



(19) **UA** (11) **80 296** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200503149, 05.09.2003

(24) Дата начала действия патента: 10.09.2007

(30) Приоритет: 06.09.2002 US 60/408,812

(46) Дата публикации: 10.09.2007C07D 471/04
20060101AFI20070115BMUA C07D
487/04 20060101ALI20070115BMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US03/27721, 20030905

(72) Изобретатель:

Ли Вен-Чернг, US,
Картер Мэре Бет, US,
Суй Лихун, US,
Чуацуй Клаудио, US,
Сингх Джусвиндер, US,
Бориак-Сйодин Паула, US,
Чои Майкл Дж., US

(73) Патентовладелец:

БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ИНК., US

(54) ИМИДАЗОЛОПИРИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Соединения формулы I имеют неожиданно высокую афинность по отношению к Alk 5 и/или Alk 4, и их можно использовать для профилактики и/или лечения многих заболеваний, включая фиброзные заболевания. В одном из вариантов отличительным признаком изобретения является соединение формулы I.

Официальный бюлетьень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 14, 10.09.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 296** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200503149, 05.09.2003

(24) Effective date for property rights: 10.09.2007

(30) Priority: 06.09.2002 US 60/408,812

(46) Publication date: 10.09.2007 C07D 471/04
20060101AFI20070115BMUA C07D
487/04 20060101ALI20070115BMUA

(86) PCT application:
PCT/US03/27721, 20030905

(72) Inventor:

Lee Wen-Cherng, US,
Carter Mary Beth, US,
Sun Lihong, US,
Chuaqui Claudio, US,
Singh Juswinder, US,
Boriack-Sjodin Paula, US,
Choi Michael J., US

(73) Proprietor:

BIOGEN IDEC MA INC., US

(54) **IMIDAZOLOPYRIDINES AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME**

(57) Abstract:

Compounds of formula I possess unexpectedly high affinity for Alk 5 and/or Alk 4, and can be useful as antagonists thereof for preventing and/or treating numerous diseases, including fibrotic disorders. In one embodiment, the invention features a compound of formula I.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 14, 10.09.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 296** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200503149, 05.09.2003

(24) Дата набуття чинності: 10.09.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 06.09.2002 US 60/408,812

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 10.09.2007C07D 471/04
20060101AII20070115BMUA C07D
487/04 20060101AII20070115BMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US03/27721, 20030905

(72) Винахідник(и):

Лі Вен-Чернг, US,
Картер Мері Бет, US,
Сунь Ліхун, US,
Чуацью Клаудіо, US,
Сінгх Джусвіндер, US,
Боріак-Сйодін Паула, US,
Чої Майкл Дж., US

(73) Власник(и):

БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ІНК., US

(54) ІМІДАЗОЛОПІРИДИНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

Сполуки формули I мають несподівано високу
афінність стосовно Alk 5 і/або Alk 4, і їх можна
використовувати для профілактики і/або лікування

багатьох захворювань, включаючи фіброзні
захворювання. В одному з варіантів відмінною
ознакою винаходу є сполука формули I.

Опис винаходу

5 TGFP (трансформуючий фактор росту β) є членом великого сімейства димерних поліпептидних факторів
росту, які включають активіни, інгібіни, кісткові морфогенетичні білки (BMP), фактори росту і диференціації
(GDF) та інгібуючу речовину мулеріану (mullerian) (MIS). TGF β існує у трьох ізоформах (TGF β 1, TGF β 2 і TGF β 3)
і присутній у більшості клітин, поряд зі своїми рецепторами. Кожна ізоформа експресується як
тканиноспецифічним, так і регульованим у процесі розвитку чином. Кожна TGF β ізоформа синтезується як
10 білок-попередник, який розщеплюється внутрішньоклітинно на С-кінцеву ділянку (латентно-асоційований білок
(LAP)) і N-кінцеву ділянку, відому як зрілий або активний TGF β . LAP звичайно не ковалентно асоційований зі
зрілим TGF β , раніше ніж він секретується з клітини. Комплекс LAP-TGF β не здатний зв'язуватися з TGF β
рецепторами і не є біологічно активним. TGF β звичайно вивільняється (і активується) з комплексу за рахунок
різних механізмів, включаючи взаємодію з тромбоспондином-1 або плазміном.

15 Після активації TGF β зв'язується з високою афінністю з рецептором типу II (TGF β RII), конститутивно
активною серин/треонінкіназою. Зв'язаний з лігандом рецептор типу II фосфорилує рецептор TGF β типу I (Alk
5) у збагачений гліцин/серином домен, що дозволяє рецептору типу I залучати і фосфорилувати далі сигнальні
молекули, Smad2 або Smad3. [Див., наприклад, Huse, M. et al., Mol. Cell. 8: 671-682 (2001)]. Фосфорильовані
Smad2 або Smad3 можуть потім утворювати комплекс зі Smad4, і цей гетеро-Smad комплекс цілком
20 переміщується в ядра і регулює транскрипцію різних TGF β -швидкореагуючих генів. [Див., наприклад, Massague,
J. Ann. Rev. Biochem. Med. 67: 773 (1998)].

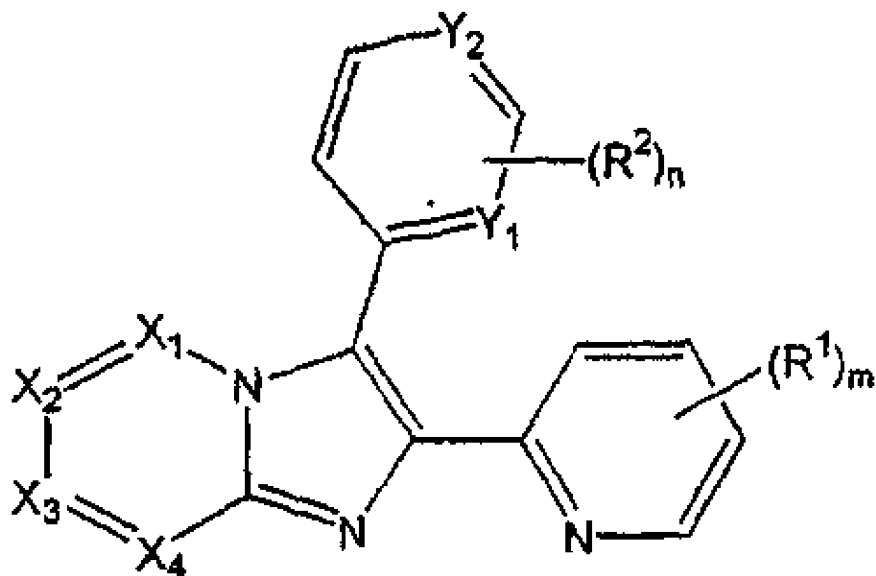
Активіни також є членами надсімейства TGF β , які відрізняються від TGF β тим, що вони є гомо- або
гетеродимерами активіну β а або β в. Активіни подають сигнали таким же чином, як і TGF β , тобто шляхом
зв'язування з конститутивним серин-треонін рецептором кінази, рецептором активіну типу II (ActRIIB), і
25 активування серин-треонінового рецептора типу I, Alk 4, щоб фосфорилувати Smad2 або Smad3. Подальше
утворення гетеро-Smad комплексу зі Smad4 також приводить до регулювання генної транскрипції, що індукується
активіном.

Дійсно, TGF β і споріднені фактори, такі як активін, регулюють велику сукупність клітинних процесів,
наприклад, зупинку клітинного циклу в епітеліальних і гематопоетичних клітинах, контролюють мезенхімну
30 клітинну проліферацію і диференціацію, збільшення чисельності запальних клітин, імуносупресію, загоєння ран і
продукування позаклітинного матриксу. [Див., наприклад, 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); і Alexandrow, M.G., Moses, H.L. Cancer
Res. 55: 1452-1457 (1995)]. Гіперактивність сигнального шляху TGF β лежить в основі багатьох порушень в
35 організмі людини (наприклад, надмірне відкладання позаклітинного матриксу, ненормально високі рівні
запальних реакцій, фіброзні порушення і прогресуючі ракові захворювання). Аналогічно, подача сигналів
активіном і надекспресія активіну пов'язані з патологічними порушеннями, які включають надмірне накопичення
позаклітинного матриксу і фібрози [Див., наприклад, 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.
40 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)] і запальні реакції [Див., наприклад, Rosendahl, A. et al., Am. J. Respir.
Cell. Mol. Biol. 25: 60-68 (2001)]. Дослідження показали, що TGF β і активін можуть діяти синергічно для
індукування позаклітинного матриксу [Див., наприклад, Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558,
45 (1998)]. Тому бажано створити модулятори (наприклад, антагоністи) для компонентів сигнального шляху
сімейства TGF β для профілактики/лікування порушень, пов'язаних з порушеннями цього сигнального шляху.

Сполуки формули (I) несподівано виявилися ефективними антагоністами рецепторів сімейства TGF β типу
I, Alk 5 і/або Alk 4. Тому сполуки формули (I) можна використовувати для профілактики і/або лікування
50 захворювань, таких як фіброз (наприклад, нирковий фіброз, фіброз легень і фіброз печінки), прогресуючих
ракових захворювань або інших захворювань, для яких бажане зниження сигнальної активності сімейства TGF β .

В одному з аспектів даний винахід являє собою сполуку формули I:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



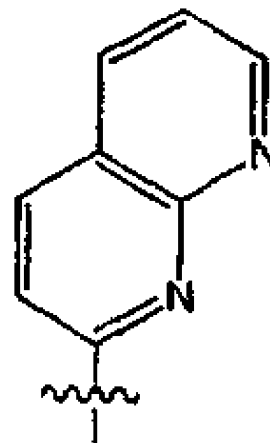
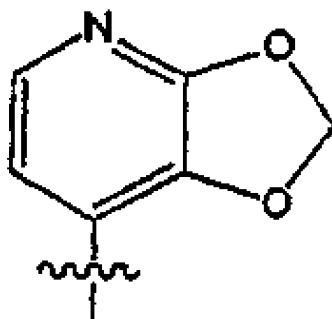
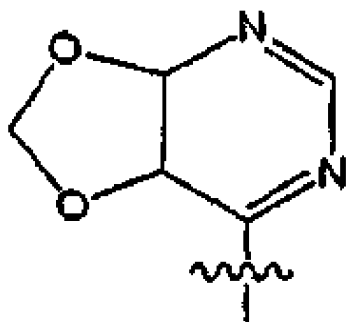
(I)

Кожний з X_1, X_2, X_3 і X_4 незалежно являє собою CR^X або N; за умови, що тільки два з X_1, X_2, X_3 і X_4 можуть являти собою N одночасно. Кожний з Y_1 і Y_2 незалежно являє собою CR^Y або N; за умови, що, щонайменше, один з Y_1 і Y_2 повинен являти собою N. Кожний R^1 незалежно являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ацил, галоген, гідрокси, аміно, нітро, ціано, гуанідине, амідино, карбокси, сульфо, меркапто, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, сечовину, тіосечовину, сульфамойл, сульфамід, карбамоїл, циклоалкіл, циклоалкілокси, циклоалкілсульфаніл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілокси, гетероциклоалкілсульфаніл, арил, арилокси, арилсульфаніл, ароїл, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилсульфаніл або гетероароїл. Кожний з R^2 незалежно являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, ацил, галоген, гідрокси, $-NH_2$, $-NH$ (алкіл), $-N$ (алкіл) $_2$, $-NH$ (циклоалкіл), $-N$ (алкіл)(циклоалкіл), $-NH$ (гетероциклоалкіл), $-NH$ (гетероарил), $-NH$ -алкілгетероциклоалкіл, $-NH$ -алкілгетероарил, $-NH$ (аралкіл), циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, аралкіл, ароїл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероароїл, нітро, ціано, гуанідино, амідино, карбокси, сульфо, меркапто, алкокси, циклоалкілокси, (циклоалкіл)алкокси, арилокси, арилалкокси, гетероциклоалкілокси, (гетероциклоалкіл)алкокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкілсульфаніл, циклоалкілсульфаніл, (циклоалкіл)алкілсульфаніл, арилсульфаніл, аралкілсульфаніл, гетероциклоалкілсульфаніл, (гетероциклоалкіл)алкілсульфаніл, гетероарилсульфаніл, гетероарилалкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, амінокарбоніл, аміносурфоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкіл)алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, алкоксикарбоніламіноалкіламіно, (гетероарил)арилкарбоніламіноалкіламіно, гетероаралкілкарбоніламіноалкіламіно, (гетероарил)арилсульфоніламіноалкілкарбоніламіноалкіламіно, арилсульфоніламіноалкіламіно, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, сечовину, тіосечовину, сульфамойл, або сульфамід карбамоїл, m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; за умови, що якщо $m \geq 2$, дві сусідні R^1 групи можуть об'єднатися з утворенням 4-8-членного необов'язково заміщеного циклічного фрагмента, n дорівнює 0, 1, 2 або 3; за умови, що якщо $n \geq 2$, дві сусідні R групи можуть об'єднатися з утворенням 4-8-членного необов'язково заміщеного циклічного фрагмента. Кожний з R^X і R^Y незалежно являє собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ацил, галоген, гідрокси, аміно, нітро, ціано, гуанідино, амідино, карбокси, сульфо, меркапто, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, циклоалкілкарбоніл, (циклоалкіл)алкілкарбоніл, ароїл, аралкілкарбоніл, гетероциклоалкілкарбоніл, (гетероциклоалкіл)ацил, гетероароїл, (гетероарил)ацил, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, (аміно)амінокарбоніл, алкілсульфоніламінокарбоніл, алкілсульфоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, циклоалкілсульфоніламіно, (циклоалкіл)алкілкарбоніламіно, (циклоалкіл)алкілсульфоніламіно, арилкарбоніламіно, арилсульфоніламіно, аралкілкарбоніламіно, аралкілсульфоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкіл)сульфоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілсульфоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероарилсульфоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, гетероаралкілсульфоніламіно, (гетероарил)арилкарбоніламіноалкіламіно, гетероаралкілкарбоніламіноалкіламіно, (гетероарил)арилсульфоніламіноалкілкарбоніламіноалкіламіно, арилсульфоніламіноалкіламіно, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, сечовину, тіосечовину, сульфамойл, сульфамід, карбамоїл, циклоалкіл, циклоалкілокси, циклоалкілсульфаніл, (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкіл)алкокси, (циклоалкіл)алкілсульфаніл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілокси, гетероциклоалкілсульфаніл, (гетероциклоалкіл)алкіл, (гетероциклоалкіл)алкокси, (гетероциклоалкіл)алкілсульфаніл, арил, арилокси, арилсульфаніл, аралкіл, аралкілокси, аралкілсульфаніл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилсульфаніл, гетероаралкіл, (гетероарил)алкокси або (гетероарил)алкілсульфаніл.

Як було зазначено вище, якщо $m \geq 2$, дві сусідні R^1 групи можуть об'єднуватися з утворенням 4-8-членного необов'язково заміщеного циклічного фрагмента. Тобто, 2-піридилъне кільце може конденсуватися з 4-8-членим

циклічним фрагментом з утворенням такого фрагмента, як 7Н-[1]піридиніл, 6,7-дигідро-5Н-[1]піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 5,7-дигідрофуор[3,4-*b*]піридиніл або 3,4-дигідро-1Н-тіопірано[4,3-*c*]піридиніл. Конденсований кільцевий фрагмент може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл і галогеноалкіл, такий як трифторметил; див. визначення "алкіл" нижче), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, алкокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероарилалкокси, ароїл, гетероароїл, аміно, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, циклоалкілалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

Аналогічно, якщо $n \geq 2$, дві сусідні R^2 групи можуть об'єднуватися з утворенням 4-8-членного необов'язково заміщеного циклічного фрагмента, тим самим, утворюючи кільце, конденсоване з піридинільною або піримідинільною групою. Деякі приклади таких фрагментів представлені нижче:



4-8-членний циклічний фрагмент, утворений двома сусідніми R^2 групами, може бути необов'язково заміщений замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл і галогеноалкіл, такий як трифторметил; див., визначення терміна "алкіл" нижче), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, алкокси, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероарилалкокси, ароїл, гетероароїл, аміно, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, циклоалкілалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

В одному з варіантів, кожний з X_1 , X_2 і X_3 являє собою CR^X . В одному з варіантів, кожний з X_2 , X_3 і X_4 незалежно являє собою -CH-, -C(CH₃)-, -C(OH)-, -C(NH₂)-, -C(CO-NH₂)-, -C(CO-NHONH-), -C(NH(незаміщений алкіл))-, -C(NH(арил))-, -C(NH(аралкіл))-, -C(NH(гетероарил))-, -C(NH(гетероарилалкіл))-, -C(NH-CO-(незаміщений алкіл))-, -C(NH-CO-(арил))-, -C(NH-CO-(гетероарил))-, -C(NH-CO-(аралкіл))-, -C(NH-CO-(гетероарилалкіл))-, -C(NH-SO₂-(незаміщений алкіл))-, -C(NH-SO₂-(арил))-, -C(NH-SO₂-(гетероарил))-, -C(NH-SO₂-(аралкіл))-, -C(NH-SO₂-(гетероарилалкіл))-, -C(NH-SO₂-NH(незаміщений алкіл))-, -C(NH-SO₂-NH(арил))-, -C(NH-SO₂-NH(гетероарил))-, -C(NH-SO₂-NH(аралкіл))-, -C(NH-SO₂-NH(гетероарилалкіл))-, -C(гідроксіалкіл)- або -C(карбокси)-, і X являє собою -CH-.

В одному з варіантів, кожний з X_1 і X_2 являє собою -CH-; X_4 являє собою N; і X_3 являє собою -C(NH₂)-, -C(NH(незаміщений алкіл))-, -C(NH(арил))-, -C(NH(аралкіл))-, -C(NH(гетероарил))-, -C(NH(гетероарилалкіл))-, -C(NH-CO-(незаміщений алкіл))-, -C(NH-CO-(арил))-, -C(NH-CO-(гетероарил))-, -C(NH-CO-(аралкіл))-, -C(NH-CO-(гетероарилалкіл))-, -C(NH-SO₂-(незаміщений алкіл))-, -C(NH-SO₂-(арил))-, -C(NH-SO₂-(гетероарил))-, -C(NH-SO₂-(аралкіл))-, -C(NH-SO₂-(гетероарилалкіл))-, -C(NH-SO₂-NH(незаміщений алкіл))-, -C(NH-SO₂-NH(арил))-, -C(NH-SO₂-NH(гетероарил))-, -C(NH-SO₂-NH(аралкіл))- або -C(NH-SO₂-NH(гетероарилалкіл))-.

