем трансфицированные клетки высеваются при концентрации $2,5 \times 10^4$ клеток/лунка в 96-луночные планшеты и выдерживаются в течение 3-6 ч в среде, содержащей 0,5% FBS при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂. Затем клетки стимулируются лигандом любым из 2,5 нг/мл TGF β в минимальной среде, содержащей 1% ДМСО, и в присутствии или в отсутствии тестируемых соединений формулы (I) и инкубируют описанным выше способом в течение 24 ч. На следующий день среду удаляют и люциферазную репортерную активность определяют, используя набор LucLite Luciferase Reporter Gene Assay (Packard, cat. no. 6016911) в соответствии с рекомендациями изготовителя. Информацию с планшетов считывают, используя планшет-ридер Wallac Micscoba, и полученные значения используют для определения величин ИК₅₀ для соединений формулы (I) для ингибирования TGF β -индуцированной репортерной активности PAI-люциферазы в HepG2 клетках. Соединения формулы (I) обычно демонстрируют величины ИК₅₀ менее чем 10 мкМ.

Цитотоксичность определяют, используя описанные выше условия клеточных культур. Более конкретно жизнеспособность клеток определяют после инкубирования в течение ночи с набором для определения жизнеспособности клеток CytoLite (Packard, cat. no. 6016901). Соединения формулы (I) обычно демонстрируют величины LD₂₅ более чем 10 мкМ.

Пример 116. Анализ оценки клеточного ингибирования TGF β сигнальной способности.

Клеточное ингибирование сигнальной способности активина тестируемыми соединениями формулы (I) определяют способом, аналогичным способу, раскрытыму выше в примере 115, за исключением того, что 100 нг/мл активина добавляют к клеткам без сыворотки вместо 2,5 нг/мл TGF β .

Пример 117. Анализ TGF β -индуцированной экспрессии коллагена.

Получение иммортализованных клеток с Collagen Promotor-Green флуоресцентным белком.

Фибробlastы получают из кожи взрослых трансгенных мышей, экспрессирующих белок, характеризующийся зеленой флуоресценцией (Green Fluorescent Protein (GFP)) под контролем коллагенового 1A1 промотора (см., Krempen, K. et al., Gene Exp. 8: 151-163 (1999)). Клетки иммортализуют, используя температуропротивимчивый крупный Т антиген, который активен при 33°C. Клетки развиваются при 33°C, затем их переносят в условия 37°C для того, чтобы крупные Т стали неактивными (см. Xu, S. et al., Exp. Cell Res. 220: 407-414 (1995)). После примерно 4 дней и одного деления клетки прекращают пролиферацию. Затем клетки замораживают в аликоватах, достаточных для одного 96-луночного планшета.

Анализ TGF β -индуцированной коллаген-GFP экспрессии

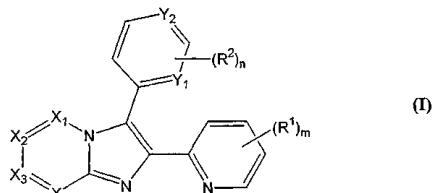
Клетки оттаивают, высевают в полной DMEM (содержит заменимые аминокислоты, 1 mM пируват натрия и 2 mM L-глутамина) с 10 % фетальной телячьей сывороткой и инкубируют в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. На следующий день клетки трипсинизируют и переносят в 96-луночный формат в количестве 30000 клеток на лунку в 50 мкл полной DMEM, содержащей 2% фетальной телячьей сыворотки, но без фенольного красного. Клетки инкубируют при 37°C в течение 3-4 ч, давая им прилипнуть к планшету, затем добавляют растворы, содержащие тестируемые соединения формулы (I) в лунки (в трех повторах) без TGF β , а также в лунки (в трех повторах), содержащие 1 нг/мл TGF β . Во все лунки добавляют также ДМСО в конечной концентрации 0,1%. GFP флуоресценцию с длиной волны 530 нм после возбуждения излучением с длиной волны 485 нм измеряют через 48 ч после добавления раствора, содержащего тестируемые соединения, используя микропланшет-ридер CytoFluor (PerSeptive Biosystems). Затем полученные результаты выражают как отношение TGF β -индуцированного к неиндуцированному для каждого из тестируемых образцов.

Другие варианты

Следует учитывать, что хотя настояще изобретение было раскрыто в связи с его подробным описанием, приведенное выше описание предназначено только для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации включены в объем приводимой далее формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



где каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбирают из CR^X или N; X_4 представляет CR^X ; при условии, что только два из X_1 , X_2 и X_3 могут представлять N одновременно;

каждый из Y_1 и Y_2 независимо выбирают из CR^Y или N; при условии, что по меньшей мере один из Y_1 и Y_2 должен представлять N;

каждый R^1 независимо выбирают из алкила, алкенила, алкинила, галогена, циклоалкила или гетероциклоалкила;

каждый из R^2 независимо выбирают из алкила, алкенила, алкинила, ацила, галогена, гидрокси, $-NH_2$, $-NH$ (алкила)₂, $-NH$ (циклоалкила), $-N$ (алкил)(циклоалкила), $-NH$ (гетероциклоалкила), $-NH$ (гетероарила), $-NH$ -алкилгетероциклоалкила, $-NH$ -алкилгетероарила, $-NH$ (аралкила), циклоалкила, (циклоалкил)алкила, арила, аралкила, ароила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, гетероарила, гетероаралкила, гетероароила, циано, гуанидино, амидино, карбокси, сульфо, меркапто, алcoxsi, циклоалкилокси, (циклоалкил)алкокси, арилокси, арилалкокси, гетероциклоалкилокси, (гетероциклоалкил)алкокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкилсульфанила, циклоалкилсульфанила, (циклоалкил)алкоксикарбониламино, алкилсульфанила, арилсульфанила, аралкилсульфанила, гетероциклоалкилсульфанила, (гетероциклоалкил)алкоксикарбониламино, алкилсульфанила, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкоксикарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкил)алкоксикарбониламино, (гетероциклоалкил)арилкарбониламино, (гетероциклоалкил)арилсульфониламиноалкилкарбониламиноалкиламино, арилсульфониламиноалкиламино, алcoxsiкарбонила, алкилкарбонилокси, мочевины, тиомочевины, сульфамоила, сульфамида или карбамоила;

m выбирают из 0, 1 или 2; при условии, что, если m равно 2, две соседние R^1 группы могут объединяться с образованием 4-8-членного необязательно замещенного циклического фрагмента;

n выбирают из 0, 1, 2 или 3; при условии, что если $n \geq 2$, две соседние R^2 группы могут объединяться с образованием 4-8-членного необязательно замещенного циклического фрагмента;

каждый из R^X и R^Y независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, алcoxsi, ацила, галогена, гидрокси, амино, нитро, циано, гуанидино, амидино, карбокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанила, алкилсульфинила, алкилсульфонила, циклоалкилкарбонила, (циклоалкил)алкоксикарбонила, ароила, аралкилкарбонила, гетероциклоалкилкарбонила, (гетероциклоалкил)ацила, гетероароила, (гетероарил)ацила, аминокарбонил, алкилкарбониламино, (амино)аминокарбонила, алкилсульфониламино, алкилсульфониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилсульфониламино, (циклоалкил)алкоксикарбониламино, (циклоалкил)алкоксикарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)арилкарбониламино, (гетероциклоалкил)арилсульфониламиноалкилкарбониламиноалкиламино, арилсульфониламиноалкиламино, алcoxsiкарбонила, алкилкарбонилокси, мочевины, тиомочевины, сульфамоила, сульфамида, карбамоила, циклоалкила, циклоалкилокси, циклоалкилсульфанила, (циклоалкил)алкила, (циклоалкил)алкокси, (циклоалкил)алкоксикарбониламино, арилкарбониламино, (гетероциклоалкил)арилкарбониламино, (гетероциклоалкил)арилсульфониламино, (гетероциклоалкил)алкоксикарбониламино, алкилсульфанила, арила, арилокси, арилсульфанила, аралкила, аралкилокси, арилкарбониламиноалкиламино, арилалкенила, арилалкинила, гетероарила, гетероарилокси, гетероарилсульфанила, гетероаралкила, (гетероарил)алкокси или (гетероарил)алкилсульфанила;

где термин «алкил», как группа или как часть других групп, относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной и содержит 1-8 атомов углерода, алкильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как алcoxsi, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероарилалкокси, амино, нитро, карбокси, циано, галоген, гидрокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилалкоксикарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероциклоалкилалкоксикарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, алcoxsiкарбонил или алкилкарбонилокси;

термин «алкенил», как группа или как часть других групп, относится к алифатической углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной и содержит 2-8 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, алкенильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как алcoxси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероарилалкокси, амино, нитро, карбокси, циано, галоген, гидрокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилалкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбонила-мино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероциклоалкилалкилкарбониламино, гетероарилкарбонила-мино, гетероаралкилкарбониламино, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, алcoxсикарбо-нил, или алкилкарбонилокси; т

ермин «алкинил», как группа или как часть других групп, относится к алифатической углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной и содержит 2-8 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь, алкинильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероарилалкокси, амино, нитро, карбокси, циано, галоген, гидрокси, сульфо, меркапто, алкилсульфанил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, циклоалкилалкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбонила-мино, гетероциклоалкилкарбониламино, гетероциклоалкилалкилкарбониламино, гетероарилкарбонила-мино, гетероаралкилкарбониламино, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, алкооксикарбонил или алкилкарбонилокси;

термин "циклоалкильная" группа относится к алифатическому карбоциклическому кольцу, состоящему из 3-10 атомов углерода, которая может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, аллокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, аллоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил;