В одному з варіантів обидва Y_1 і Y_2 являють собою N.

В одному з варіантів, m дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, $m=1$). В одному з варіантів, R^1 заміщений у 5-положенні або 6-положенні (тобто R^1 може бути монозаміщений у будь-якому з 5-положення або 6-положення, або R^1 може бути дизаміщений в обох 5- і 6-положеннях). В одному з варіантів, R^1 являє собою C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтіо, галоген, аміно, амінокарбоніл або алкоксикарбоніл.

В одному з варіантів, n дорівнює 1 або 2 (наприклад, $n=1$).

В одному з варіантів, кожний R^1 незалежно являє собою незаміщений алкіл (наприклад, 6-метил, 6-етил, 6-н-пропіл, або 6-ізопропіл), гідроксіалкіл, галогеноалкіл (наприклад, 6-трифторметил), аміноалкіл, арилоксіалкіл, гетероаралкілоксіалкіл, незаміщений алкеніл (наприклад, 6-вініл), алкокси, ацил, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, гуанідино, амідино, аміно (наприклад, -NH₂, моноалкіламіно, діалкіламіно, моногетероциклоалкіламіно, моногетероариламіно, моно(гетероцикліалкіл)аміно, моно(аралкіл)аміно або моно(гетероаралкіл)аміно), карбокси, меркапто, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, амінокарбоніл

(наприклад, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{алкіл})$ або $-\text{CO-N}(\text{алкіл})_2$), алкілкарбоніламіно (наприклад, $-\text{NH-CO-алкіл}$ або $-\text{N}(\text{алкіл})-\text{CO-алкіл}$), алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, алкілсульфоніл, сульфамойл (наприклад, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{алкіл})$ або $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{алкіл})_2$), циклоалкіл (наприклад, 6-циклопропіл), гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, гетероарил або гетероаралкіл.

В одному з варіантів, кожний R^2 незалежно являє собою незаміщений алкіл, гідроксіалкіл, галогеноалкіл, аміноалкіл (наприклад, амінометил), арилоксіалкіл, гетероаралкілоксіалкіл, алкокси, ацил, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, гуанідино, амідино, $-\text{NH}_2$, моноалкіламіно, діалкіламіно, моноциклоалкіламіно, моногетероциклоалкіламіно (наприклад, $-\text{NH-піперидиніл}$ або $-\text{NH-морфоліно}$), моногетероариламіно (наприклад, $-\text{NH-тетразоліл}$, $-\text{NH-піразоліл}$ або $-\text{NH-імідазоліл}$), моно((гетероциклоалкіл)алкіл)аміно (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-піперидиніл}$ або $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-морфоліно}$), моно(гетероаралкіл)аміно (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-тетразоліл}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-піразоліл}$ або $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-імідазоліл}$), $-\text{N}(\text{алкіл})(\text{циклоалкіл})$, меркапто, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{алкіл})$, $-\text{CO-N}(\text{алкіл})_2$, $-\text{NH-CO-алкіл}$, $-\text{N}(\text{алкіл})-\text{CO-алкіл}$, $-\text{CO}_2\text{алкіл}$, $-\text{O-CO-алкіл}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{алкіл})_2$, $-\text{NH-SO}_2\text{-алкіл}$, $-\text{N}(\text{алкіл})-\text{SO}_2\text{-алкіл}$, $-\text{NH-CO-NH}(\text{алкіл})$, $-\text{N}(\text{алкіл})-\text{CO-NH}(\text{алкіл})$, $-\text{NH-SO}_2-\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{N}(\text{алкіл})-\text{SO}_2-\text{NH}(\text{алкіл})$, гетероциклоалкіл або гетероарил (наприклад, імідазоліл, піразоліл, тетразоліл або піридил). Наприклад, R^2 заміщений у 3-положенні і являє собою гуанідино, амідино, $-\text{NH}_2$, моноалкіламіно, діалкіламіно, моноциклоалкіламіно, моногетероциклоалкіламіно, моногетероариламіно, моно((гетероциклоалкіл)алкіл)аміно, моно(гетероаралкіл)аміно, $-\text{NH-CO-NH}(\text{алкіл})$, $-\text{N}(\text{алкіл})-\text{CO-NH}(\text{алкіл})$, $-\text{NH-SO}_2-\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{N}(\text{алкіл})-\text{SO}_2-\text{NH}(\text{алкіл})$, гетероциклоалкіл або гетероарил.

В одному з варіантів, кожний R^X незалежно являє собою водень, незаміщений алкіл, гідроксіалкіл (наприклад, гідроксі- C_{1-4} алкіл, такий як гідроксіетил), галогеноалкіл (наприклад, трифторметил), аміноалкіл, арилоксіалкіл, гетероаралкілоксіалкіл, алкокси (наприклад, C_{1-4} алкокси, такий як метокси або C_{1-4} галогеналкокси, такий як $-\text{OCF}_3$), галоген (наприклад, хлор або бром), гідрокси, карбокси, ціано, гуанідино, амідино, аміно (наприклад, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{N}(\text{алкіл})_2$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкіл})$, $-\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкілалкіл})$, $-\text{NH}(\text{аралкіл})$ або $-\text{NH}(\text{гетероаралкіл})$), карбокси, (гетероарил)ацил, амінокарбоніл (наприклад, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-COOH}$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-OH}$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-гетероарил}$ (наприклад, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-тетразоліл}$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-піразоліл}$ або $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-імідазоліл}$), $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-гетероциклоалкіл}$ (наприклад, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-піперидиніл}$ або $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-морфоліно}$) або $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-арил}$ (наприклад, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-феніл})$, гетероарилкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкокси, (гетероарил)алкокси, (гетероарил)алкілсульфаніл, гетероциклоалкіл (наприклад, морфоліно, піразиніл або піперидиніл), (гетероциклоалкіл)алкіл (наприклад, морфоліно- C_{1-4} алкіл, піразиніл- C_{1-4} алкіл або піперидиніл- C_{1-4} алкіл), гетероарил(наприклад, імідазоліл, піразоліл, тетразоліл або піридил) або гетероаралкіл (наприклад, імідазоліл- C_{1-4} алкіл, піразоліл- C_{1-4} алкіл, тетразоліл- C_{1-4} алкіл або піридил- C_{1-4} алкіл). Деякими прикладами групи $-\text{NH}(\text{алкіл})$ служать $-\text{NH}(\text{галогеноалкіл})$ (наприклад, $-\text{NHCF}_3$), $-\text{NH}(\text{карбоксіалкіл})$ (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOH}$) і $-\text{NH}(\text{гідроксіалкіл})$ (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$). Деякими прикладами групи $-\text{NH}(\text{гетероарил})$ служать $-\text{NH}(\text{тетразоліл})$, $-\text{NH}(\text{піразоліл})$ і $-\text{NH}(\text{імідазоліл})$. Деякими прикладами групи $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкілалкіл})$ служать $\text{NH}(\text{піперазинілалкіл})$ (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-піперазин}$) і $-\text{NH}(\text{морфоліноалкіл})$ (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-морфолін}$). Деякими прикладами групи $\text{NH}(\text{гетероаралкіл})$ служать $-\text{NH}(\text{тетразолілалкіл})$ (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-тетразол}$, $-\text{NH}(\text{піразолілалкіл})$ (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-піразол}$) і $-\text{NH}(\text{імідазолілалкіл})$ (наприклад, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-імідазол}$).

В одному з варіантів, R^Y являє собою водень, незаміщений алкіл, гідроксіалкіл, галогеноалкіл (наприклад, трифторметил), аміноалкіл, арилоксіалкіл, гетероаралкілоксіалкіл, алкокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, гуанідино, амідино, аміно (наприклад, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{NH}(\text{алкіл})_2$, $-\text{NH}(\text{циклоалкіл})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкіл})$, $-\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкілалкіл})$, $-\text{NH}(\text{аралкіл})$ або $-\text{NH}(\text{гетероаралкіл})$), карбокси, (гетероарил)ацил, амінокарбоніл, гетероарилкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкокси, (гетероарил)алкокси, (гетероарил)алкілсульфаніл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, гетероарил або гетероаралкіл.

В одному з варіантів, X_1 являє собою N. Наприклад, X_1 являє собою N і кожний з X_2 , X_3 і X_4 незалежно являє собою CR^X .

В одному з варіантів, X_2 являє собою N. Наприклад, X_2 являє собою N і кожний з X_1 , X_3 і X_4 незалежно являє собою CR^X .

В одному з варіантів, X_3 являє собою N. Наприклад, X_3 являє собою N і кожний з X_1 , X_2 і X_4 незалежно являє собою CR^X .

В одному з варіантів, X_4 являє собою N. Наприклад, X_4 являє собою N і кожний з X_1 , X_2 і X_3 незалежно являє собою CR^X .

Деякими прикладами сполук формули (I) є:

(2-метоксіетил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

трет-бутиловий ефір

(3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пропіл)карбамінової кислоти;

(3-імідазол-1-ілпропіл)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

(4-метоксibenзил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол;

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;

трет-бутиловий ефір

- (4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-2-іламіно}бутилкарбаминової кислоти;
(4-амінобензил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
трет-бутиловий ефір
- 5 (5-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пентилкарбаминової кислоти;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]метанол;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-морфолін-4-ілетил)
)амін;
- 10 [3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-2-ілетил)амін;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-3-ілетил)амін;
[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а] піридин-6-іл] метанол;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-4-ілетил)амін;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(3-морфолін-4-ілпроп
15 іл)амін;
- [3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
[3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл]-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
[4-(2-піридин-2-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл]піридин-3-ілметиламін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-((R)-1-фенілетил)амін;
20 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-((S)-1-фенілетил)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(1H-тетразол-5-іл)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2H-піразол-3-іл)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-морфолін-4-ілетил)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-2-ілетил)амін;
25 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-3-ілетил)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-4-ілетил)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(3-морфолін-4-ілпропіл)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(3-піперидин-1-ілпропіл)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-[1,3,4]тіадіазол-2-іламіні;
30 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
метиловий ефір
- 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
етиловий ефір
- 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
35 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіні;
{7,7-диметил-8-[5-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарбам
оїл)пентил]-2-оксо-4-трифторметил-7,8-дигідро-2Н-1-окса-8-азаантрацен-5-іл]}метансульфонова кислота;
2-(2,7-дифтор-6-гідрокси-3-оксо-9,9а-дигідро-3Н-ксантен-9-іл)-3,5,6-трифтор-4-{[4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-
іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарбамоїл)}метилсульфаніл бензойна кислота;
40 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а] піридин;
2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-піперидин-1-ілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-піролідин-1-ілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а] піридин;
2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-[2-(1H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іл]імідазо[1,2-а]піридин;
2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піримідин-4-ілімідазо[1,2-а]піридин;
45 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піримідин-4-ілімідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіні;
3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іламіні;
3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонова кислота;
([1,4]діоксан-2-ілметил)амід
- 50 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
([1,4]діоксан-2-ілметил)амід
- 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
(2-диметиламіноетил)амід
- 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
55 (2-метоксіетил)амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової
кислоти;
(2-тіофен-2-ілетил)амід
- 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]амід
- 60 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
циклопропіламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
етиламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
гідроксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
65 метоксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
метиловий ефір 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;

U A 8 0 2 9 6 C 2

4-[8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
6-хлор-3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутил)амід
5 5-диметиламінонафталін-1-сульфонової кислоти;
6-(2,7-дифтор-6-гідроксі-3-оксо-3Н-ксантен-9-іл)-N-(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутил)ізофталамова кислота;
6-аміно-9-[2-карбокси-5-(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутил карбамоїл)феніл]ксантен-3-іліденамоній;
10 6-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
7-аміно-4-метил-3-[(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутилкарба моїл)метил]-2-оксо-2Н-хромен-6-сульфонева кислота;
циклобутил[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
15 циклопентил[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
циклопротил[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
циклопропілметил[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
диметил[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
ізопропіл[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
20 метил[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
N-(2-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл аміно]етил)ацетамід;
N-(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутил)ацетамід;
N,N-диметил-N'-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]етан-1,2-діамін;
N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілп ропіонамід;

25 N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамід;
N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід;
N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоніл]метансульфонамід;
M-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоніл]метансульфонамід;
30 N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксифеніл)ацетамід;
N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід;
N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]ацетамід;
N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамід;
35 N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксифен іл)ацетамід;
N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбути рамід;
N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілп ропіонамід;

40 N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамід;
N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід;
N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід;
N-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]ацетамід;
45 N1-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]бутан-1,4-діамін;
N1-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]пропан-1,3-діамін;
N-(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутил)-(BODIPY FL)амід і
N-(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутил)-(TexasRed-X)амід.

50 N-оксидні похідні або фармацевтично прийнятні солі кожної зі сполук формули (I) також включені в об'єм даного винаходу. Наприклад, атом азоту кільця центрального імідазольного кільця або азотвмісного гетероциклічного замісника може утворювати оксид у присутності придатного агента, що окиснює, такого як м-хлорпербензойна кислота або H_2O_2 .

55 Сполука формули (I), яка є кислотою за своєю природою (наприклад така, що містить карбоксильну або фенольну гідроксильну групу), може утворювати фармацевтично прийнятну сіль, таку як сіль натрію, калію, кальцію або золота. В об'єм даного винаходу включені також солі, утворені з фармацевтично прийнятними амінами, такими як аміак, алкіламіни, гідроксіалкіламіни і N-метилглюкамін. Сполуку формули (I) можна обробити кислотою, одержуючи солі приєднання. Приклади таких кислот включають хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, фосфорну кислоту, п-бромфенілсульфонову кислоту, карбонову кислоту, бурштинову кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, щавлеву кислоту, малонову кислоту, саліцилову кислоту, яблучну кислоту, фумарову кислоту, аскорбінову кислоту, малеїнову кислоту, оцтову кислоту та інші мінеральні і органічні кислоти, добре відомі фахівцям у даній галузі. Солі приєднання кислот можна одержати, обробляючи сполуки формули (I) у формі вільних основ достатньою кількістю кислоти (наприклад, хлористоводневої кислоти) до одержання солей приєднання кислот (наприклад, гідрохлоридної солі). Сіль приєднання кислоти можна знову перетворити в її вільну форму, обробляючи сіль відповідним чином розведеним водним лужним розчином (наприклад, гідроксидом натрію, бікарбонатом натрію, карбонатом калію або аміаком). Сполуки формули (I) можуть бути

також, наприклад, у формі ахіральних сполук, рацемічних сумішей, оптично активних сполук, чистих діастереоізомерів або суміші діастереоізомерів.

Сполуки формули (I) демонструють несподівано високу афінність до рецепторів TGF β сімейства типу I, Alk 5 i/або Alk 4, наприклад, з величиною IK_{50} меншою, ніж 10мкМ в умовах, розкритих у прикладах 7 і 8, нижче. Деякі сполуки формули (I) демонструють величину IK_{50} меншу, ніж 0,1мкМ.

Сполуки формули (I) можна також модифікувати, додаючи відповідні функціональні групи для посилення селективних біологічних характеристик. Деякі модифікації відомі у даній галузі, і включають такі, які підвищують біологічне проникнення у розглянуту біологічну систему (наприклад, кров, лімфатичну систему, центральну нервову систему), підвищують доступність при пероральному введенні, підвищують розчинність, щоб забезпечити можливість введення шляхом ін'єкцій, змінюють метаболізм i/або змінюють швидкість виведення. Приклади таких модифікацій включають, але ними не обмежуються, етерифікацію поліетиленгліколями, одержання похідних, використовуючи як замісники піволати або жирні кислоти, перетворення у карбамати, гідроксилування ароматичних кілець і заміщення гетероатомами в ароматичних кільцях.

Даний винахід характеризується також фармацевтичною композицією, що містить сполуку формули (I) (або комбінацію двох або більше сполук формули (I)) і фармацевтично прийнятний носій. В об'єм даного винаходу включені також лікарські композиції, що включають будь-які зі сполук формули (I), окремо або у комбінації, разом з придатним ексципієнтом.

Даний винахід характеризується також способом інгібування рецепторів сімейства TGF β типу I, Alk 5 i/або Alk 4 (наприклад, з величиною IK_{50} меншою, ніж 10пМ; переважно, меншою, ніж 1мкМ; більш переважно, меншою, ніж 0,1мкМ) у клітині, що включає стадію контактування клітини з ефективною кількістю однієї або більше зі сполук формули (I). В об'єм даного винаходу включений також спосіб інгібування сигнального шляху TGF β i/або активіну у клітині або в організмі суб'єкта (наприклад, ссавця, такого як людина), що включає стадію контактування клітини з ефективною кількістю однієї або більше зі сполук формули (I), або стадію введення суб'єкту ефективної кількості однієї або більше зі сполук формули (I).

В об'єм даного винаходу входить також спосіб лікування суб'єкта або профілактики суб'єкта, у якого спостерігається стан, що характеризується підвищеним рівнем активності TGF β i/або активіну або виник через підвищений рівень активності TGFP i/або активіну (наприклад, через надекспресію TGF β). Спосіб включає стадію введення суб'єкту ефективної кількості однієї або більше зі сполук формули (I). Стани включають накопичення надлишку позаклітинного матриксу; фіброзні стани (наприклад, склеродерму, вовчаковий нефрит, захворювання сполучних тканин, загоєння ран, рубці після хірургічних операцій, ураження спинного мозку, ураження ЦНС, гострі ураження легень, ідіопатичний фіброз легень, хронічні обструктивні захворювання легень, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, гострі ураження легень, ураження легень, викликані ліками, гломерулонефрит, діабетичну нефропатію, нефропатію, викликану гіпертонією, фіброз печінки або жовчного міхура, цироз печінки, первинний цироз жовчного міхура, хвороби ожиріння печінки, первинний склерозивний холангіт, рестеноз, фіброз серця, утворення більма, фіброзсклероз, фіброзні ракові захворювання, фіброїди, фіброму, фіброаденоми, фібросаркоми, трансплантатну артеріопатію і келоїди); демієлінізацію нейронів при розсіяному склерозі, хворобу Альцгеймера, церебральну ангіопатію та індуковані TGF β метастази пухлинних клітин і карциноми (наприклад, плоскоклітинна карцинома, множинна мієлома, меланома, гліома, гліобластома, лейкемія, і карциноми легень, молочної залози, яєчників, шийки матки, печінки, жовчних шляхів, шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, простати і голови та шиї).