термин "гетероциклоалкильная" группа относится к 3-10-членной насыщенной кольцевой структуре, в которой один или более атомов кольца являются гетероатомом, таким как N, O или S, которая не-обязательно может быть замещена одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алcoxси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбонила-мино, гетероциклоалкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбони-ламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, суль-фокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил;

термин "гетероарильная" группа относится к моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой структуре, содержащей 5-15 атомов кольца, где один или более атомов кольца являются гетероатомом, таким как N, O, S или B, и где одно или более колец бициклической или трициклической кольцевой структуры являются ароматическими, гетероарил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил, и галогеноалкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алcoxи, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил;

термин "арильная" группа относится к фенильной, нафтильной или бензоконденсированной группе, содержащей от 2 до 3 колец, арил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеноалкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, амино, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкил)алкилкарбониламино,

арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкил)алкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил;

термин "аминогруппа" относится к $-NR^X R^Y$, где каждый из R^X и R^Y независимо представляет водород, гидроксил, алкил, алкокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил или гетероаралкил, причем если термин "амино" относится не к концептной группе, он представлен как $-NR^X-$, где R^X имеет указанные выше значения;

термин "ацильная" группа относится к формильной группе или к группе алкил-С(=O)-, где "алкил" имеет указанные выше значения; термин "карбамоильная" группа относится к группе, структура которой представлена $-O-CO-NR^X R^Y$ или $-NR^X-CO-O-R^Z$, где R^X и R^Y имеют указанные выше значения и R^Z представляет алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероарил или гетероаралкил;

термин "сульфокси" группа относится к $-O-SO-R^X$ или $-SO-O-R^X$ группам, где R^X имеет указанные выше значения; термин "сульфамоильная" группа относится к группе $-S(O)_2-NR^X R^Y$ или $-NR^X-S(O)_2-R^Z$, где R^X , R^Y и R^Z имеют указанные выше значения; термин "сульфамидная" группа относится к группе $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ где R^X , R^Y и R^Z имеют указанные выше значения; термин "мочевина" относится к группе $-NR^X-CO-NR^Y R^Z$ и термин "тиомочевина" относится к группе $-NR^X-CS-NR^Y R^Z$, где R^X , R^Y и R^Z имеют указанные выше значения; термин "циклический фрагмент" включает циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил, каждый из которых имеет указанные выше значения.

2. Соединение по п.1, где каждый из X_1 , X_2 , и X_3 представляет CR^X .

3. Соединение по п.2, где каждый R^X независимо выбирают из водорода, незамещенного алкила, гидроксиалкила, галогеноалкила, аминоалкила, арилоксиалкила, гетероаралкилоксиалкила, алкокси, галогена, гидрокси, карбокси, циано, гуанидино, амидино, амино, карбокси, (гетероарил)ацила, алкокси-карбонила, аминокарбонила, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, (гетероциклоалкил)алкокси, (гетероарил)алкокси, (гетероарил)алкилсульфанила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, гетероарила или гетероаралкила.

4. Соединение по п.2, где каждый R^X независимо выбирают из водорода, незамещенного алкила, гидроксиалкила, трифторметила, алкокси, галогена, гидрокси, циано, гуанидино, амидино, $-NH_2$, $-NH$ (незамещенного алкила), $-NH$ (гидроксиалкила), $-NH$ (алкоксиалкила), $-NH$ (карбоксиалкила), $-N$ (незамещенного алкила)₂, $-NH$ (гетероциклоалкила), $-NH$ (гетероарила), $-NH$ (гетероциклоалкилалкила), $-NH$ (аралкила), $-NH$ (гетероаралкила), $-NH-CO$ -алкила, $-NH-CO$ -гетероарила, аминокарбонила, гетероциклоалкила или гетероарила.

5. Соединение по п.2, где каждый R^X представляет водород, метил, этил, $-NH_2$, $-NH-CO$ -метил, $-NH-CO$ -этил, $-NH-CO$ -пиридил или $-CO-NH(OH)$.

6. Соединение по п.2, где каждый из X_2 , X_3 и X_4 независимо выбирают из $-CH-$, $-C(CH_3)-$, $-C(OH)-$, $-C(NH_2)-$, $-C(CO-NH_2)-$, $-C(CO-NHOH)-$, $-C(NH(\text{незамещенного алкила}))-$, $-C(NH(\text{арила}))-$, $-C(NH(\text{аралкила}))-$, $-C(NH(\text{гетероарила}))-$, $-C(NH(\text{гетероарилалкила}))-$, $-C(NH-CO(\text{незамещенного алкила}))-$, $-C(NH-CO(\text{арила}))-$, $-C(NH-CO(\text{гетероарила}))-$, $-C(NH-CO(\text{гетероарилалкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{незамещенного алкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{арила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{гетероарила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{аралкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{гетероарилалкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{незамещенного алкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{арила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{незамещенный алкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{аралкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{гетероарила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{арала}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{незамещенный алкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{аралкила}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{гетероарилалкила}))-$ или $-C(\text{гидроксиалкила})-$ и X_1 представляет $-CH-$.