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "алкільна" група відноситься до насиченої аліфатичної вуглеводневої групи, що містить 1-8 (наприклад, 1-6 або 1-4) атомів вуглецю. Алкільна група може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Приклади алкільних груп включають, але ними не обмежуються, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, н-пентил, н-гептил, і 2-етилгексил. Алкільна група може бути необов'язково заміщена одним або більше замісниками, такими як алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероарилалкокси, аміно, нітро, карбокси, ціано, галоген, гідрокси, сульфо, меркапто, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, циклоалкілалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, алкоксикарбоніл, або алкілкарбонілокси.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "алкенільна" група відноситься до аліфатичної вуглеводневої групи, що містить 2-8 (наприклад, 2-6 або 2-4) атомів вуглецю, і, щонайменше, один подвійний зв'язок. Подібно до алкільної групи, алкенільна група може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Приклади алкенільних груп включають, але ними не обмежуються, аліл, ізопропеніл, 2-бутеніл і 2-гексеніл. Алкенільна група може бути необов'язково заміщена одним або більше замісниками, такими як алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероарилалкокси, аміно, нітро, карбокси, ціано, галоген, гідрокси, сульфо, меркапто, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, циклоалкілалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, алкоксикарбоніл, або алкілкарбонілокси.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "алкінільна" група відноситься до аліфатичної вуглеводневої групи, що містить 2-8 (наприклад, 2-6 або 2-4) атомів вуглецю і містить, щонайменше, один

потрійний зв'язок. Алкілільна група може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Приклади алкілільних груп включають, але ними не обмежуються, пропаргіл і бутиніл. Алкілільна група може бути необов'язково заміщена одним або більше замісниками, такими як алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероарилалкокси, аміно, нітро, карбокси, ціано, галоген, гідрокси, сульфо, меркапто, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, циклоалкілалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, алкоксикарбоніл, або алкілкарбонілокси.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "аміногрупа" відноситься до $-NR^X R^Y$, де кожний з R^X і R^Y незалежно являє собою водень, гідроксил, алкіл, алкокси, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, гетероарил, або гетероаралкіл. Якщо термін "аміно" відноситься не до кінцевої групи (наприклад, алкілкарбоніламіно), він представлений як $-NR^X$. R^X має зазначені вище значення.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "арильна" група відноситься до фенільної, нафтильної або бензоконденсованої групи, що містить від 2 до 3 кілець. Наприклад, бензоконденсовані групи включають феніл, конденсований з одним або двома C_{4-8} карбоциклічними фрагментами, наприклад, такими як 1, 2, 3, 4-тетрагідронафтил, інданіл або флуореніл. Арил може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл і галогеноалкіл, такий як трифторметил), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, ароїл, гетероароїл, аміно, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкіл)алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "аралкільна" група відноситься до алкільної групи (наприклад, C_{1-4} алкільна група), що заміщена арильною групою. Як "алкіл", так і "арил" мають зазначені вище значення. Прикладом аралкільних груп є бензил.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "циклоалкільна" група відноситься до аліфатичного карбоциклічного кільця, що складається з 3-10 (наприклад, 4-8) атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклопентан, циклогексил, циклогептил, адамантил, норборніл, кубіл, октагідроінденіл, декагідронафтил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.3.1]ноніл і біцикло[3.2.3]ноніл.

Термін "циклоалкенільна" група, у тому значенні, як використано у даному описі, відноситься до неароматичного карбоциклічного кільця, що складається з 3-10 (наприклад, 4-8) атомів вуглецю і містить один або більше подвійних зв'язків. Приклади циклоалкенільних груп включають циклопентеніл, 1,4-циклогексадієніл, циклогептеніл, циклооктеніл, гексагідроінденіл, октагідронафтил, біцикло[2.2.2]октеніл і біцикло[3.3.1]ноненіл. Циклоалкільна або циклоалкенільна групи можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл, і галогеноалкіл, такий як трифторметил), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, ароїл, гетероароїл, аміно, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкіл)алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "гетероциклоалкільна" група відноситься до 3-10-членної (наприклад, 4-8-членної) насиченої кільцевої структури, в якій один або більше атомів кільця є гетероатомом, наприклад, N, O або S. Приклади гетероциклоалкільних груп включають піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофурил, діоксоланіл, оксазолідиніл, ізооксазолідиніл, морфолініл, октагідробензофурил, октагідрохроманіл, октагідротіохроманіл, октагідроіндоліл, октагідропіридиніл, декагідрохінолініл, октагідробензо[b]тіофеніл, 2-оксабіцикло[2.2.2]октил, 1-азабіцикло[2.2.2]октил, 3-азабіцикло[3.2.1]октил і 2,6-діокса-трицикло[3.3.1.0^{3,7}]ноніл.

Термін "гетероциклоалкенільна" група, у тому значенні, як використано у даному описі, відноситься до 3-10-членної (наприклад, 4-8-членної) неароматичної кільцевої структури, що містить один або більше подвійних зв'язків, і в якій один або більше атомів кільця являють собою гетероатом, наприклад, N, O або S. Гетероциклоалкільна або гетероциклоалкенільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл і галогеноалкіл, такий як трифторметил), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, ароїл, гетероароїл, аміно, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкіл)алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто,

алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамойл.

Термін "гетероарильна" група, у тому значенні, як використано у даному описі, відноситься до моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої структури, що містить 5-15 атомів кільця, де один або більше атомів кільця є гетероатомом, наприклад, N, O, S або B, і де одне або більше кілець біциклічної або трициклічної кільцевої структури є ароматичним. Деякими прикладами гетероарильних груп служать піридил, фурил, піроліл, тієніл, тiazоліл, оксазоліл, імідазоліл, індоліл, тетразоліл, бензофурил, бензтіазоліл, ксантен, тіоксантен, фенотіазін, дигідроіндол і бензо[1,3]діоксол. Гетероарил може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксіалкіл, гідроксіалкіл, і галогеноалкіл, такий як трифторметил), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, ароїл, гетероароїл, аміно, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкіл)алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамойл. Термін "гетероаралкільна" група, у тому значенні, як використано у даному описі, відноситься до алкільної групи (наприклад, C₁₋₄алкільної групи), що заміщена гетероарильною групою. Обидва терміни "алкіл" і "гетероарил" мають зазначені вище значення.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "циклічний фрагмент" включає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкеніл, арил або гетероарил, кожний з яких має зазначені вище значення.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "ацильна" група відноситься до формільної групи або до групи алкіл-C(=O)-, де "алкіл" має зазначені вище значення. Прикладами ацильних груп служать ацетил і півалоїл.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "карбамойльна" група відноситься до групи, структура якої представлена -O-CO-NR^XR^Y або -NR^X-CO-O-R^Z, де R^X і R^Y мають зазначені вище значення і R^Z являє собою алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, гетероарил або гетероаралкіл.

У тому значенні, як використано у даному описі, терміни "карбокси" група і "сульфо" група відносяться до груп -COOH і -SO₃H, відповідно.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "алкокси" група відноситься до алкіл-O- групи, де "алкіл" має зазначені вище значення.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "сульфокси" група відноситься до -O-SO-R^X або -SO-O-R^X груп, де R^X має зазначені вище значення.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "галоген" або "гало" відноситься до фтору, хлору, броду або йоду.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "сульфамойльна" група відноситься до групи -S(O)₂-NR^XR^Y або -NR^X-S(O)₂-R^Z, де R^X, R^Y і R^Z мають зазначені вище значення.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "сульфамідна" група відноситься до групи -NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z де R^X, R^Y і R^Z мають зазначені вище значення.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "сечовина" відноситься до групи -NR^X-CO-NR^YR^Z і термін "тіосечовина" відноситься до групи -NR^X-CS-NR^YR^Z, де R^X, R^Y і R^Z мають зазначені вище значення.

У тому значенні, як використано у даному описі, термін "ефективна кількість" визначений як кількість, яка необхідна для забезпечення терапевтичного ефекту для пацієнта, який підлягає лікуванню, і її звичайно визначають, виходячи з віку, площі поверхні тіла, маси і стану пацієнта. Співвідношення доз для тварин і людей (у розрахунку на міліграм на квадратний метр поверхні тіла) розкриті в [Freireich et al, Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)]. Площу поверхні тіла можна приблизно визначити, виходячи з росту і маси пацієнта. Див., наприклад, [Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)]. У тому значенні, як використано у даному описі, термін "пацієнт" відноситься до ссавців, включаючи людину.

Антагоністом є молекула, яка зв'язується з рецептором без активації рецептора. Він конкурує з ендogenousним лігандом (лігандами) або субстратом (субстратами) за сайт (сайти) зв'язування біля рецептора і тим самим інгібує здатність рецептора перетворювати внутрішньоклітинний сигнал у реакцію на зв'язування з ендogenousним лігандом.

Оскільки сполуки формули (I) є антагоністами TGFβ рецептора типу I (Alk 5) і/або рецептора активіну типу I (Alk 4), ці сполуки можна використовувати для інгібування результатів перетворення сигналів TGF β і/або активіну, таких як продукування позаклітинного матриксу (наприклад, колагену і фібронектину), диференціація клітин стромы у міофібробласти і стимуляція міграції запальних клітин. Таким чином, сполуки формули (I) інгібують патологічні запальні і фіброзні реакції і мають терапевтичну застосовність для лікування і/або профілактики порушень або захворювань, при яких бажане зниження активності TGF β і/або активіну (наприклад, при різного типу фіброзах або при прогресуючих ракових захворюваннях).

Якщо немає інших вказівок, всі використані у даному описі технічні і наукові терміни мають ті ж значення, які звичайно мають на увазі фахівці у даній галузі, до якої і відноситься розглянутий винахід. Усі зазначені публікації, заявки, патенти та інші посилання включені у даний опис за допомогою посилання у всій їх повноті. Крім того, матеріали, способи і приклади є лише ілюстративними, і їх не слід розглядати як обмежувальні.

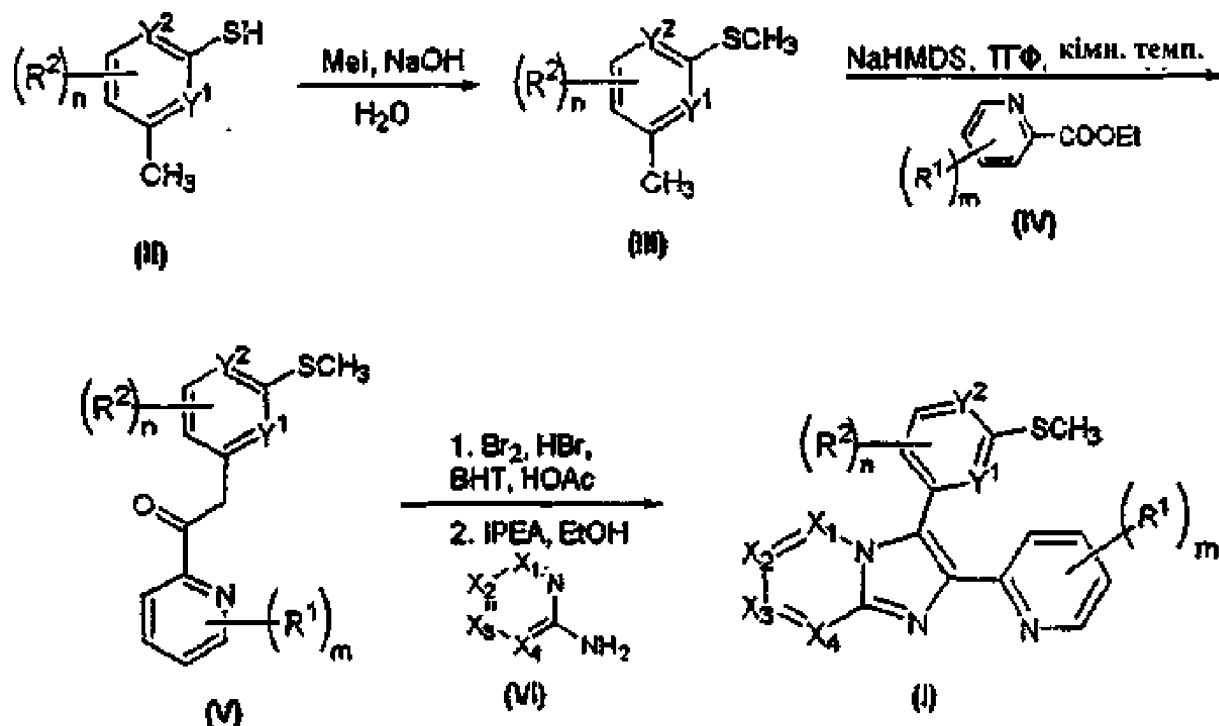
Інші характеристики і переваги розглянутого винаходу будуть очевидні з подальшого докладного опису і формули винаходу.

Загалом, відмінною рисою даного винаходу є сполуки формули (I), які демонструють несподівано високу афінність до рецепторів сімейства TGF β типу I, Alk 5 і/або Alk 4.

Одержання сполук формули (I)

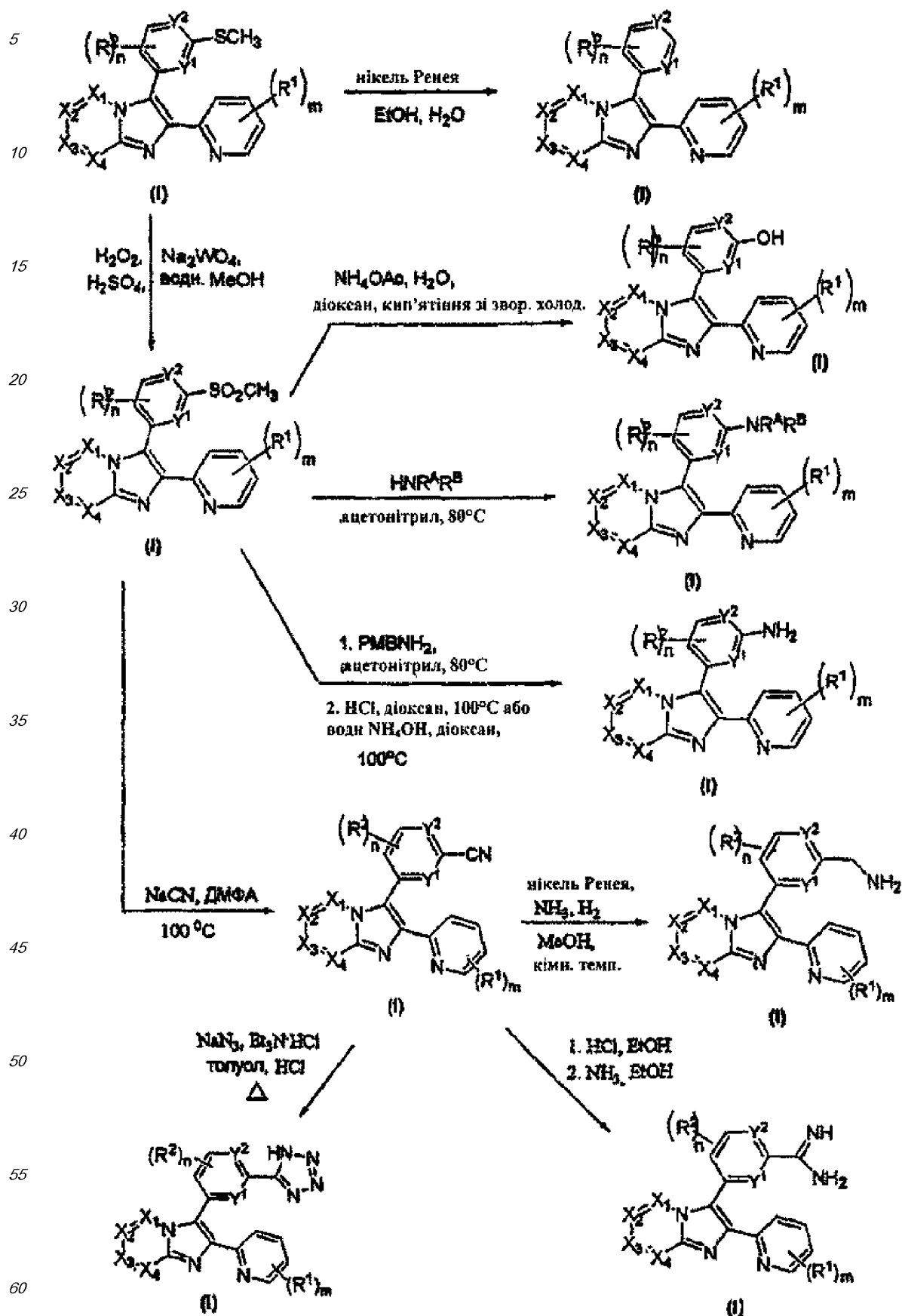
Сполуки формули (I) можна одержати рядом відомих способів з комерційно доступних або відомих вихідних речовин. В одному зі способів сполуки формули (I) одержують відповідно до схеми 1, представленої нижче. Більш конкретно, вихідну сполуку формули (II) (де R² був вибраний вище) можна метилювати у присутності метилйодиду у лужних умовах (наприклад, водн. NaOH), одержуючи сполуку формули (III), яку можна депротонувати у відповідних умовах (наприклад, використовуючи гексаметилдисилазан натрію (NaHMDS) у ТГФ). Реакція депротонування сполуки формули (III) з використанням сполуки формули (IV) (де R¹ був вибраний вище) приводить до утворення аддукту сполуки формули (V). Потім аддукт бромують і потім циклізують, використовуючи амінозаміщений гетероцикл формули (VI), одержуючи сполуку формули (I).

Схема 1



Посилаючись на схему 2, нижче, тіоєфір-заміщену сполуку формули (I) (див. кінцевий продукт на схемі 1) можна далі модифікувати, одержуючи іншу сполуку формули (I). Варто звернути увагу, що кожний з R^A і R^B являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, гетероарил, або гетероаралкіл.

Схема 2

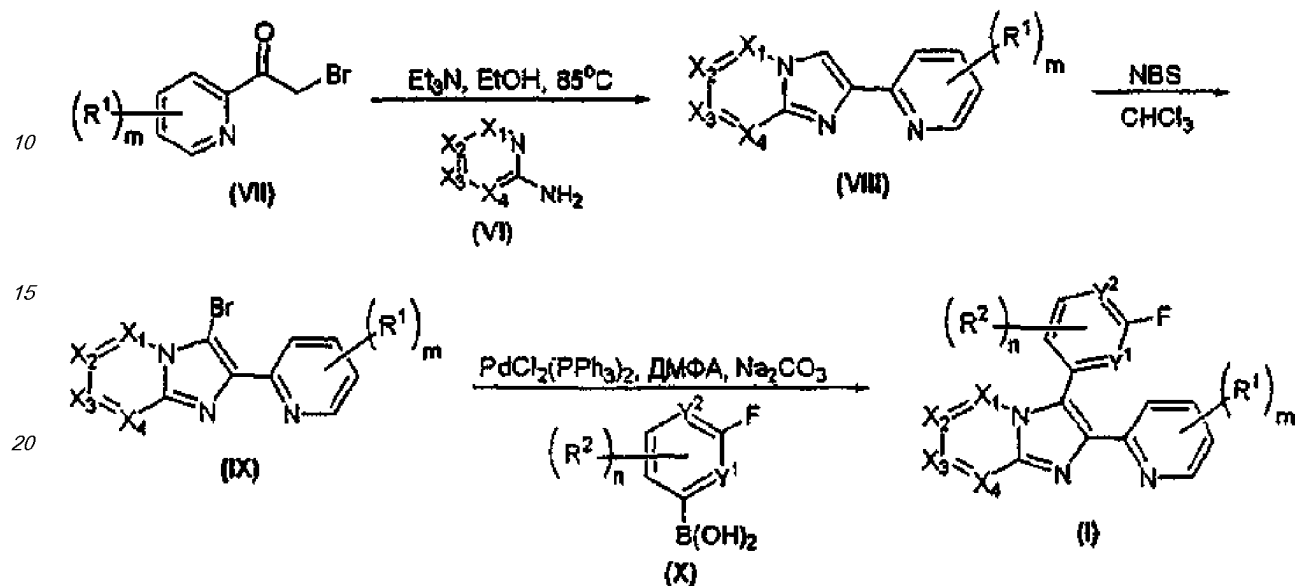


Альтернативно, сполуки формули (I) можна одержати відповідно до схеми 3, нижче. Більш конкретно, сполуку формули (VII) можна циклізувати, використовуючи амінозаміщений гетероцикл формули (VI), одержуючи сполуку формули (VIII), яку можна бромувати, одержуючи сполуку формули (IX). Сполуки формули (IX) і формули (X) можна піддати реакції поєднання Сузукі, одержуючи сполуку формули (I), яку можна далі модифікувати,

одержуючи інші сполуки формули (I). Див. реакцію амінування, представлену на останній стадії на схемі 3 (кожний з R^A і R^B має зазначені вище значення). Для одержання сполуки формули (X), [див. WO 02/16359].

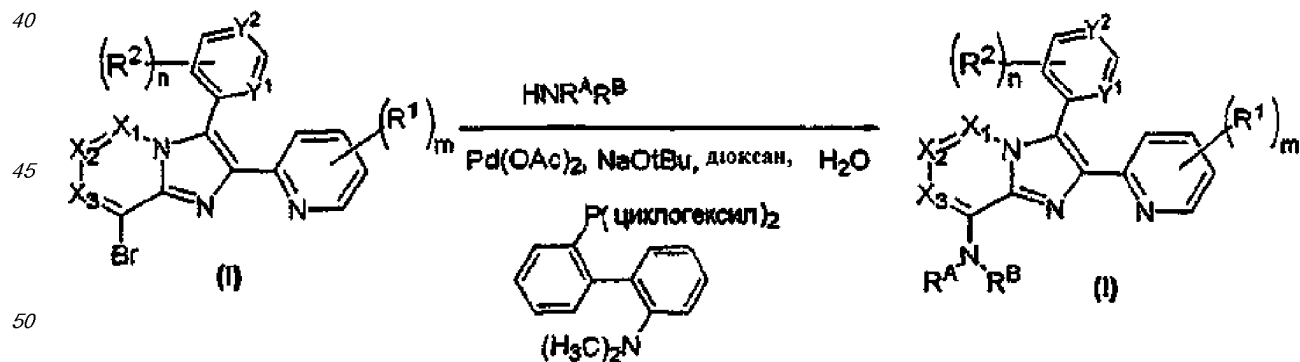
Схема 3

5



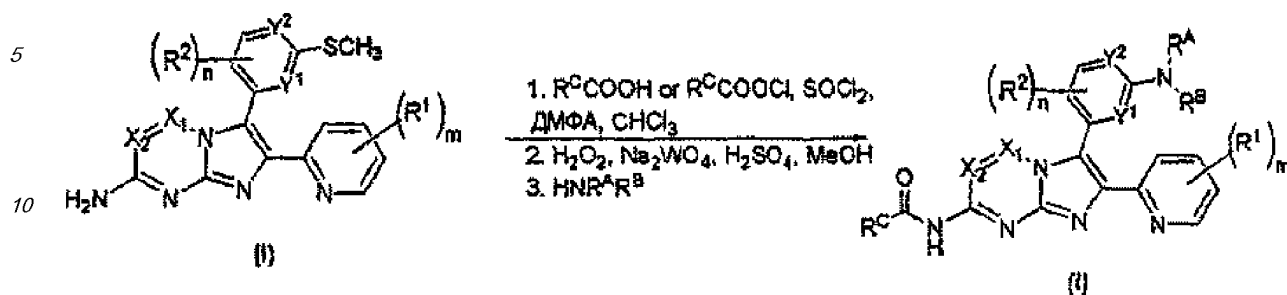
Альтернативно, бромзаміщену сполуку формули (I) можна модифікувати, одержуючи інші сполуки формули (I) відповідно до схеми 4, нижче.

Схема 4



Альтернативно, амінозаміщену сполуку формули (I) можна модифікувати, одержуючи інші сполуки формули (I) відповідно до схеми 5, нижче, де R^C являє собою алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, гетероарил або гетероаралкіл.

Схема 5



Слід зазначити, що способи, проілюстровані вище на схемах, є просто прикладами. Фахівці у даній галузі можуть легко модифікувати дані способи, щоб одержати сполуки формули (I), які відрізняються від сполук, представлених на цих схемах. Наприклад, можна замінити моно(метилсульфаніл)-заміщену сполуку формули (III) на схемі 1 ди(метилсульфаніл)-заміщеним похідним (наприклад, 4-метил-2,6-бісметилсульфанілпіримідином, який можна одержати, наприклад, відповідно до [Aust. J. Chem. 34:1729 (1981), Syn. Commun. 10:791 (1980), або Synthesis 70-72 (1988)]), одержуючи у результаті різні дизаміщені сполуки формули (I) (тобто дизаміщені похідні сполуки формули (I), як наведено на схемах 1 і 2).

В одному з варіантів винаходу молекулярна маса сполуки даного винаходу не перевищує 1200. В іншому варіанті винаходу молекулярна маса не перевищує 1000.

Як повинно бути очевидно фахівцю у даній галузі, деякі проміжні сполуки можуть потребувати захисту до здійснення розкритих вище стадій синтезу. Для вибору придатних захисних груп [див., наприклад, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York (1981)].

Застосування сполук формули (I)

Як було розкрито вище, гіперактивність сигнальних шляхів сімейства TGF β може привести до надлишкового відкладання позаклітинного матриксу і до посилених запальних реакцій, які потім приводять до фіброзу тканин і органів (наприклад, легень, нирок і печінки), що у результаті приводить до ураження органів. [Див., наприклад, Border, W.A. and Ruoslahti E.J. Clin. Invest. 90: 1-7 (1992) і Border, W.A. і Noble, N.A. N. Engl. J. Med 331: 1286-1292 (1994)]. Дослідження показали, що експресія TGF β і/або мРНК активіну і рівні TGF β і/або активіну збільшуються у пацієнтів з різними фіброзними захворюваннями, наприклад, фіброзним захворюванням нирок, фіброзом, викликаним алкоголем і аутоімунним фіброзом печінки, мієлофіброзом, фіброзом легень, викликаним блеоміцином, та ідіопатичним фіброзом легень.

Сполуки формули (I), які є антагоністами рецепторів TGF β сімейства типу I, Alk 5 і/або Alk 4, та інгібують сигнальний шлях TGF β і/або активіну, є корисними для лікування і/або профілактики фіброзних порушень або захворювань, опосередкованих підвищеними рівнями активності TGF β і/або активіну. Як використано у даному описі, сполука інгібуює сигнальний шлях TGF β сімейства, якщо вона зв'язується (наприклад, з величиною IC_{50} меншою, ніж 10мкМ; переважно, меншою, ніж 1мкМ; більш переважно, меншою, ніж 0,1мкМ) з рецептором цього шляху (наприклад, Alk 5 і/або Alk 4), тим самим, конкуруючи з ендегенним лігандом (лігандами) або субстратом (субстратами) за сайт (сайти) зв'язування на рецепторі, і зменшує здатність рецептора перетворювати внутрішньоклітинний сигнал у реакцію на зв'язування з ендегенним лігандом або субстратом. Вказані вище порушення або захворювання включають будь-які стани, що характеризуються: (а) ненормально високими рівнями TGF β і/або активіну; і/або (б) надлишковим накопиченням позаклітинного матриксу; і/або (с) збільшеною кількістю і підвищеною активністю синтезу міофіброblastів. Дані порушення і захворювання включають, але ними не обмежуються, фіброзні стани, такі як склеродерма, ідіопатичний фіброз легень, гломерулонефрит, діабетична нефропатія, вовчаковий нефрит, викликана нефропатією гіпертензія, фіброзні утворення в оці або на рогівці, фіброз печінки або жовчних шляхів, гостре ураження легень, фіброз легень, фіброз серця після інфаркту, фіброзсклероз, фіброзні ракові захворювання, фіброїди, фіброма, фіброаденома і фібросаркома. Інші фіброзні порушення, профілактичне лікування яких сполуками формули (I) може мати терапевтичну застосовність, включають фіброз, викликаний опроміненням у процесі лікування, фіброз, викликаний хіміотерапією, рубці після хірургічних операцій, включаючи спайки після операцій, ламінектомію і коронарний рестеноз.

Виявлено також, що підвищена активність TGF β виявляється у пацієнтів з прогресуючими раковими захворюваннями. Дослідження показали, що на пізніх стадіях ракових захворювань, як пухлинні клітини, так і стромальні клітини всередині нухлини звичайно надекспресують TGF β . Це веде до стимуляції ангіогенезу і рухомості клітин, придушення імунної системи і до посиленої взаємодії пухлинних клітин з позаклітинним матриксом. [Див., наприклад, Hojo, M. et al., Nature 397: 530-534.(1999)]. У результаті пухлинні клітини стають більш інвазивними та утворюють метастази у віддалених органах. [Див., наприклад, Maehara, Y. et al., J. Clin. Oncol. 17: 607-614 (1999) і Picon, A. et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 7: 497-504 (1998)]. Таким чином, сполуки формули (I), які є антагоністами рецепторів TGF β типу I та інгібують сигнальний шлях TGF β , можна також використовувати для лікування і/або профілактики різних пізніх стадій ракових захворювань, при яких спостерігається надекспресія TGF β . Такі пізні стадії ракових захворювань включають карциному легень, молочної залози, печінки, жовчних шляхів, шлунково-кишкового тракту, голови і шиї, підшлункової залози, простати, шийки матки, також як множинну мієлому, меланому, гліоми і гліобластоми.

Важливо підкреслити, що завдяки хронічному та у деяких випадках локалізованому характеру порушень або захворювань, опосередкованих надекспресією TGF β і/або активіну (наприклад, фіброзу або ракового захворювання), лікування малими молекулами (таким лікуванням, яке розкрито у даному винаході) сприятливе для тривалого лікування.

Сполуки формули (I) корисні не тільки для лікування порушень або захворювань, опосередкованих високими рівнями активності TGF β і/або активіну, але ці сполуки можна також використовувати для профілактики тих же порушень або захворювань. Відомо, що поліморфізм, який приводить до посиленого продукування TGF β і/або активіну, зв'язували з фіброзом і гіпертензією. Дійсно, високі рівні TGF β у сироватці корелюють з розвитком фіброзу у пацієнтів з раком молочної залози, підданих радіаційній терапії, у пацієнтів з хронічною несумісністю хазяїна з трансплантатом (трансплантат-проти хазяїна), ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією, захворюванням, пов'язаним з оклюзією вен у реципієнтів трансплантатів, і очеревинним фіброзом у пацієнтів, які піддаються безперервному амбулаторному очеревинному діалізу. Таким чином, рівні TGF β і/або активіну у сироватці і мРНК TGF β і/або активіну у тканинах можуть бути виміряні і використані як діагностичні або прогноуючі маркери порушень або захворювань, опосередкованих надекспресією TGF β і/або активіну, і поліморфізм у гені TGF β , який визначає продукування TGF β і/або активіну також можна використовувати для прогнозування схильності до порушень або захворювань. [Див., наприклад, 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)].

Введення сполук формули (I)

Як було зазначено вище, ефективною кількістю є така кількість, яка необхідна для створення терапевтичного ефекту у пацієнта, який підлягає лікуванню. Для сполук формули (I), ефективна кількість може складати інтервал від близько 1мг/кг до близько 150мг/кг (наприклад, від близько 1мг/кг до близько 100мг/кг). Ефективні дози також будуть змінюватися, як відомо фахівцям у даній галузі, в залежності від способу введення, використовованого ексципієнта і можливості спільного застосування інших терапевтичних способів лікування, включаючи використання інших терапевтичних засобів і/або радіаційної терапії.

Сполуки формули (I) можна вводити кожним з придатних способів введення фармацевтичних сполук, включаючи, але ними не обмежуючись, пілюлі, таблетки, капсули, аерозолі, супозиторії, рідкі композиції для приймання всередину або для ін'єкцій, або для використання як очних або вушних крапель, харчових домішок і препаратів для зовнішнього використання. Фармацевтично прийнятні композиції включають водні розчини активних агентів в ізотонічному сольовому розчині, у 5% глюкозі або в інших добре відомих фармацевтично прийнятних ексципієнтах. Агенти, що сприяють розчиненню, такі як циклодекстрини, або інші агенти, що сприяють розчиненню, добре відомі у даній галузі, можна використовувати як фармацевтичні ексципієнти для доставки терапевтичних сполук. Що стосується способів введення, то композиції можна вводити перорально, інтраназально, черезшкірно, інтрадермально, вагінально, інтрааурально, інтраокулярно, букально, ректально, через слизову або за допомогою інгаляції, імплантації (наприклад, використовуючи хірургічні методи) або внутрішньовенно. Композиції можна вводити тваринам (наприклад, ссавцям, таким як людина, відмінним від людини приматам, коням, собакам, коровам, свиням, вівцям, козам, котам, мишам, щурам, морським свинкам, кроликам, хом'якам, піщанкам, тхорам, ящіркам, рептиліям або птахам).

Необов'язково, сполуки формули (I) можна вводити разом з одним або більше іншими засобами, які інгібують сигнальний шлях TGF β або лікують відповідні патологічні порушення (наприклад, фіброз або прогресуючі ракові захворювання) за рахунок різних інших механізмів дії. Приклади таких засобів включають інгібітори ангіотензин-конвертуючого ферменту, стероїдні, нестероїдні, протизапальні засоби і хіміотерапевтичні засоби і радіаційні методики, а також засоби, що антагонізують зв'язування з лігандом або активацію TGF β рецепторів, наприклад, антитіла проти TGF β , проти TGF β рецепторів або антагоністи рецепторів TGF β тину II.

Далі даний винахід буде розкритий у подальших прикладах, які не обмежують об'єм винаходу, заявлений у формулі винаходу.

Приклад 1

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин
Одержання зазначеної у заголовку сполуки розкрито у частинах (а)-(с) нижче.

(а) 4-метил-2-метилсульфанілпіримідин

Подрібнений гідроксид натрію (272,7 ммоль) додають до суспензії гідрохлориду 2-меркапто-4-метилпіримідину (122,8ммоль) у воді (175мл) при кімнатній температурі. Через 15хв. до темно-коричневого розчину по краплях додають йодометан (134,9ммоль), при цьому відбувається утворення осаду оранжевого кольору. Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 3,5 годин і потім екстрагують метилехлоридом (3х60мл). Об'єднані органічні фази сушать (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі, одержуючи 17,141г масла темно-коричневого кольору, ідентифікованого як 4-метил-2-метилсульфанілпіримідин.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): 2,41 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 6,77 (д, J=5,06Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,12Гц, 1H).

МС (ESP+) 141,14 (M+1).

(b) 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанол

Суміш натрій біс(триметилсиліл)амід/ТГФ (1,0М, 74ммоль) по краплях додають до розчину 4-метил-2-метилсульфанілпіримідину (36,89ммоль) та етилового ефіру 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти (36,80ммоль) у безводному ТГФ (74мл) в атмосфері азоту на бані з водою кімнатної температури. Після

перемішування протягом 3 годин реакційну суміш гасять насиченим NH_4Cl (110мл) та органічну і водну фази розділяють. Водну фазу екстрагують етилацетатом (2х100мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (100мл) і насиченим розчином солі (100мл), сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі, одержуючи тверду речовину темно-оранжевого кольору, яку потім суспендують в ефірі при кімнатній температурі протягом 1 години, охолоджують при 0°C протягом ночі, фільтрують і сушать на повітрі, одержуючи 4,85г твердої речовини темно-коричневого кольору, ідентифікованої як енол 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц): 2,60 (с, 6H), 6,73 (с, 1H), 6,76 (д, J=5,35Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,54Гц, 1H), 7,67 (дд, J=7,72, 7,72Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,72Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,37Гц, 1H), 14,30 (с, 1H).
МС (ESP+) 260,16 (M+1).