7. Соединение по п.2, где каждый из X_1 и X_2 представляет $-CH-$; и X_3 представляет $-C(NH_2)-$, $-C(NH(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH(\text{арил}))-$, $-C(NH(\text{аралкил}))-$, $-C(NH(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(NH-CO(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-CO(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-CO(\text{арил}))-$, $-C(NH-CO(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-CO(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-CO(\text{гетероарилалкил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{арил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{арала}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{арил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{незамещенный алкил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{аралкил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{гетероарил}))-$, $-C(NH-SO_2(\text{арала}))-$ или $-C(NH-SO_2(\text{гетероарилалкил}))-$.

8. Соединение по п.2, где каждый R^1 независимо выбирают из незамещенного алкила, гидроксиалкила, галогеноалкила, аминоалкила, арилоксиалкила, гетероаралкилоксиалкила, незамещенного алкенила, галогена, циклоалкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила или гетероаралкила.

9. Соединение по п.2, где $m=1$ и R^1 выбирают из 6-алкила, 6-алкенила, 6-циклоалкила или 6-галогена.

10. Соединение по п.2, где оба Y_1 и Y_2 представляют N.

11. Соединение по п.10, где п выбирают из 1 или 2 и каждый R^2 независимо выбирают из незамещенного алкила, гидроксиалкила, галогеноалкила, аминоалкила, арилоксиалкила, гетероаралкилоксиалкила, алкокси, ацила, галогена, гидрокси, карбокси, циано, гуанидино, амидино, $-NH_2$, моноалкиламино, диалкиламино, моноциклоалкиламино, моногетероциклоалкиламино, моногетероариламино, моно((гетероциклоалкил)алкил)амино, моно(гетероаралкил)амино, N(алкил)(циклоалкила), меркапто, ал-

килсульфанила, алкилсульфинила, алкилсульфонила, -CO-NH₂, -CO-NH(алкила), -CO-N(алкила)₂, -NH-CO-алкила, -N(алкил)-CO-алкила, -CO₂-алкила, -O-CO-алкила, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(алкила), -SO₂-N(алкила)₂, -NH-SO₂-алкила, -N(алкил)-SO₂-алкила, -NH-CO-NH(алкила), -N(алкил)-CO-NH(алкила), -NH-алкил-NH-CO-алкилгетероарила, -NH-алкил-NH-CO-арилгетероарила, -NH-алкил-NH-CO-алкил-NH-SO₂-арилгетероарила, -NH-алкил-NH-SO₂-арила, -NH-SO₂-NH(алкила), -N(алкил)-SO₂-NH(алкила), гетероциклоалкила или гетероарила.

12. Соединение по п.11, где R² замещен в 3 положении группой, выбранной из гуанидино, амидино, -NH₂,monoалкиламино, диалкиламино, моноциклоалкиламино, моногетероциклоалкиламино, моногетероариламино, моно((гетероциклоалкил)алкил)амино, моно(гетероаралкил)амино, -NH-CO-NH(алкила), -N(алкил)-CO-NH(алкила), -NH-алкил-NH-CO-алкилгетероарила, -NH-алкил-NH-CO-арилгетероарила, -NH-алкил-NH-CO-алкил-NH-SO₂-арилгетероарила, -NH-алкил-NH-SO₂-арила, -NH-SO₂-NH(алкила), -N(алкил)-SO₂-NH(алкила), гетероциклоалкила или гетероарила.

13. Соединение по п.12, где m=1 и R¹ выбирают из 6-метиля, 6-этила, 6-пропила, 6-хлоро, 6-трифторметила, 6-винила или 6-циклогексапропила.

14. Соединение по п.1, где R¹ замещен в 5 положении или в 6 положении.

15. Соединение по п.14, где R¹ представляет C₁₋₄алкил или галоген.

16. Соединение по п.1, где каждый R¹ независимо выбирают из незамещенного алкила, гидроксиалкила, галогеноалкила, аминоалкила, арилоксиалкила, гетероаралкилоксиалкила, незамещенного алкенила, галогена, циклоалкила или гетероциклоалкила.

17. Соединение по п.16, где m=1 и R¹ выбирают из 6-метиля, 6-этила, 6-пропила, 6-хлоро, 6-трифторметила, 6-винила или 6-циклогексапропила.

18. Соединение по п.1, где оба Y₁ и Y₂ представляют N.