Ефірний розчин концентрують у вакуумі, розчиняють в етилацетаті, обробляють знебарвлювальним вугіллям, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи тверду речовину, яку суспендують в ефірі при кімнатній температурі протягом 1 години, охолоджують при 0°C протягом ночі, фільтрують і сушать на повітрі одержуючи 0,63г твердої речовини світло-коричневого кольору, ідентифікованої як суміш 4:1 кетон/енольної форми 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону.

(с) 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин

Суміші бромистий водень/оцтова кислота (30мас.%, 2,07ммоль) і 0,99М бром/оцтова кислота (1,21ммоль) додають до розчину 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону (0,89ммоль) і каталітичної кількості ВНТ у льодяній оцтовій кислоті (4мл) при кімнатній температурі до утворення осаду. Після 1 години перемішування реакційну суміш розбавляють до 50мл ефіром, фільтрують, промивають ефіром, швидко сушать на повітрі і потім розчиняють в етанолі (6мл). Етанольний розчин по краплях додають до розчину 2-амінопіридину (0,965ммоль) та діізопропілетиламіну (2,61ммоль) в етанолі (1мл) при 67°C . Після перемішування протягом 3,5 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі і розподіляють між ефіром (20мл) і 1М HCl (10мл). Водну фазу промивають ефіром (2х10мл), охолоджують на бані з льодом і додають твердий бікарбонат натрію доти, доки розчин не стає нейтральним. Суспензію охолоджують при 0°C , фільтрують і сушать на повітрі, одержуючи 0,18г твердої речовини коричневого кольору, яку ідентифікують як зазначену у заголовку сполуку, 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц): 2,53 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 6,94 (дд, J=7,18, 6,73Гц, 1H), 7,14 (д, J=5,42Гц, 1H), 7,18 (д, J=4,49Гц, 1H), 7,36 (дд, J=7,44, 8,35Гц, 1H), 7,67 (д, J=4,43Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,96Гц, 2H), 8,33 (д, J=5,38Гц, 1H), 9,49 (д, J=7,09Гц, 1H).

МС (ESP+) 334,15 (M+1).

Приклад 2

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

Сірчану кислоту (4,0н, 0,04ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (1,01ммоль) додають до суспензії 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,31ммоль; див. приклад 1 для його одержання) у метанолі (2мл) при 55°C . Вся тверда частина розчиняється на початку реакції, потім утворюється осад. Після 3 годин перемішування реакційну суміш розбавляють водою (2мл) і нагрівають при 55°C додатково протягом 0,5 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тіосульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Тверду частину розподіляють між етилацетатом (20мл) і водою (10мл). Органічну фазу промивають 2М розчином карбонату натрію (7мл) і насиченим розчином солі (7мл), сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі, одержуючи 0,10г твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як зазначена у заголовку сполука, 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): 2,54 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 7,12 (дд, J=6,93, 7,76Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,61Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,32, 7,67Гц, 1H), 7,77 (дд, J=7,73, 7,73Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,91Гц, 1H), 7,89 (д, J=9,02Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,58Гц, 1H), 8,66 (д, J=5,55Гц, 1H), 9,74 (д, J=7,08Гц, 1H).

МС (ESP+) 366,09 (M+1).

Приклад 3

(4-метоксибензил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

Суспензію 4-метоксибензиламіну (0,54ммоль) і 3-(2-метансульфоніл-піримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,27ммоль; див. приклад 2 для його одержання) в ацетонітрилі (1мл) нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Після 20 годин кип'ятіння зі зворотним холодильником додають 4-метоксибензиламін (0,27ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом додаткових 4,5 годин реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури і концентрують у вакуумі, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Цю тверду речовину розчиняють у хлороформі (20мл), промивають 5% лимонною кислотою (6мл), 10% бікарбонатом натрію (6мл) і насиченим розчином солі (7мл), сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі, одержуючи 0,11г воскоподібної речовини жовтого кольору, яку ідентифікують як зазначену у заголовку сполуку, (4-метоксибензил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл} амін.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц): 2,57 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,65 (д, J=5,9Гц, 2H), 6,65 (д, J=5,3Гц, 1H), 6,6-6,71 (ушир.м, 1H), 6,89-6,94 (м, 2H), 7,18 (ушир.д, J=5,3Гц, 1H), 7,25-7,28 (м, 2H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,89 (ушир.д, J=5,6Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,97 (ушир.д, J=9,6Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,3Гц, 1H), 9,16 (ушир.с, 1H).

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

Приклад 4

4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін

Розчин (4-метоксибензил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну (0,2627ммоль; див. приклад 3 для його одержання) у суміші 1:1 діоксан/5н НСІ (4мл) нагрівають при 100 °С протягом 2 днів. Потім одержаний розчин концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 0,02г твердої речовини жовтого кольору, яку ідентифікують як TFA сіль зазначеної у заголовку сполуки,

4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін.

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

МС (ESP+) 303,11 (M+1).

Приклад 5

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламін

Розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіну (0,0718ммоль; одержаний за способом прикладу 2) і 28мас.% гідроксиду амонію (4,34ммоль) у діоксані (2мл) нагрівають при 100°С у запаяній ампулі. Через 19,5 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (градієнт ацетонітрил/вода з 0,1% TFA), одержуючи 0,0200г твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як TFA сіль зазначеної у заголовку сполуки, 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіну.

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

МС (ESP+) 319,18 (M+1).

Приклад 6

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3 -(2-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин

Розчин 3-(2-метансульфошлпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,121ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 4-аміноморфоліну (0,38ммоль) у безводному ацетонітрилі (1мл) нагрівають при 100°С у запаяній ампулі. Через 3 дні додають 4-аміноморфолін (0,76ммоль) і реакційну суміш нагрівають при 100°С протягом додаткового дня. Потім одержаний розчин концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил з 0,1% TFA), одержуючи 0,0258г твердої речовини оранжевого кольору, ідентифікованої як TFA сіль зазначеної у заголовку сполуки, 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3 -(2-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридину.

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

МС (ESP+) 373,19 (M+1).

Приклад 7

(4-амінобензил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,147ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 4-амінометилфеніламіну (0,443ммоль) у СН₃CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім одержаний розчин концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→45% СН₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 32мг (4-амінобензил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну у вигляді солі TFA.

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

МС (ESP+) 408,2 (M+1).

Приклад 8

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-морфолін-4-ілетил)амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,147ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 2-морфолін-4-ілетиламіну (0,443ммоль) у СН₃CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% СН₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 34мг (4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-морфолін-4-ілетил)аміну у вигляді солі TFA.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 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 (ддд, 1Н, J=0,7, 6,9, 6,9Гц), 7,39 (д, 1Н, J=1,5Гц), 7,61 (т, 2Н), 7,79 (д, 1Н, J=7,5Гц), 7,84 (д, 1Н, J=7,5Гц), 7,91 (дд, 1Н, J=7,6, 7,6Гц), 8,37 (д, 1Н, J=4,8Гц).

МС(ESP+) 416,3 (M+1).

Приклад 9

N,N-диметил-N'-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}етан-1,2-діамін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину

(0,192ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і N,N-диметилетилдіаміну (0,574ммоль) у CH_3CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 10мг N,N-диметил-N'-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]етан-1,2-діаміну у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,51 (с, 3H), 2,89 (д, 6H, 3,6 Гц), 3,35 (ддд, 2H, J=6,0, 5,7, 5,7Гц), 3,72 (ддд, 2H, J=6,0, 5,7Гц), 6,85 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H, J=6,9, 6,9Гц), 7,40 (д, 1H, 7,8Гц), 7,61 (т, 2H), 7,80 (д, 1H, J=8,0Гц), 7,84 (д, 1H, J=8,9Гц), 7,92 (дд, 1H, J=7,9, 7,9Гц), 8,36 (д, 1H, J=4,9Гц).

МС (ESP+) 374,2 (M+1).

Приклад 10

N-(2-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно)етил)ацетамід

У запаєній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,192ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і N-(2-аміноетил)ацетаміду (0,689ммоль) у CH_3CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), одержуючи 22мг N-(2-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно)етил)ацетаміду.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,85 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,32 (кв., 2H, J=6,2Гц), 3,46 (ушир.м, 2H), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,50 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,72 (дд, 1H, J=8,0Гц), 7,81 (д, 1H, J=8,0Гц), 7,90 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,99 (д, 1H, J=8,0Гц), 8,03 (дд, 1H, J=5,5Гц), 8,33 (д, 1H, J=5,4Гц), 9,46 (с, 1H).

МС (ESP+) 388,2 (M+1).

Приклад 11

N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)ацетамід

У запаєній ампулі суспензію

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,171ммоль; див. приклад 2 для його одержання), гідрохлорату N-ацетилпутрицину (0,546ммоль) і CS_2CO_3 (0,683ммоль) у CH_3CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 12мг N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)ацетаміду у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,51 (квінтет, 2H, J=6,7Гц), 1,51 (квінтет, 2H, J=6,7Гц), 1,82 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,10 (кв., 2H, 6,5Гц), 3,39 (ушир.м, 2H), 6,75 (ушир.с, 1H), 7,30 (ушир.м, 1H), 7,49 (д, 1H, J=7,1Гц), 7,71 (дд, 1H, J=7,7Гц), 7,81 (д, 1H, J=8Гц), 7,86 (м, 1H), 7,90 (д, 1H, J=9Гц), 7,99 (дд, 1H, J=8,0, 8,0Гц), 8,30 (д, 1H, J=5,6Гц).

МС (ESP+) 416,2 (M+1).

Приклад 12

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-3-ілетил)амін

У запаєній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,171ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і піридин-3-ілетиламіну (0,565ммоль) у CH_3CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 40мг {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-3-ілетил)аміну у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,54 (с, 3H), 3,10 (т, 2H, J=6,5Гц), 3,71 (м, 2H), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,23 (дд, 1H, J=6,8, 6,8Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,8Гц), 7,65 (дд, 1H, J=7,8Гц), 7,72 (ушир.м, 1H), 7,78 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,83 (ушир.м, 1H), 7,87 (д, 1H, 9,4Гц), 7,95 (дд, 1H, J=8,3, 8,3Гц), 8,31 (д, 1H, J=5,7Гц), 8,71 (д, 1H, J=6,2Гц), 8,79 (ушир.с, 1H).

МС (ESP+) 408,2 (M+1).

Приклад 13

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-4-ілетил)амін

У запаєній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,171ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і піридин-4-ілетиламіну (0,565ммоль) у CH_3CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 67мг {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-4-ілетил)аміну у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,53 (с, 3H), 3,20 (т, 2H, J=6,9Гц), 3,76 (кв., 2H, J=6,4Гц), 6,77 (ушир.с, 1H), 7,21 (дд, 1H, J=7,0, 7,0Гц), 7,42 (д, 1H, 7,6Гц), 7,63 (дд, 1H, J=8,2, 8,2Гц), 7,68 (м, 1H), 7,79 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,86 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,90 (м, 1H), 7,94 (дд, 1H, J=7,8, 7,8Гц), 8,32 (д, 1H, J=5,4Гц), 8,79 (д, 1H, J=5,3Гц).

МС (ESP+) 408,2 (M+1).

Приклад 14

Трет-бутиловийефір(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)карба мінової кислоти

У запаєній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,191ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і трет-бутилового ефіру (4-амінобутил)карбамінової кислоти (0,611ммоль) у CH_3CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), одержуючи

- 44мг трет-бутилового складного ефіру
(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)карбамінової кислоти.
1H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 1,39 (с, 9H), 1,50 (квінтет, 2H, J=6,8Гц), 1,58 (квінтет, 2H, J=6,8Гц), 2,53 (с, 3H), 2,98 (кв., 2H, J=6,6Гц), 3,35 (м, 2H), 6,60 (ушир.с, 1H), 6,81 (дд, 1H, J=5,3, 5,3Гц), 7,09 (дд, 1H, J=6,4, 6,4Гц), 7,28 (д, 1H, J=7,4Гц), 7,32 (м, 1H), 7,47 (ддд, 1H, J=1,1, 6,8, 6,8Гц), 7,73 (дд, 1H, J=7,7, 7,7Гц), 7,81 (дд, 1H, J=7,7, 7,7Гц), 8,19 (д, 1H, 5,5Гц), 9,45 (ушир.с, 1H).
МС (ESP+) 474,2 (M+1).
Приклад 15
- 10 N¹-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}бутан-1,4-діамін
Розчин трет-бутилового ефіру
(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)карбамінової кислоти (див. приклад 14 для його одержання) у суміші 1:1 CH₂Cl₂/TFA (2мл) залишають при перемішуванні на 30хв., потім сушать у вакуумі, одержуючи 12мг
- 15 N¹-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}бутан-1,4-діаміну у вигляді солі три-TFA.
1H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 1,67 (м, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,87 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,28 (дд, 1H, J=6,9, 6,9Гц), 7,47 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,69 (м, 1H), 7,74 (ушир.с, 2H), 7,81 (д, 1H, J=7,8Гц), 7,90 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,97 (дд, 1H, J=7,9, 7,9Гц), 8,31 (д, 1H, J=5,4Гц), 9,49 (ушир.с, 1H).
МС (ESP+) 374,3 (M+1).
Приклад 16
Трет-бутиловий ефір
- 25 (3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пропіл)карбамінової кислоти
У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,191ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і трет-бутиловий ефір (3-амінопропіл)карбамінової кислоти (0,602ммоль) у CH₃CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O), одержуючи 27мг трет-бутилового ефіру
(3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пропіл)карбамінової кислоти.
1H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 1,40 (с, 9H), 1,73 (квінтет, 2H, J=6,7Гц), 2,53 (с, 3H), 3,05 (кв., 2H, J=6,2Гц), 3,36 (м, 2H), 6,63 (ушир.с, 1H), 6,87 (дд, 1H, J=5,6, 5,6Гц), 7,12 (дд, 1H, J=6,5, 6,5Гц), 7,30 (м, 1H), 7,31 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,51(ддд, 1H, J=1,1, 6,8, 6,8Гц), 7,77 (дд, 2H, J=7,7Гц), 7,84 (дд, 1H, J=7,1, 7,1Гц), 8,23 (д, 1H, J=5,3Гц), 9,47 (ушир.с, 1H).
МС (ESP+) 459,9 (M+1).
Приклад 17
- 35 N¹-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}пропан-1,3-діамін
Розчин трет-бутилового ефіру
(3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пропіл)карбамінової кислоти (див. приклад 16 для його одержання) у суміші 1:1 CH₂Cl₂/TFA (2мл) залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 30хв., потім сушать у вакуумі, одержуючи 48мг
- 40 N¹-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}пропан-1,3-діаміну у вигляді солі три-TFA.
1H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 1,90 (квінтет, 2H, J=7,8Гц), 2,55 (с, 3H), 2,93 (септет, 2H, J=6,7Гц), 3,45 (кв., 2H, J=5,4Гц), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,23 (дд, 1H, J=7,0, 7,0Гц), 7,43 (д, 1H, J=7,4Гц), 7,67 (м, 4H), 7,80 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,86 (д, 1H, J=9,1Гц), 7,95 (дд, 1H, J=7,9, 7,9Гц), 8,32 (д, 1H, J=5,3Гц), 9,44 (ушир.с, 1H).
МС (ESP+) 360,2 (M+1).
Приклад 18
- 45 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(3-морфолін-4-ілпропіл)амін
У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,205ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 3-пропіламіноморфоліну (0,670ммоль) у CH₃CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 20мг {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(3-морфолін-4-ілпропіл)аміну у вигляді солі TFA.
1H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 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, 6,5Гц), 7,37 (д, 1H, J=7,8Гц), 7,58 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,76 (д, 1H, J=8,0Гц), 7,81 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,89 (дд, 1H, J=7,6, 7,6Гц), 8,28 (д, 1H, J=5,4Гц), 9,39 (ушир.с, 1H).
МС(ESP+) 430,2 (M+1).
Приклад 19
- 60 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-2-ілетил)амін
У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,193ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 2-піридин-2-ілетиламіну (0,641ммоль) у CH₃CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O), одержуючи 24мг
- 65 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-2-ілетил)аміну.
1H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): 2,43 (с, 3H), 3,06 (т, 2H, J=6,7Гц), 3,71 (кв., 2H, J=6Гц), 6,63 (д, 1H,

J=5,0Гц), 7,07 (ддд, 1Н, J=0,8, 7,1, 7,1Гц), 7,23 (м, 1Н), 7,28 (м, 2Н), 7,48 (м, 1Н), 7,72 (м, 2Н), 7,81 (т, 1Н, J=7,9Гц), 8,20 (д, 1Н, J=5,4Гц), 8,53 (дддд, 1Н, J=0,8, 5,0, 5,0, 5,0Гц), 9,47 (д, 1Н, J=7,1Гц).

МС(ESP+) 408,1 (M+1).

Приклад 20

4-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}етил)бензолсульфонамід

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,193ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 4-(2-аміноетил)бензолсульфонамід (0,639ммоль) у ДМФА (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O), одержуючи 13мг 4-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}етил)бензолсульфонамід.

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

МС (ESP+) 486,0 (M+1).

Приклад 21

Метил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,137ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 2,00М метиламін/ТГФ (1,00ммоль) у CH₃CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O), одержуючи 17мг метил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну.

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

МС(ESP+) 317,2 (M+1).

Приклад 22

Диметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,136ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 2,0М диметиламін/ТГФ (1ммоль) у CH₃CN (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O), одержуючи 17мг диметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну.

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

МС (ESP+) 331,2 (M+1).

Приклад 23

(3-імідазол-1-ілпропіл)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,273ммоль; див. приклад 2 для його одержання) та імідазол-1-ілпропіламіну (0,905ммоль) у CH₃CN (4мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 8мг (3-імідазол-1-ілпропіл)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну у вигляді солі TFA.