19. Соединение по п.18, где n выбирают из 1 или 2 и каждый R² независимо выбирают из незамещенного алкила, гидроксиалкила, галогеноалкила, аминоалкила, арилоксиалкила, гетероаралкилоксиалкила, аллокси, ацила, галогена, гидрокси, карбокси, циано, гуанидино, амидино, -NH₂, monoалкиламино, диалкиламино, моноциклоалкиламино, моногетероциклоалкиламино, моно((гетероциклоалкил)алкил)амино, моно(гетероаралкил)амино, N(алкил)(циклоалкила), мерканто, алкилсульфанила, алкилсульфинила, алкилсульфонила, -CONH₂, -CONH(алкила), -CO-N(алкила)₂, -NH-CO-алкила, -N(алкил)-CO-алкила, -CO₂-алкила, -O-CO-алкила, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(алкила), -SO₂-N(алкила)₂, -NH-SO₂-алкила, -N(алкил)-SO₂-алкила, -NH-CO-NH(алкила), -N(алкил)-CO-NH(алкила), -NH-SO₂-NH(алкила), -N(алкил)-SO₂-NH(алкила), -NH-алкил-NH-CO-алкилгетероарила, -NH-алкил-NH-CO-арилгетероарила, -NH-алкил-NH-SO₂-арилгетероарила, -NH-алкил-NH-SO₂-арила, гетероциклоалкила или гетероарила.

20. Соединение по п.19, где n=1 и каждый R² независимо выбирают из гуанидино, амидино, -NH₂, monoалкиламино, диалкиламино, моноциклоалкиламино, моногетероциклоалкиламино, моногетероариламино, моно((гетероциклоалкил)алкил)амино, моно(гетероаралкил)амино, -NH-CO-NH(алкила), -N(алкил)-CO-NH(алкила), -NH-SO₂-NH(алкила), -N(алкил)-SO₂-NH(алкила), -NH-алкил-NH-CO-алкилгетероарила, -NH-алкил-NH-CO-арилгетероарила, -NH-алкил-NH-CO-алкил-NH-SO₂-арилгетероарила, -NH-алкил-NH-SO₂-арила, гетероциклоалкила или гетероарила.

21. Соединение по п.20, где R² замещен в 3 положении.

22. Соединение по п.1, где каждый из X₂, X₃ и X₄ независимо выбирают из -CH-, -C(OH)-, -C(NH₂)-, -C(NH(незамещенного алкила))-,-C(NH(арила))-,-C(NH(аралкила))-,-C(NH(гетероарила))-,-C(NH(незамещенного алкила))-,-C(NH(гетероарилалкила))-,-C(NH-CO-(незамещенного алкила))-,-C(NH-CO-(арила))-,-C(NH-CO-(гетероарилалкила))-,-C(NH-SO₂-(незамещенного алкила))-,-C(NH-SO₂-(арила))-,-C(NH-SO₂-гетероарила))-,-C(NH-SO₂-(аралкила))-,-C(NH-SO₂-(гетероарилалкила))-,-C(NH-SO₂-NH(незамещенного алкила))-,-C(NH-SO₂-NH(арила))-,-C(NH-SO₂-NH(гетероарила))-,-C(NH-SO₂-NH(аралкила))-,-C(NH-SO₂-NH(гетероарилалкила))-,-C(гидроксиалкила)-или -C(карбокси)-; или каждый из X₂ и X₃ независимо представляет N.

23. Соединение по п.1, где X₁ представляет -CH-.

24. Соединение по п.1, где X₁ представляет N.

25. Соединение по п.1, где X₂ представляет N.

26. Соединение по п.1, где X₃ представляет N.

27. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

(2-метоксиэтил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}амин; трет-бутиловый эфир (3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}пропил)карбаминовой кислоты;

(3-имидаzoл-1-илпропил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}амин;

(4-метоксибензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}амин; [2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-6-ил]метанол;

3-(2-метансульфонилпиридин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин;

трет-бутиловый эфир (4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)карбаминовой кислоты;

(4-аминобензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

трет-бутиловый эфир (5-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}пентил)карбаминовой кислоты;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-ил]метанол;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-ил]метанол;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-морфолин-4-илэтил)амин;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-2-илэтил)амин;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-3-илэтил)амин;

[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-ил]метанол;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-4-илэтил)амин;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(3-морфолин-4-илпропил)амин;

[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

[3-(4-метилпiperидин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

[4-(2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-ил]пиридин-3-илметиламин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(R)-1-фенилэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(S)-1-фенилэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(1Н-тетразол-5-ил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2Н-пиразол-3-ил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-морфолин-4-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-2-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-3-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-4-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(3-морфолин-4-илпропил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(3-пиперидин-1-илпропил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(1,3,4]тиадиазол-2-иламин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

метиловый эфир 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиrimидин-7-иламин;

{7,7-диметил-8-[5-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)пентил]-2-оксо-4-трифторметил-7,8-дигидро-2Н-1-окса-8-азаантрацен-5-ил}метансульфоновая кислота;

2-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-9,9a-дигидро-3Н-ксантен-9-ил)-3,5,6-трифтор-4-[(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)метилсульфанил]бензойная кислота;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-пиперидин-1-илпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-пирролидин-1-илпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-[2-(1Н-тетразол-5-ил)пиrimидин-4-ил]imiдаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пиrimидин-4-илимидаzo[1,2-a]пиридин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пиrimидин-4-илимидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-иламин;