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 2,12 (п, 2Н, J=6,8Гц), 2,45 (с, 3Н), 3,37 (м, 2Н), 4,23 (т, 2Н, J=7,1Гц), 6,70 (ушир.с, 1Н), 7,11 (дд, 1Н, J=6,9, 6,9Гц), 7,31 (д, 1Н, J=7,6Гц), 7,34 (ушир.с, 1Н), 7,50 (м, 2Н), 7,57 (ушир.с, 1Н), 7,78 (м, 2Н), 7,85 (дд, 1Н, J=8,0, 8,0Гц), 8,26 (д, 1Н, J=5,3Гц), 8,46 (ушир.с, 1Н), 9,38 (ушир.с, 1Н).

МС (ESP+) 411,2 (M+1).

Приклад 24

3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}фенол

У запаяній ампулі перемішують суспензію твердого KHMDS (0,501ммоль) і 3-амінофенолу (0,458ммоль) у безводному діоксані (2мл) протягом 1 години. До реакційної суміші додають 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин (0,137ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і суміш залишають при перемішуванні на 2 дні при 80°C. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 12мг 3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно} фенолу у вигляді солі TFA.

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

МС (ESP+) 395,2 (M+1).

Приклад 25

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-[1,3,4]тіадіазол-2-іламін

У запаяній ампулі суспензію твердого KHMDS (0,501ммоль) і [1,3,4]тіадіазол-2-іламіну (0,454ммоль) у безводному діоксані (2мл) перемішують протягом 1 години. До реакційної суміші додають

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин (0,137ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і одержану суміш залишають при перемішуванні на 2 дні при 80 °С. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 23мг

5 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]-[1,3,4]тіадіазол-2-іламіну у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,51 (с, 3H), 7,17 (м, 2H), 7,37 (д, 1H, J=7,4Гц), 7,60 (дд, 1H, J=7,5, 7,5Гц), 7,86 (м, 3H), 8,61 (д, 1H, J=5,3Гц), 9,07 (с, 1H), 9,59 (ушир.с, 1H).

МС(ESP+) 387,1 (M+1).

Приклад 26

10 Трет-бутиловий ефір(5-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пентил)карб амінової кислоти

У запаяній ампулі, розчин

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,205ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і трет-бутилового ефіру (5-амінопентил)карбаінової кислоти (0,677ммоль) в ацетонітрилі

15 (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 65 мг трет-бутилового ефіру

(5-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пентил)карбаінової кислоти у вигляді солі TFA.

20 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,36 (с, 9H), 1,40 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,96 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 6,78 (ушир.с, 1H), 6,82 (ушир.с, 1H), 7,30 (дд, 1H, J=5,0, 5,0Гц), 7,49 (д, 1H, J=7,5Гц), 7,70 (дд, 1H, 1=8,1, 8,1Гц), 7,81 (д, 1H, J=7,5Гц), 7,90 (д, 1H, J=8,1Гц), 7,95 (дд, 1H, J=7,5, 7,5Гц), 8,30 (д, 1H, J=5,0Гц).

МС (ESP+) 488,2 (M+1).

Приклад 27

25 [3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,205ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіну (0,680ммоль) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), одержуючи 20мг

30 [3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,78 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,38 (м, 2H), 6,65 (ушир.с, 1H), 7,11 (ддд, 1H, J=1,0, 7,0, 7,0Гц), 7,32 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,40 (с, 1H), 7,51 (м, 1H, J=7,8Гц), 7,78 (м, 2H), 7,85 (дд, 1H, J=7,8, 7,8Гц), 8,24 (д, 1H, J=5,5Гц), 9,45 (ушир.с, 1H).

МС (ESP+) 443,4 (M+1).

35 Приклад 28

Циклопропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,205ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і циклопропіламіну (14,4ммоль) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 40мг

40 циклопропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну у вигляді солі TFA.

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

45 МС (ESP+) 343,3 (M+1).

Приклад 29

2-(6-метилгаридин-2-іл)-3-(2-піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,205ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і піролідину (1,20ммоль) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 40мг

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридину у вигляді солі TFA.

55 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 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, J=7,3Гц), 7,68 (ушир.м, 1H), 7,77 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,86 (д, 1H, J=8,9Гц), 7,95 (ушир.м, 1H), 8,33 (д, 1H, J=5,4Гц), 9,46 (д, 1H, J=6,1Гц).

МС (ESP+) 357,4 (M+1).

Приклад 30

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-піперидин-1-іл)піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин

60 У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,205ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і піперидину (1,01ммоль) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 24мг

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-піперидин-1-іл)піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридину у вигляді солі TFA.

65 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,59 (м, 4H), 1,67 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 3,81 (м, 4H), 6,74 (д, 1H, J=5,0Гц), 7,24 (ддд, 1H, J=0,8, 7,7, 7,7Гц), 7,43 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,63 (м, 1H), 7,77 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,84 (д, 1H,

J=9,2Гц), 7,92 (т, 1H, J=7,9Гц), 8,37 (д, 1H, J=5,2Гц), 9,18 (д, 1H, J=7,1Гц).

МС (ESP+) 371,4 (M+1).

Приклад 31

(2-метоксіетил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,205ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 2-метоксіетиламіну (1,16ммоль) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→80% CH₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 42мг

(2-метоксіетил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну у вигляді солі TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 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, 7,1Гц), 7,49 (д, 1H, J=8Гц), 7,78 (дц, 1H, J=8,7, 8,7Гц), 7,82 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,89 (д, 1H, J=9,3Гц), 7,99 (дд, 1H, J=7,8, 7,8Гц), 8,31 (д, 1H, J=5,5Гц), 9,50 (ушир.с, 1H).

МС (ESP+) 361,4 (M+1).

Приклад 32

3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл]-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,205ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 1-метилпіперазину (0,900ммоль) в ацетонітрилі (2мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→80% CH₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 19мг

3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл]-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину у вигляді солі TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 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=5,1Гц), 7,15 (дд, 1H, J=7,0, 7,0Гц), 7,35 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,57 (дд, 1H, J=7,7, 7,7Гц), 7,80 (д, 1H, J=8,2Гц), 7,85 (д, 1H, J=9,6Гц), 7,89 (дд, 1H, J=7,9, 7,9Гц), 8,46 (д, 1H, J=5,5Гц), 9,16 (д, 1H, J=7,0Гц), 9,93 (ушир.с, 1H).

МС (ESP+) 386,4 (M+1).

Приклад 33

3-[2-(2-метилазиридин-1-іл)піримідин-4-іл]-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,137ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і 2-метилазиридину (0,849ммоль) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% CH₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 11мг

3-[2-(2-метилазиридин-1-іл)піримідин-4-іл]-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину у вигляді солі TFA.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 1,16 (д, 3H, J=5,8Гц), 2,56 (с, 3H), 3,36 (с, 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).

МС (ESP+) 343,2 (M+1).

Приклад 34

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2H-піразол-3-іл)амін

У запаяній ампулі суспензію твердого KHMDs (0,501ммоль) і 2H-піразол-3-іламіну (0,454ммоль) у безводному діоксані (2мл) перемішують протягом 1 години. До реакційної суміші додають 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин (0,137ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і суміш залишають при перемішуванні на 2 дні при 80 °С. Суміш пропускають через шар силікагелю, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→80% CH₃CN/H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 21мг

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2H-піразол-3-іл)аміну у вигляді солі TFA.

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

МС (ESP+) 369,2 (M+1).

Приклад 35

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-[2-(1H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іл]імідазо[1,2-а]піридин

Розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,200ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і ціаніду натрію (0,671ммоль) у безводному ДМФА (2 мл) нагрівають при 100 °С у запаяній ампулі протягом 4,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчин фільтрують через шар целіту і концентрують у вакуумі, одержуючи темну тверду речовину. Тверду речовину суспендують у суміші ДМСО/вода, охолоджують до 0 °С, фільтрують, промивають холодною водою і сушать на повітрі, одержуючи 0,0274г твердої речовини жовто-коричневого кольору, ідентифікованої як

4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонітрил.

МС (ESP+) 313,20 (M+I).

У запаяній ампулі 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонітрил (0,240ммоль), NaN₃ (1,72ммоль) і NH₄Cl (1,27ммоль) додають послідовно до ДМФА (3мл). Суміш нагрівають при 110 °С протягом двох днів. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (CH₃CN/H₂O градієнт), одержуючи 50мг

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-[2-(1H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

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

МС (ESP-) 354,1 (M-1).

Приклад 36

3-(2-азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,147ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і азеридину (0,297ммоль) в CH_3CN (2мл) залишають при перемішуванні, при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 18мг 3-(2-азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,43 (квінт, 2H, J=7,2Гц), 2,54 (с, 1H), 4,20 (т, 4H, J=7,5Гц), 6,81 (д, 1H, J=5,3Гц), 7,25 (дд, 2H, J=6,9, 6,9Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,65 (дд, 1H, J=7,4, 8,4Гц), 7,80 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,86 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,95 (дд, 1H, J=7,7, 7,9Гц), 8,35 (д, 1H, J=5,2Гц), 9,41 (д, 1H, J=8,9Гц).

МС (ESP+) 343,2 (M+1).

Приклад 37

Циклопентил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,137ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і циклопентиламіну (0,452ммоль) у CH_3CN (2мл) залишають при перемішуванні, при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 11мг циклопентил {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}аміну у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 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=4,8Гц), 7,26 (дд, 1H, J=7,1, 7,1Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,4Гц), 7,65 (м, 1H), 7,77 (д, 1H, J=7,8Гц), 7,86 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,94 (дд, 1H, J=7,9, 7,9Гц), 8,25 (д, 1H, J=5,4Гц), 9,50 (ушир.с, 1H).

МС (ESP+) 371,1 (M+1).

Приклад 38

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-((S)-1-фенілетил)амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,137ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і (S)-бензилметиламіну (1,37ммоль) у CH_3CN (2мл) залишають при перемішуванні, при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 11мг {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-((S)-1-фенілетил)аміну у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,54 (д, 3H, J=7,0Гц), 2,56 (с, 3H), 5,09 (ушир.с, 1H), 6,68 (д, 1H, J=5,2Гц), 7,31 (м, 1H), 7,44 (м, 6H), 7,65 (м, 1H), 7,77 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,85 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,96 (дд, 1H, J=8,3, 7,3Гц), 8,23 (м, 1H), 8,30 (д, 1H, J=5,0Гц).

МС(ESP+) 407,2 (M+).

Приклад 39

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(R)-1-фенілетил)амін

У запаяній ампулі розчин 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,137ммоль; див. приклад 2 для його одержання) і (R)-бензилметиламіну (1,37ммоль) у CH_3CN (2мл) залишають при перемішуванні при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 11мг {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-((S)-1-фенілетил)аміну у вигляді солі TFA.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,54 (д, 3H, J=7,0Гц), 2,56 (с, 3H), 5,09 (ушир.с, 1H), 6,68 (д, 1H, J=5,2Гц), 7,31 (м, 1H), 7,44 (м, 6H), 7,65 (м, 1H), 7,77 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,85 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,96 (дд, 1H, J=8,3, 7,3Гц), 8,23 (м, 1H), 8,30 (д, 1H, J=5,0Гц).

МС(ESP+) 407,2 (M+).

Приклад 40

8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин

Суміш бромистий водень/оцтова кислота (30мас.%, 7,70ммоль) і 1,0М бром/оцтова кислота (2,0ммоль) додають до розчину 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону (1,54ммоль; див. приклад 1(б) для його одержання) і каталітичної кількості ВНТ у льодяній оцтовій кислоті (10мл) при кімнатній температурі, при цьому відбувається утворення осаду. Через 1 годину реакційну суміш розбавляють ефіром (40мл), перемішують протягом 30хв., потім осад відфільтровують і промивають Et_2O (здійснюючи це якомога обережніше, щоб осад не висохнув повністю). Осад суспендують у CH_3CN (10мл), додають до суспензії основу Хініга (4,58ммоль) і 3-метил-2-амінопіридин (1,85ммоль) при кімнатній температурі і потім нагрівають протягом ночі при 55°C. При охолодженні до кімнатної температури утворюється осад. Суспензію розбавляють водою (10мл), фільтрують, промивають холодним CH_3CN , одержуючи 211мг твердої речовини жовто-коричневого кольору, ідентифікованої як

8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин.

Приклад 41

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

4,0н сірчану кислоту (0,06ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (1,96ммоль) додають до суспензії 8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,608ммоль; див. приклад 40 для його одержання) у метанолі (4мл) при 50 °C. Через 3,5 години реакційну суміш розбавляють

водою (10мл) і нагрівають при 50°C ще 0,5 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тиосульфатом натрію, рівень pH доводять до 6, використовуючи 1М NaOH, і фільтрують, одержуючи 0,200г твердої речовини жовто-коричневого кольору, ідентифікованої як 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-8-метил-2-(6-метилгаридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин.

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

МС (ESP+) 380,2 (M+1).

Приклад 42

4-[8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін

у запаяній ампулі суспензію

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,263ммоль; одержаний за способом прикладу 2) і NH₄OAc (6,60ммоль) у суміші 2:1 діоксан/вода (3мл) нагрівають при 100°C

протягом 7 днів. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють EtOAc (25мл), промивають водою, насиченим розчином солі, сушать (Na₂SO₄), концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (CH₃CN/H₂O градієнт із 0,1% TFA), і одержують 30мг твердої речовини, ідентифікованої як сіль TFA 4-[8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну.

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

МС (ESP+) 317,2 (M+1).

Приклад 43

4-[7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін

Суміші бромистий водень/оцтова кислота (30мас.%, 7,70ммоль) і 1,0М бром/оцтова кислота (2,0ммоль) додають до розчину 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону (1,54ммоль; див. приклад 1(b) для його одержання) і каталітичної кількості ВНТ у льодяній оцтовій кислоті (10мл) при кімнатній температурі, при цьому відбувається утворення осаду. Через 1 годину реакційну суміш розбавляють ефіром (40мл), перемішують протягом 30хв., потім осад, що випав, відфільтровують і промивають Et₂O (здійснюючи це якомога обережніше, щоб осад не висохнув повністю). Осад суспендують у CH₃CN, додають до суміші основу Хініга і 4-метил-2-амінопіридин (1,86ммоль) при кімнатній температурі і потім нагрівають протягом ночі при 55°C. Після охолодження до кімнатної температури утворюється осад. Суспензію розбавляють водою (10мл), фільтрують, промивають холодним CH₃CN, одержуючи 211мг твердої речовини, ідентифікованої як 7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): 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=5,4Гц), 9,41 (д, 1H, J=6,9Гц).

МС (ESP+) 373,3 (M+1).

Приклад 44

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

4,0н сірчану кислоту (0,02ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (Х ммоль) додають до суспензії 7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,274ммоль; одержаний за способом прикладу 1) у метанолі (3мл) при 55°C. Через 3,5 години реакційну суміш розбавляють водою (10мл) і нагрівають при 55°C ще 0,5 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тиосульфатом натрію, рівень pH доводять до 6, використовуючи 1М NaOH, і фільтрують, одержуючи 0,070г твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 2,42 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 7,11 (дд, 1H, J=1,6, 7,2Гц), 7,36 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,67 (ушир.с, 1H), 7,92 (м, 2H), 8,08 (д, 1H, J=5,5Гц), 8,98 (д, 1H, J=5,5Гц).

МС (ESP+) 380,2 (M+1).

Приклад 45

4-[7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін

у запаяній ампулі суспензію

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,184ммоль; див. приклад 44 для його одержання) і NH₄OAc (4,60ммоль) у суміші 2:1 діоксан/вода (3мл) нагрівають при 100°C протягом 7 днів. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють EtOAc (25мл), промивають водою, насиченим розчином солі, сушать (Na₂SO₄), концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (CH₃CN/H₂O градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 22мг твердої речовини, ідентифікованої як сіль TFA 4-[7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400МГц): 2,53 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 6,80 (д, 1H, J=6,0Гц), 7,19 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,47 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,71 (ушир.с, 1H), 7,78 (д, 1H, J=7,8Гц), 7,96 (дд, 1H, J=7,6, 7,6Гц), 8,23 (д, 1H, J=6,2Гц), 9,56 (д, 1H, J=6,4Гц).

МС (ESP+) 317,3 (M+1).

Приклад 46

6-хлор-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин

- Суміш бромистий водень/оцтова кислота (30мас.%, 7,70ммоль) і 1,0М бром/оцтова кислота (2,0ммоль) додають до розчину 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону (1,54ммоль; див. приклад 1(b) для його одержання) і каталітичної кількості ВНТ у льодяній оцтовій кислоті (10мл) при кімнатній температурі, при цьому відбувається утворення осаду. Через 1 годину реакційну суміш розбавляють ефіром (40мл), перемішують протягом 30хв., осад потім відфільтровують і промивають Et₂O (здійснюють це якомога обережніше, щоб осад не висохнув повністю). Осад суспендують у CH₃CN (10мл). До цієї суспензії додають 4-хлор-2-амінопіридин (1,85ммоль) і основу Хініга (4,58ммоль) і суміш залишають при перемішуванні протягом ночі при 55°C в атмосфері азоту. При охолодженні до кімнатної температури утворюється осад. Суспензію розбавляють водою (10мл), фільтрують і промивають холодним CH₃CN, одержуючи 124мг нечистої твердої речовини жовто-коричневого кольору, ідентифікованої як 6-хлор-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин.
- МС (ESP+) 368,0 (M+1).
- Приклад 47
- 6-хлор-3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин
- 4,0н сірчану кислоту (0,02ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (0,98ммоль) додають до суспензії 6-хлор-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,274ммоль; див. приклад 46 для його одержання) у метанолі (2мл) при 55 °С. Через 3,5 години реакційну суміш розбавляють водою (10мл) і нагрівають при 55°C протягом додатково 0,5 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тиосульфатом натрію, рівень рН доводять до 6, використовуючи 1М NaOH, і фільтрують, одержуючи 0,050г твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як нечистий 6-хлор-3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин.
- МС (ESP+) 400,0 (M+1).
- Приклад 48
- 4-[6-хлор-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін
- У запаяній ампулі суспензію 6-хлор-3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (0,125ммоль; див. приклад 47 для його одержання) і NH₄OAc (6,60ммоль) у суміші 1:1 діоксан/вода (2мл) нагрівають при 100°C протягом 5 днів. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють EtOAc (25мл), промивають H₂O, насиченим розчином солі, сушать (Na₂SO₄), концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (CH₃CN/H₂O градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 4мг твердої речовини, ідентифікованої як TFA сіль 4-[6-хлор-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну.
- ¹H ЯМР (d₆-DMCO, 400МГц): 2,50 (с, 3H), 6,84 (д, 1H, J=6,0Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,5Гц), 7,72 (д, 1H, J=10,1Гц), 7,86 (д, 1H, J=6,9Гц), 7,96 (м, 2H), 8,25 (д, 1H, J=6,0Гц), 9,72 (с, 1H).
- МС (ESP+) 337,1 (M+1).
- Приклад 49
- [2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл] метанол
- Суміші бромистий водень/оцтова кислота (30мас.%, 7,70ммоль) і 1,0М бром/оцтова кислота (2,0ммоль) додають до розчину 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону (1,54ммоль; див. приклад 1(b) для його одержання) і каталітичної кількості ВНТ у льодяній оцтовій кислоті (10мл) при -15 °С, при цьому утворюється осад. Через 0,25 години реакційну суміш розбавляють ефіром (40мл), перемішують протягом 5хв., потім осад відфільтровують і промивають з Et₂O у потоці азоту (здійснюючи це якомога обережніше, щоб осад не висохнув повністю). Осад додають у колбу, що містить (6-аміно-піридин-3-іл)метанол (2,06ммоль) в атмосфері азоту, суспендують у толуолі (8мл) і нагрівають до 100°C. Повільно додають діізопропілетиламін (11,4ммоль) і реакційну суміш залишають при перемішуванні при 100°C приблизно на 4 години. При охолодженні до кімнатної температури утворюється осад. Суспензію охолоджують до 0°C, фільтрують, промивають CH₃CN і сушать на повітрі, одержуючи 345мг твердої речовини жовто-коричневого кольору, ідентифікованої як [2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол.
- ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): 2,62 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 4,74 (с, 2H), 7,01 (д, 1H, J=5,5Гц), 7,24 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,29 (д, 1H, J=7,29Гц), 7,59 (м, 2H), 7,71 (т, 1H, J=7,5Гц), 8,29 (д, 1H, J=5,7Гц), 9,40 (ушир.с, 1H).
- МС (ESP+) 364,2 (M+1).
- Приклад 50
- [3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол
- 4,0н сірчану кислоту (0,12ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (9,8ммоль) додають до суспензії [2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанолу (0,95ммоль; див. приклад 49 для його одержання) у метанолі (50мл) при 50°C. Через 3,5 години реакційну суміш розбавляють водою (9,5мл) і нагрівають при 55°C ще 0,5 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тиосульфатом натрію, рівень рН доводять до 6, використовуючи 1М NaOH, і фільтрують, одержуючи 0,208г твердої речовини жовто-коричневого кольору, ідентифікованої як [3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол.
- ¹H ЯМР (d₆-DMCO, 400МГц): 2,40 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 4,57 (д, 2H, J=5,4Гц), 7,32 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,54 (дд, 1H, J=1,3, 9,0Гц), 7,87 (м, 3H), 8,05 (д, 1H, J=5,2Гц), 8,98 (д, 1H, J=5,4Гц), 9,31 (ушир.с, 1H).
- МС (ESP+) 400,2 (M+1).

Приклад 51

[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол

У запаяній ампулі розчин

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанолу (0,526ммоль; див. приклад 50 для його одержання) і NH_4OAc (10,5ммоль) у суміші 1:1 діоксан/вода (7мл) нагрівають при 100°C протягом 3 днів. Суміш охолоджують до кімнатної температури, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 49,3 мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як TFA сіль

[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанолу.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,530 (с, 3H), 4,64 (с, 2H), 6,80 (д, 1H, J=6,0Гц), 7,44 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,65 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,79 (д, 1H, J=8,0Гц), 7,85 (д, 1H, J=9,3Гц), 7,94 (дд, 1H, J=7,3, 7,3Гц), 8,24 (д, 1H, J=6,0Гц), 9,42 (ушир.с, 1H).

МС (ESP+) 333,4 (M+1).

Приклад 52

Метиловий ефір

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

Суміші бромистий водень/оцтова кислота (30мас.%, 7,53ммоль) і 0,98М бром/оцтова кислота (2,48ммоль) додають до розчину 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанолу (1,911ммоль; див. приклад 1(b) для його одержання) і каталітичної кількості ВНТ у льодяній оцтовій кислоті (10мл) при кімнатній температурі, при цьому утворюється осад. Через 0,25 години реакційну суміш розбавляють до 100мл ефіром, фільтрують, промивають ефіром, швидко сушать на повітрі у потоці азоту і додають у колбу, що містить метиловий ефір 6-амінонікотинової кислоти (2,036ммоль) в атмосфері азоту. Додають безводний ацетонітрил (5мл) і діізопропілетиламін (7,65ммоль) і одержаний розчин нагрівають до 80°C. Через 5,5 годин реакційну

суміш залишають охолоджуватися до кімнатної температури, при цьому утворюється осад. Суспензію фільтрують, промивають ацетонітрилом і сушать на повітрі, одержуючи 0,4816г твердої речовини жовто-коричневого кольору, ідентифікованої як нечистий метиловий ефір 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) 2,35 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 7,21 (д, J=5,26Гц, 1H), 7,22 (д, J=6,81Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,31Гц, 1H), 7,82 (J=9,67Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,36, 1,54Гц, 1H), 8,38 (д, J=5,33Гц, 1H), 10,34 (с, 1H).

МС (ESP+) 392,11(M+1).

Приклад 53

Метиловий ефір

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

4,0н сірчану кислоту (0,02ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (0,88ммоль) додають до суспензії метилового ефіру 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти (0,2664ммоль; див. приклад 52 для його одержання) у суміші 1:1 метанол/метиленхлорид (4мл) при 55°C. Через

6,6 години, реакційну суміш розбавляють водою (2мл) і нагрівають при 55°C протягом 0,75 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і нейтралізують (I_2 /крохмальний папір) насиченим тіосульфатом натрію. Потім реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом (20мл) і органічну фазу промивають 10% бікарбонатом натрію (5мл) і насиченим розчином солі (5мл), сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі, одержуючи 0,1026г твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як метиловий ефір 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц): 2,54 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 7,27 (д, J=6,60Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,30Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,80, 7,80Гц, 1H), 7,90 (J=8,10Гц, 1H), 8,01 (дд, J=9,30, 1,50Гц, 1H), 8,03 (д, J=5,40Гц, 1H), 8,74 (д, J=5,40Гц, 1H), 10,58 (с, 1H).

МС (ESP+) 424,15 (M+1).

Приклад 54

Метиловий ефір 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

Розчин метилового ефіру

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

(0,1717ммоль; див. приклад 53 для його одержання) і ацетату амонію (3,526ммоль) у суміші 2:1 діоксан/вода (3мл) нагрівають при 100°C у запаяній ампулі. Через 23,5 години реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури, фільтрують, тверду частину промивають ацетонітрилом і сушать на повітрі, одержуючи 0,0340г твердої речовини жовто-коричневого кольору. Цю тверду речовину очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 0,0295г твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як TFA сіль метилового ефіру

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц): 2,41 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,78 (д, J=5,69Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,44Гц, 1H), 7,4 (ушир.с, 2H), 7,80-7,86 (м, 4H), 8,22 (д, J=5,65Гц, 1H), 9,77 (с, 1H).

МС (ESP+) 361,4 (M+).

Приклад 55

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонова кислота

У запаяній ампулі, розчин метилового ефіру 3-(2-метилсульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти (2,30ммоль; див. приклад 53 для його одержання) і NH_4OAc (45,8ммоль) у суміші 1:1 діоксан/вода (30мл) нагрівають при 100°C протягом 3 днів. Суміш охолоджують до кімнатної температури, що приводить до утворення осаду, який відфільтровують і промивають водою, одержуючи 430мг суміші карбонової кислоти і складного ефіру. Суміш розчиняють у суміші 2:1 ТГФ/ H_2O (15мл), додають $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5,95ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Реакційну суміш нейтралізують, використовуючи 2М HCl , охолоджують до 0°C; фільтрують і промивають водою, одержуючи 370мг твердої речовини, ідентифікованої як

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонова кислота.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,39 (с, 3H), 6,75 (д, 1H, J=5,3Гц), 6,79 (ушир.с, 2H), 7,30 (дд, 1H, J=4,0, 4,3Гц), 7,83 (м, 5H), 8,29 (д, 1H, J=5,3Гц), 9,65 (ушир.с, 1H).

МС (ESP+) 347,7 (M+1).

Приклад 56

Метоксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають НАТУ (0,201ммоль) і переконуються у тому, що розчинилися всі речовини. Після цього додають DIEA (1,15ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні протягом 10хв. Потім додають гідрохлорид метоксіаміну (0,173ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→50% $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 28,9мг твердої речовини, ідентифікованої як TFA сіль метоксіаміду 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,52 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 6,92 (д, 1H, J=5,7Гц), 7,45 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,61 (ушир.с, 1H), 7,90 (м, 5H), 8,32 (д, 1H, J=5,4Гц), 9,69 (с, 1H).

МС 376,5 (ESP+) (M+1).

Приклад 57

Етиламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають НАТУ (0,201ммоль) і переконуються у тому, що розчинилися всі речовини. Після цього додають DIEA (0,720ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні на 10хв., потім додають суміш 2,0М етиламін/ТГФ (0,432ммоль), реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 41,0мг твердої речовини, ідентифікованої як TFA сіль етиламіду 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,17 (т, 3H, J=7,3Гц), 2,53 (с, 3H), 3,37 (м, 2H), 6,92 (д, 1H, J=5,8Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,70 (ушир.с, 1H), 7,93 (м, 4H), 8,33 (д, 1H, J=8,3Гц), 8,73 (дд, 1H, J=5,4, 5,4Гц), 9,71 (м, 1H).

МС (ESP+) 374,3 (M+1).

Приклад 58

(2-диметиламіноетил)амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають НАТУ (0,201ммоль), переконуючись, що розчинилися всі речовини. Після цього додають DIEA (0,720ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні на 10хв. Потім додають N,N-диметилетилдіамін (0,173ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 29,9мг твердої речовини, ідентифікованої як TFA сіль (2-диметиламіноетил)аміду 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,50 (с, 3H), 2,91 (д, 6H, J=4,6Гц), 3,34 (кв., 2H, J=5,5Гц), 3,69 (кв., 2H, J=5,7Гц), 6,90 (д, 1H, J=5,8Гц), 7,41 (д, 1H, J=7,2Гц), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,92 (м, 4H), 8,33 (д, 1H, J=5,9Гц), 8,96 (дд, 1H, J=5,7, 5,7Гц), 9,60 (ушир.с, 1H), 9,78 (м, 1H).

МС (ESP+) 417,5 (M+1).

Приклад 59

(2-метоксіетил)амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають НАТУ (0,201ммоль) переконуючись, що розчинилися всі речовини. Після цього додають DIEA (0,720ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні на 10хв. Потім додають метилоксіетиламін (0,288ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ з 0,1% TFA), одержуючи 36,1мг твердої речовини, ідентифікованої як TFA сіль (2-метоксіетил)аміду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

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

МС (ESP+) 404,7 (M+1).

Приклад 60

([1,4]діоксан-2-ілметил)амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають HATU (0,201ммоль) переконуючись, що розчинилися всі речовини. Після цього додають DIEA (0,720ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні протягом 10хв. Потім додають [1,4]діоксан-2-ілметиламін (0,202ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% CH₃CN:H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 30,0мг твердої речовини, ідентифікованої як TFA сіль ([1,4]діоксан-2-ілметил)аміду 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

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

МС (ESP+) 446,3 (M+1).

Приклад 61

Метилловий ефір

3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають HATU (0,201ммоль) переконуючись, що розчинилися всі речовини. Після цього додають DIEA (0,720ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні на 10хв. Потім додають метилловий ефір 3-амінопропіонової кислоти (0,202ммоль), реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% CH₃CN:H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 27,3мг твердої речовини, ідентифікованої як TFA сіль метилового ефіру 3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоніл]аміно]протонової кислоти.

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

МС (ESP+) 432,2 (M+1).

Приклад 62

([1,4] діоксан-2-ілметил)амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають HATU (0,201ммоль) переконуючись, що розчинилися всі речовини. Після цього додають DIEA (0,720ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні на 10хв. Потім додають (не сим.)-N,N-диметилгідразин (0,202ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% CH₃CN:H₂O з 0,1% TFA), одержуючи 9,8мг твердої речовини, ідентифікованої як TFA сіль ([1,4]діоксан-2-ілметил)аміду 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти.

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

МС (ESP+) 389,2 (M+1).

Приклад 63

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоніл]метансульфонамід

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (60мг, 0,173ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають HATU (92мг, 0,242ммоль) переконуючись, що розчинилися всі речовини. Після цього додають DIEA (150мкл, 0,865ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні на 10хв. Потім додають метилсульфонамін (20мг, 0,207ммоль), реакційну суміш перемішують протягом 2 годин та аналізують, використовуючи ВЕРХ. Реакційну суміш очищують, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% CH₃CN:H₂O з 0,1% TFA). (Домішки за даними ЯМР).

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

МС (ESP+) 424,3 (M+1).

Приклад 64

(2-тіофен-2-ілметил)амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти

У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову

кислоту (50мг, 0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають НАТУ (77мг, 0,201ммоль), переконуючись, що весь матеріал розчинився. Після цього додають додатково DIEA (180мкл, 0,720ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні на 10хв. Потім додають 2-тіофен-2-ілетиламін (21мкл, 0,173ммоль), реакційну суміш перемішують протягом 2 годин та аналізують, використовуючи ВЕРХ. Реакційну суміш очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% CH₃CN:H₂O з 0,1% TFA).

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

МС (ESP+) 456,1 (M+1).

Приклад 65

Циклопропіламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти
У колбу додають 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (50мг, 0,144ммоль; див. приклад 55 для її одержання) з ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішують доти, доки не розчиняться всі речовини. Потім додають НАТУ (77мг, 0,201ммоль), переконуючись, що розчинилися всі речовини. Після цього додають додатково DIEA (180мкл, 0,720ммоль). Дану суміш залишають при перемішуванні на 10хв. Потім додають циклопропіламін (12мкл, 0,173ммоль), реакційну суміш перемішують протягом 2 годин та аналізують, використовуючи ВЕРХ. Реакційну суміш очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ (5→40% CH₃CN:H₂O з 0,1% TFA).

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

МС (ESP+) 386,4 (M+1).

Приклад 66

4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-морфолін-4-іл]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол
Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-олу (30мг, 0,08ммоль; див. приклад 67 для його одержання), морфоліну (15мкл, 0,17ммоль), Pd(OAc)₂ (9мг, 0,04ммоль), NaOtBu (19мг, 0,198ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламідо)біфенілу (20мг, 0,05ммоль) у діоксані (600мкл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (105°C) протягом 1,5 години.
Суміш розбавляють CH₂Cl₂ (2мл) і фільтрують через целіт. Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (C18, H₂O:MeCN градієнт), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини червоного кольору (3,1мг, 10%).

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

МС (ESP+) 403 (M+1).

Приклад 67

4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол
Суміш 8-бром-3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метил-піридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (877мг, 1,91ммоль; одержаний за способом прикладу 2), NH₄OAc (3г), H₂O (3мл) і діоксану (10мл) у ДМСО (11мл) кип'ятять зі зворотним холодильником (12 годин). Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок ретельно розтирають з водою, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (682мг, 90%).

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

МС (ESP+) 396 (M+1).

Приклад 68

4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-піридин-3-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол
Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-олу (50мг, 0,13ммоль; див. приклад 67 для його одержання), 2-піридин-3-ілетиламіну (34мг, 0,2 ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) у мікрохвильовій печі протягом 30хв. Суміш розбавляють CH₂Cl₂ (2мл) і MeOH (100мкл) і пропускають через шар SiO₂. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (C18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини червоного кольору (5мг, 9%).

МС (ESP+) 438 (M+1).

Приклад 69

4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-піридин-2-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол
Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-олу (50мг, 0,13ммоль; див. приклад 67 для його одержання), 2-піридин-2-ілетиламіну (34мг, 0,28ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) у мікрохвильовій печі протягом 30хв. Суміш розбавляють CH₂Cl₂ (2мл) і MeOH (100мкл) і пропускають через шар SiO₂. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (C18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)) одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (3мг, 5%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 8,63 (с, J=4,2Гц 1H), 7,79 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,64 (тд, J=7,9, 2,0Гц, 1H), 7,22

(м, 2H), 6,61 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 3,73 (кв., J=6,4Гц, 2H), 3,24 (т, J=6,4Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

МС (ESP+) 438 (M+1).

Приклад 70

4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-піридин-4-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол

Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-олу (50мг, 0,13ммоль; див. приклад 67 для його одержання), 2-піридин-4-ілетиламіну (34мг, 0,28ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) у мікрохвильовій печі протягом 30хв. Суміш розбавляють CH₂Cl₂ (2мл) і MeOH (100мкл) і пропускають через шар SiO₂. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (С18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2мг, 4%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 8,57 (м, 2H), 7,9 (с, 1H), 7,79 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,23 (м, 3H), 6,59 (д, J=6,0Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,39 (т, J=6,1Гц, 1H), 3,64 (кв., J=7,0Гц, 2H), 3,08 (т, J=7,0Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

МС (ESP+) 438 (M+1).

Приклад 71

4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-морфолін-4-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол

Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-олу (50мг, 0,13ммоль; див. приклад 67 для його одержання), 2-морфолін-4-ілетиламіну (36мг, 0,28ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) у мікрохвильовій печі протягом 30хв. Суміш розбавляють CH₂Cl₂ (2мл) і MeOH (100мкл) і пропускають через шар SiO₂. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (С18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (4,5мг, 8%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 8,11 (ушир.с, 1H), 7,80 (т, J=7,7Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,61 (д, J=6,50Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,84 (м, 4H), 3,48 (т, J=5,5Гц, 2H), 2,89 (т, J=6,1Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,69 (с, 4H), 2,36 (с, 3H).