3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-7-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин;
 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-8-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин;
 3,3-диметил-N-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пи-
 римидин-7-ил]бутирамид;
 3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-6-карбонит-
 рил;
 3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин;
 3,6-дихлор-N-(4-4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино-
 бутил)-2-(2,4,5,7-тетрахлор-6-гидрокси-3-оксо-9,9а-дигидро-3Н-ксантен-9-ил)терефталамовая кислота;
 3-[2-(2-метилазиридин-1-ил)пиридин-4-ил]-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин;
 3-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)пиридин-4-ил]-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин;
 метиловый эфир 3-{[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-
 6-карбонил]амино}пропионовой кислоты;
 метиловый эфир 3-{[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-
 7-карбонил]амино}пропионовой кислоты;
 3-{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}фенол;
 4-(2-{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}этил)бензол-
 сульфонамид;
 4-(2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-иламин;
 4-[2-(6-хлорпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)-7-трифторметилимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-карбонитрил;
 амид 4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты;
 4-[6-бром-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[6-хлор-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[6-фтор-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[6-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)-8-(2-морфолин-4-илэтиламино)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]
 пиридин-2-ол;
 4-[6-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)-8-(2-пиридин-2-илэтиламино)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]
 пиридин-2-ол;
 4-[6-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)-8-(2-пиридин-3-илэтиламино)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]
 пиридин-2-ол;
 4-[6-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)-8-(2-пиридин-4-илэтиламино)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]
 пиридин-2-ол;
 4-[6-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)-8-морфолин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-
 ол;
 4-[6-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)-8-морфолин-4-илимидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-
 иламин;
 4-[6-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[7-аминометил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[7-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[8-бензилокси-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ол;
 4-[8-бензилокси-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ол;
 4-[8-метил-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламин;
 6-хлор-3-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин;
 (4-{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}бутил)амид 5-
 диметиламинонафталин-1-сульфоновой кислоты;
 6-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)-N-(4-{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-
 а]пиридин-3-ил]пиридин-2-иламино}бутил)изофтalamовая кислота;
 6-амино-9-[2-карбокси-5-(4-{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-
 иламино}бутилкарбамоил)фенил]ксантен-3-илиденаммоний;
 6-бром-2-(6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин;
 6-фтор-2-(6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин;
 7-амино-4-метил-3-[4-{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-
 иламино}бутилкарбамоил]метил]-2-оксо-2Н-хромен-6-сульфоновая кислота;
 циклобутил{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}амин;
 циклопентил{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}амин;
 циклопропил{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}амин;
 циклопропилметил{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}амин;
 диметил{4-[2-(6-метилпиримидин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиридин-2-ил}амин;

изопропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;
 метил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;
 N-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}этил)ацетамид;
 N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)ацетамид;
 N,N-диметил-N'-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}этан-1,2-диамин;
 N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамиц;
 N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]никотинамиц;
 N-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]пропионамиц;
 N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-6-карбонил]мектансульфонамиц;
 N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-карбонил]мектансульфонамиц;
 N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамид;
 N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамид;
 N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамиц;
 N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]ацетамид;
 N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]никотинамиц;
 N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамид;
 N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамид;
 N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамиц;
 N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]никотинамиц;
 N-[3-(2-метансульфонилпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]пропионамиц;
 N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиrimидин-7-ил]пропионамиц;
 N-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}ацетамид;
 N1-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}бутан-1,4-диамин;
 N1-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}пропан-1,3-диамин;
 N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)-(BODIPY FL)амид и
 N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)-(Texas Red-X)амид
 или их фармацевтически приемлемые соли или N-оксиды.
 28. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей
 (2-метоксиэтил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;
 трет-бутиловый эфир (3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}пропил)карбаминовой кислоты;
 (3-имидаzo-1-илпропил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;
 (4-аминобензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;
 трет-бутиловый эфир (5-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}пентил)карбаминовой кислоты;
 [3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-6-ил]метанол;
 [3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-7-ил]метанол;
 [3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-2-илэтил)амин;
 [3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

[3-(4-метилпиперидин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пи-
римидин-2-ил}амин;
 [3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пи-
римидин-2-ил}амин;
 {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-ил}-(2Н-пиразол-3-ил)амин;
 {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-ил}-(2-морфолин-4-
илэтил)амин;
 {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-ил}-(2-пиридин-2-илэтил)
амин;
 {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-ил}-(2-пиридин-3-илэтил)
амин;
 {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-ил}-(2-пиридин-4-илэтил)
амин;
 {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-ил}-(3-морфолин-4-илпро-
пил)амин;
 {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-ил}-(3-пиперидин-1-
илпропил)амин;
 {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-ил}-(1,3,4)тиадиазол-2-
иламин;
 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пирамидин-4-илимидазо[1,2-а]пирамидин-7-иламин;
 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил;
 (2-метоксиэтил)амид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-
6-карбоновой кислоты;
 амид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой
кислоты;
 циклопропиламида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
карбоновой кислоты;
 этиламида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
карбоновой кислоты;
 гидроксиамида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
карбоновой кислоты;
 метоксиамида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
карбоновой кислоты;
 (2-тиофен-2-илэтил)амида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-
а]пиридин-7-карбоновой кислоты;
 амид 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой
кислоты;
 циклопропиламида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-
карбоновой кислоты;
 этиламида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-
карбоновой кислоты;
 метоксиамида 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-
карбоновой кислоты;
 3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-иламин;
 3-(2-азетидин-1-илпиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин;
 3-[2-(2-метилазиридин-1-ил)пиримидин-4-ил]-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин;
 метиловый эфир 3-{[3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-
7-карбонил]амино}пропионовой кислоты;
 4-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-
иламино}этил)бензолсульфонамид;
 4-[2-(6-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] пирамидин-2-иламин;
 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламин;
 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-карбонитрил;
 4-[6-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламин;
 4-[6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламин;
 4-[6-фтор-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламин;
 4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламин;
 4-[7-аминометил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламин;
 4-[7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламин;
 4-[8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламин;
 6-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)-N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]
пиридин-3-ил]пирамидин-2-иламино}бутил)изофталамовая кислота;

7-амино-4-метил-3-[{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил]метил]-2-оксо-2Н-хромен-6-сульфоновая кислота; циклобутил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин; циклопентил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин; циклопропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин; циклопропилметил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин; диметил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин; изопропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин; метил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин; N-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}этил)ацетамид; N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридиil-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)ацетамид; N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамид; N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамид; N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамид; N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]ацетамид; N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]никотинамид; N-[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиrimидин-7-ил]пропионамид; N-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}ацетамид; N1-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}бутан-1,4-диамин; трет-бутиловый эфир {4-[4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)карбаминовой кислоты; [3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-морфолин-4-илэтил)амин; [3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-3-илэтил)амин; [3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-4-илэтил)амин; [3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(3-морфолин-4-илпропил)амин; [4-(2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-ил]пиридин-3-илметиламин; {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин; {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-((S)-1-фенилэтил)амин; {4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(1Н-тетразол-5-ил)амин; {7,7-диметил-8-[5-(4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил]пентил]-2-оксо-4-трифторметил-7,8-дигидро-2Н-1-окса-8-азаантрацен-5-ил}метансульфоновая кислоты; 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-морфолин-4-илпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин; 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-пиперидин-1-илпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин; 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-пирролидин-1-илпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин; 2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пиrimидин-4-илимидаzo[1,2-a]пиридин; 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-8-иламин; 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота; ([1,4]диоксан-2-илметил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты; ([1,4]диоксан-2-илметил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиrimидин-6-карбоновой кислоты; (2-диметиламиноэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты; (2-тиофен-2-илэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиriдин-6-карбоновой кислоты; метиловый эфир 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиriдин-6-карбоновой кислоты; ([1,4]диоксан-2-илметил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиriдин-7-карбоновой кислоты;

(2-диметиламиноэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

(2-гидроксиэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

(2-оксо-2-пиридин-3-илэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

(пиперидин-3-илметил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

3-(2-метилсульфанилпиридин-4-ил)-2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-a]пиридин;

3-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)пиrimидин-4-ил]-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин;

метиловый эфир 3-{[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбонил]амино}пропионовой кислоты;

4-(2-пиридин-2-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-иламин;

4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-7-трифторметилимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

амид 4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-карбоновой кислоты;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(2-морфолин-4-илэтиламино)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-8-морфолин-4-илимидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[8-бензилокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

4-[8-бензилокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ол;

(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)амид 5-диметиламинонафталин-1-сульфоновой кислоты;

6-амино-9-[2-карбокси-5-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)фенил]ксантен-3-илиденаммоний;

6-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин;

6-фтор-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метилсульфанилпиrimидин-4-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин;

N,N-диметил-N'-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}этан-1,2-диамин;

N1-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}пропан-1,3-диамин;

N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)-(BODIPY FL) амин;

N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)-(Texas Red-X) амин

или их фармацевтически приемлемые соли или их N-оксиды.

29. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

(2-метоксиэтил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

трет-бутиловый эфир (3-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}пропил)карбаминовой кислоты;

(3-имидаzoл-1-илпропил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

(4-аминобензил)-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

трет-бутиловый эфир (5-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}пентил)карбаминовой кислоты;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-6-ил]метанол;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-7-ил]метанол;

[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-8-ил]-(2-пиридин-2-илэтил)амин;

[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

[3-(4-метилпiperидин-1-ил)пропил]-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2Н-пиразол-3-ил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-морфолин-4-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-2-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-3-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-пиридин-4-илэтил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(3-морфолин-4-илпропил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}-(3-пиперидин-1-илпропил)амин;

{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}[1,3,4]тиадиазол-2-иламин;

2-(6-метилпиридин-2-ил)-3-пиrimидин-4-илимидазо[1,2-a]пиrimидин-7-иламин;

3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил;

(2-метоксиэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты;

амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты;

цикlopропиламид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты;

этиламид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты;

гидроксиамид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты;

метоксиамид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты;

(2-тиофен-2-илэтил)амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

амид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

цикlopропиламид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

этиламид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

метоксиамид 3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты;

3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-иламин;

3-(2-азетидин-1-илпиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин;

3-[2-(2-метилазиридин-1-ил)пиrimидин-4-ил]-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин;

метиловый эфир 3-{[3-(2-аминопиrimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-7-карбонил]амино}пропионовой кислоты;

4-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}этил)бензолсульфонамид;

4-[2-(6-хлорпиридин-2-ил)имидаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-карбонитрил;

4-[6-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[6-фтор-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[6-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[7-аминометил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[7-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

4-[8-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин;

6-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)-N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)изофталамовая кислота;

7-амино-4-метил-3-{(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутилкарбамоил)метил}-2-оксо-2Н-хроман-6-сульфоновая кислота;

цикlobутил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

цикlopентил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

цикlopропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламин};

цикlopропилметил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

диметил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

изопропил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

метил{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}амин;

N-(2-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}этил)ацетамид;

N-(4-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)imiдаzo[1,2-a]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-иламино}бутил)ацетамид;

N-[3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-2-(3-метоксифенил)ацетамиd;

N-[3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-3,3-диметилбутирамид;

N-[3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин-7-ил]-3-пиридин-3-илпропионамиd;

N-[3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин-7-ил]ацетамиd;

N-[3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин-7-ил]никотинамиd;

N-[3-(2-аминопirimидин-4-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин-7-ил]пропионамиd;

N-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}ацетамиd;

N-{4-[2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиrimидин-2-ил}бутан-1,4-диамин или их фармацевтически приемлемые соли или N-оксиды.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по п.27 и фармацевтически приемлемый носитель.

32. Способ ингибирования сигнального пути TGF β у субъекта, который включает введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1.

33. Способ ингибирования сигнального пути TGF β у субъекта, который включает введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.27.

34. Способ ингибирования рецептора TGF β типа I в клетке, который включает контактирование указанной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по п.1.

35. Способ ингибирования рецептора TGF β типа I в клетке, который включает контактирование указанной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по п.27.

36. Способ уменьшения накопления избытка внеклеточного матрикса, индуцируемого TGF β , у субъекта, который включает введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1.

37. Способ уменьшения накопления избытка внеклеточного матрикса, индуцируемого TGF β , у субъекта, который включает введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.27.

38. Способ лечения или профилактики фиброзных состояний у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1.

39. Способ лечения или профилактики фиброзных состояний у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.27.

40. Способ по пп.38 или 39, где фиброзное состояние выбирают из склеродермы, волчаночного нефрита, заболевания соединительных тканей, заживления ран, рубцов после хирургических операций, поражений спинного мозга, поражений ЦНС, острых поражений легких, идиопатического фиброза легких, хронических обструктивных заболеваний легких, респираторного дистресс-синдрома у взрослых, острого поражения легких, поражения легких, вызванного лекарствами, гломерулонефрита, диабетической нефропатии, нефропатии, вызванной гипертонией, фиброза печени или желчного пузыря, почечного фиброза, цирроза печени, первичного цирроза желчного пузыря, болезни ожирения печени, первичного склерозирующего холангита, рестеноза, фиброза сердца, образования бельма, фиброзклероза, фиброзных раковых заболеваний, фиброидов, фибромы, фибroadеном, фибросарком, транспланатной артериопатии, фиброза, вызванного облучением при лечении, фиброза, вызванного химиотерапией и келoidов.

41. Способ ингибирования метастазов опухолевых клеток у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п.1.

42. Способ ингибирования метастазов опухолевых клеток у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.27.

43. Способ лечения заболеваний или нарушений, опосредованных сверхэкспрессией TGF β , включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1.

44. Способ лечения заболеваний или нарушений, опосредованных сверхэкспрессией TGF β , включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.27.

45. Способ по пп.43 или 44, где указанные заболевания или нарушения выбирают из группы, состоящей из демиелинизации нейронов при рассеянном склерозе, болезни Алцгеймера, церебральной ангиопатии, плоскоклеточной карциномы, множественной миеломы, меланомы, глиомы, глиобластомы, лейкемии и карциномы легких, молочной железы, яичников, шейки матки, печени, желчных путей, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, простаты и головы и шеи.