МС (ESP+) 446 (M+1).

Приклад 72

[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(3-морфолін-4-іл)проп

іл)амін
Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну (50мг, 0,13ммоль), 3-морфолін-4-ілпропіламіну (35мг, 0,28ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль), H₂O (5мкл) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрують через целіт. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (С18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (5мг, 8%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 8,42 (с, 1H), 8,14 (д, J=5,1Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,8Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,1Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,8Гц, 1H), 6,67 (д, J=5,1Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,79 (т, J=5,5Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,8 (м, 4H), 3,36 (кв., J=6,3Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,53 (т, J=7,1Гц, 2H), 2,49 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 1,92 (квінт., J=6,1Гц, 2H).

МС (ESP+) 459 (M+1).

Приклад 73

[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-морфолін-4-ілетил)амін

Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну (50мг, 0,13ммоль), 2-морфолін-4-ілетиламіну (32мг, 0,28ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль), H₂O (5мкл) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрують через целіт. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (С18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини червоного кольору (6мг, 10%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 8,44 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,0Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,4Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,7Гц, 1H), 6,66 (д, J=5,5Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,57 (т, J=5,3Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,76 (м, 4H), 3,37 (кв., J=6,1Гц, 2H), 2,74 (т, J=6,3Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,54 (м, 4H), 2,31 (с, 3H).

МС (ESP+) 445 (M+1).

Приклад 74

4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-морфолін-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін

Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну (50мг, 0,13ммоль), морфоліну (25мкл, 0,29ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль), H₂O (5мкл) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрують через целіт. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (С18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини червоного кольору (2,9мг, 6%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 8,70 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,5Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8Гц,

1H), 7,14 (д, J=7,6Гц, 1H), 6,84 (д, J=5,5Гц, 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).

МС (ESP+) 402 (M+1).

Приклад 75

[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-3-ілетил)амін

Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну (50мг, 0,13ммоль), 2-піридин-3-ілетиламіну (33мг, 0,29ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль), H₂O (5мл) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрують через целіт. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (C18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄CO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини червоного кольору (6,5мг, 11%).

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

МС (ESP+) 437 (M+1).

Приклад 76

[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-2-ілетил)амін

Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну (50мг, 0,13ммоль), 2-піридин-2-ілетиламіну (33мг, 0,29ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль), H₂O (5мл) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрують через целіт. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (C18 H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини червоного кольору (2,6мг, 5%).

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

МС (ESP+) 437 (M+1).

Приклад 77

[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-4-ілетил)амін

Суміш 4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіну (50мг, 0,13ммоль), 2-піридин-4-ілетиламіну (33мг, 0,29ммоль), Pd(OAc)₂ (15мг, 0,07ммоль), NaOtBu (32мг, 0,33ммоль), H₂O (5мл) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-N,N-диметиламіно)біфенілу (33мг, 0,084ммоль) у діоксані (1мл) дегазують, використовуючи N₂. Реакційну суміш нагрівають (160°C) протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрують через целіт. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ (C18, H₂O:MeCN градієнт (10мМ NH₄HCO₃ буфер)), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини червоного кольору (6мг, 11%).

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

МС (ESP+) 437 (M+1).

Приклад 78

Етиловий ефір

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

Суміші бромистий водень/оцтова кислота (30мас.%, 40,11ммоль) і 1,00М бром/оцтова кислота (8,02ммоль) додають до розчину 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону (6,17ммоль; див. приклад 1(b) для його одержання) і каталітичної кількості ВНТ у льодяній оцтовій кислоті (29,6мл) при кімнатній температурі до утворення осаду. Через 0,3 години реакційну суміш розбавляють до 400мл ефіром, фільтрують, промивають ефіром, швидко сушать в атмосфері газоподібного N₂, одержуючи тверду речовину оранжевого кольору. Цю тверду речовину поміщають у колбу, яка містить етиловий ефір 2-аміноізонікотинової кислоти (6,17ммоль). Додають толуол (20мл) і суспензію нагрівають до 100°C. По краплях додають діізопропілетиламін (24,68ммоль). Через 3,3 години реакційну суміш залишають охолоджуватися до 0°C, при цьому утворюється осад. Суспензію фільтрують, тверду частину промивають ацетонітрилом і сушать на повітрі, одержуючи 1,160г твердої речовини, ідентифікованої як етиловий ефір 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфаніл-піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

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

МС (ESP+) 406,4 (M+1).

Приклад 79

Етиловий ефір

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

4,0н сірчану кислоту (0,33ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (9,44ммоль) додають до суспензії етилового ефіру 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

(2,86ммоль; див. приклад 78 для його одержання) у суміші 1:1 етанол/дихлорметан (25мл) при 55°C. Через 5,25 години реакційну суміш розбавляють водою (25мл) і нагрівають при 55°C протягом додатково 1 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тіосульфатом натрію і потім екстрагують дихлорметаном (300мл). Органічну фазу промивають насиченим бікарбонатом натрію (125мл) і насиченим розчином солі (125мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі, одержуючи 1,264г твердої речовини, ідентифікованої як етиловий ефір 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

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

МС (ESP+) 438,4 (M+1).

Приклад 80

Етиловий ефір 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

Розчин етилового ефіру

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (6,35ммоль; див. приклад 79 для його одержання) і ацетату амонію (190,50ммоль) у суміші 2:1 діоксан/вода (84мл) нагрівають при 100°C протягом 5 днів. Потім реакційний розчин концентрують у вакуумі, розбавляють водою (приблизно 100мл), одержуючи осад, який фільтрують, промивають водою і сушать на повітрі одержуючи 2,035г твердої речовини, ідентифікованої як етиловий ефір 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

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

МС (ESP+) 375,3 (M+1).

Приклад 81

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а] піридин-7-карбонова кислота

Моногідрат гідроксиду літію (0,967ммоль) додають до розчину етилового ефіру 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,134ммоль; див. приклад 80 для його одержання) у суміші 2:1 тетрагідрофуран/вода (2,7мл). Через 2 години реакційну суміш концентрують у вакуумі, для видалення органічної фази, розбавляють водою (~3мл) і підкислюють до pH 5 10% HCl.

Реакційну суміш охолоджують до 0°C, одержуючи осад, який відфільтровують, промивають водою і сушать на повітрі. Одержаний твердий продукт очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 33мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

¹H (d₅-DMCO, 300МГц): 2,42 (с, 3H), 6,59 (д, J=5,3Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 7,27 (д, J=7,3Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,3, 1,7Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,06 (м, 1H), 8,16 (д, J=5,3Гц, 1H), 9,37 (д, J=7,2Гц, 1H).

МС (ESP+) 347,5 (M+1).

Приклад 82

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоніл]метансульфонамід

HATU (0,405ммоль), діізопропілетиламін (1,445ммоль) і метансульфонамід (0,347ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,289ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (2,9мл) при кімнатній температурі. Через 0,7 години додають HATU (0,405ммоль), діізопропілетиламін (1,445ммоль) і метансульфонамід (0,347ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом додатково 2,75 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 65мг твердої речовини, ідентифікованої як три-TFA сіль N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоніл]метансульфонамід.

¹H (d₅-DMCO, 300МГц): 3,44 (с, 3H), 6,82 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,56 (дд, J=7,4, 1,8Гц, 1H), 7,82 (ушир.с, 2H), 7,86 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,95 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,25 (д, J=6,0Гц, 1H), 8,49 (м, 1H), 9,62 (д, J=7,4Гц, 1H).

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

Приклад 83

Циклопропіламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

HATU (0,304ммоль), діізопропілетиламін (1,085ммоль) і циклопропіламін (0,260ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,217ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (2,2мл) при кімнатній температурі. Через 3,25 години реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 81мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль циклопропіламід.

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.
¹H (d₅-DMCO, 300МГц): 0,64 (м, 2H), 0,75 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,91 (м, 1H), 6,82 (д, J=6,1Гц, 1H), 7,20 (ушир.с, 2H), 7,43 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,54 (дд, J=7,5, 1,6Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,4Гц, 1H), 7,94 (т, J=7,7Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,2Гц, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,82 (д, J=4,0Гц, 1H), 9,62 (д, J=7,4Гц, 1H).

МС (ESP+) 386,5 (M+1).

Приклад 84

(2-тіофен-2-ілетил)амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (0,720ммоль) і 2-тіофенетиламін (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 18 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 81 мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль (2-тіофен-2-ілетил)аміду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 300МГц): 2,50 (с, 3H), 3,13 (т, J=6,6Гц, 2H), 3,57 (м, 2H), 6,83 (д, J=6,1Гц, 1H), 6,96 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,4Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,96 (т, J=7,9Гц, 1H), 8,23 (д, J=6,2Гц, 1H), 8,30 (м, 1H), 9,04 (м, 1H), 9,61 (д, J=7,3Гц, 1H).

МС (ESP+) 456,22 (M+1).

Приклад 85

Етил амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (0,720ммоль) і етиламін (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 20 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 59мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль етиламіду 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 300МГц): 1,18 (т, J=7,2Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 6,84 (д, J=6,2Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,57 (дц, J=7,4, 1,9Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,96 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,2Гц, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,88 (т, J=5,6Гц, 1H), 9,65 (д, J=7,4Гц, 1H).

МС (ESP+) 374,21 (M+1).

Приклад 86

Метоксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (1,008ммоль) і гідрохлорид метоксіаміну (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 20 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 59мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль метоксіаміду 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 300МГц): 2,50 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 6,78 (д, J=5,9Гц, 1H), 7,41 (м, ги), 7,55 (ушир.с, 2H), 7,82 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,92 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,22 (д, J=5,9Гц, 1H), 9,59 (д, J=7,8Гц, 1H), 12,15 (ушир.с, 1H).

МС (ESP+) 376,17 (M+1).

Приклад 87

(2-аміноетил)амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (0,720ммоль) і трет-бутиловий ефір N-(2-аміноетил)карбамінової кислоти (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 18 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі і потім розчиняють у суміші 1:1 дихлорметан/TFA (1мл) при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 17мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль (2-аміноетил)аміду 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 300МГц): 2,46 (с, 3H), 3,05 (кв., J=5,9Гц, 2H), 3,57 (дт, J=5,9Гц, 5,9Гц, 2H), 6,74 (д, J=5,8Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,4, 1,8Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,85 (ушир.с, 2H), 7,89 (д, J=7,7Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,8Гц, 1H), 8,32 (дд, J=1,7, 0,8Гц, 1H), 8,97 (т, J=5,7Гц, 1H), 9,58 (дд, J=7,4, 0,7Гц, 1H).

МС (ESP+) 389,21 (M+1).

Приклад 88

(Піперидин-3-ілметил)амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (0,720ммоль) і (3-амінометил)-1-N-Вос-піперидин (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 18 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі і потім розчиняють у суміші 1:1

дихлорметан/TFA (1мл) при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищують, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 32мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль (піперидин-3-ілметил)аміду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 400МГц): 1,37 (кв., J=12,2Гц, 2H), 1,86 (д, J=13,9Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,87 (кв., J=11,3Гц, 2H), 3,28 (м, 4H), 6,73 (д, J=5,8Гц, 1H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,36 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,48 (дд, J=7,4, 1,8Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,88 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, J=5,8Гц, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,50 (ушир.с, 1H), 8,92 (т, J=6,0Гц, 1H), 9,55 (д, J=7,4Гц, 1H).

МС (ESP+) 443,16 (M+1).

Приклад 89

2,2-диметилгідразид 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (0,720ммоль) і (не сим.) диметилгідразин (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 15 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищують, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 31мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль 2,2-диметилгідразиду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,50 (с, 3H), 2,71 (с, 6H), 6,81 (д, J=5,9Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,69 (ушир.с, 2H), 7,83 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,94 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,9Гц, 1H), 8,26 (м, 1H), 9,62 (д, J=7,4Гц, 1H), 10,10 (с, 1H).

МС (ESP+) 389,16 (M+1).

Приклад 90

Метиловий ефір

3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (1,008ммоль) і гідрохлорид метилового ефіру 3-амінопропіонової кислоти (0,173ммоль) додають до суспензії

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 15 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищують, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 31мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль метилового ефіру

3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,50 (с, 3H), 2,66 (т, J=6,9Гц, 2H), 3,56 (дд, J=12,3, 6,7Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 6,80 (д, J=5,9Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,4, 1,8Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,94 (т, J=7,7Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,9Гц, 1H), 8,29 (дд, J=1,8, 0,8Гц, 1H), 8,96 (т, J=5,4Гц, 1H), 9,62 (д, J=7,4Гц, 1H).

МС (ESP+) 432,06 (M+1).

Приклад 91

[(1,4)діоксан-2-ілметил]амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (0,720ммоль) і C-[(1,4)діоксан-2-ілметил]амінін (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 15 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищують, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 31мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль [(1,4)діоксан-2-ілметил]аміду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,50 (с, 3H), 3,28 (дд, J=11,3, 9,8Гц, 1H), 3,35 (кв., J=5,7Гц, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,65 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 6,81 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,55 (дд, J=7,4, 1,7Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,94 (т, J=7,7Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,0Гц, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,96 (т, J=5,8Гц, 1H), 9,62 (д, J=7,4 Гц, 1H).

МС (ESP+) 446,55 (M+1).

Приклад 92

(2-гідроксіетил)амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (0,720ммоль) і етаноламін (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 17,25 години реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищують, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 39мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль (2-гідроксіетил)аміду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

^1H (d_6 -ДМСО, 400МГц): 2,50 (с, 3H), 3,39 (дт, J=6,0, 6,0Гц, 2H), 3,57 (т, J=6,2Гц, 2H), 6,78 (д, J=6,0Гц,

1Н), 7,41 (д, J=7,8Гц, 1Н), 7,55 (дд, J=7,5, 1,8Гц, 1Н), 7,63, (ушир.с, 2Н), 7,83 (д, J=7,8Гц, 1Н), 7,93 (д, J=7,8Гц, 1Н), 8,21 (д, J=5,9Гц, 1Н), 8,32 (дд, J=1,7, 0,8Гц, 1Н), 8,86 (т, J=5,5Гц, 1Н), 9,61 (д, J=7,4Гц, 1Н).

МС (ESP+) 390,48 (M+1).

Приклад 93

(2-диметиламіноетил)амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (0,720ммоль) і N,N-диметилетилендіамін (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

(0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 17,5 години реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 28мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль (2-диметиламіноетил)аміду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

¹Н (d₆-ДМСО, 400МГц, ротамери): 2,49 (с, 3Н), 2,88 (с, 3Н), 2,89 (с, 3Н), 3,32 (т, J=5,8Гц, 1Н), 3,33 (т, J=5,8Гц, 1Н), 3,67 (дт, J=5,8Гц, 1Н), 6,80 (д, J=6,0Гц, 1Н), 7,41 (д, J=7,8Гц, 1Н), 7,52 (дд, J=7,3, 1,6Гц, 1Н), 7,82 (д, J=7,8Гц, 1Н), 7,98 (т, J=7,8Гц, 1Н), 8,23 (д, J=6,0Гц, 1Н), 8,34 (м, 1Н), 9,08 (т, J=5,7Гц, 1Н), 9,46 (ушир.с, 1Н), 9,65 (д, J=7,3Гц, 1Н).

МС (ESP+) 417,26 (M+1).

Приклад 94

(2-оксо-2-піридин-3-ілетил)амід

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (1,008ммоль) і гідрохлорид 2-аміно-1-піридин-3-іл-етанону (0,173ммоль) додають до суспензії

3-(2-аміношримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти (0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 17,75 години реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 28мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль (2-оксо-2-піридин-3-ілетил)аміду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

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

МС (ESP+) 465,13 (M+1).

Приклад 95

Гідроксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

НАТУ (0,202ммоль), діізопропілетиламін (1,008ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,173ммоль) додають до суспензії 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти

(0,144ммоль; див. приклад 81 для її одержання) у N,N-диметилформаміді (1,4мл) при кімнатній температурі. Через 22 години реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 27мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль гідроксіаміду

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти.

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

МС (ESP+) 362,05 (M+1).

Приклад 96

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламін

Суміші бромистий водень/оцтова кислота (30мас.%, 75,0ммоль) і 1,00М бром/оцтова кислота (32,5ммоль) додають до розчину 1-(6-метилпіридин-2-іл)-2-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону (25,0ммоль; див. приклад 1(б) для його одержання) і каталітичної кількості ВНТ у льодяній оцтовій кислоті (120мл) при кімнатній температурі до утворення осаду. Через 0,5 години реакційну суміш розбавляють до 400мл ефіром, фільтрують, промивають ефіром, швидко сушать в атмосфері N₂, одержуючи тверду речовину оранжевого кольору. Цю тверду речовину додають до розчину 2,4-діамінопіримідину (25,0ммоль) і діізопропілетиламіну (10,0ммоль) в етанолі (270мл) при 85°C. Через 3,5 години реакційну суміш залишають охолоджуватися до 0°C, при цьому утворюється осад. Суспензію фільтрують, тверду частину промивають етанолом і сушать на повітрі, одержуючи тверду речовину. Дану тверду речовину суспендують з 2н водним гідроксидом натрію, фільтрують і промивають водою, одержуючи 5,059г твердої речовини, ідентифікованої як

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламін.

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

МС (ESP+) 350,4 (M+1).

Приклад 97

N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілп

ропіонамід

N,N-диметилформамід (0,9ммоль) і тіонілхлорид (54,0ммоль) додають до суспензії 3-піридинпропанової кислоти (18,0ммоль) у хлороформі (180мл) при кімнатній температурі. Суспензію нагрівають при 60°C протягом 0,5 години, охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Цю тверду речовину додають до суспензії 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіну (1,14ммоль; див. приклад 96 для його одержання) у піридині (40мл) при 0 °C. Суспензію нагрівають до кімнатної температури. Через 23,75 години, суспензію нагрівають при 50°C ще протягом 2,25 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою (приблизно 80мл) і перемішують протягом 0,5 години. Реакційну суміш заморожують при 0°C. Через 3 дні реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, фільтрують і промивають водою, одержуючи 398мг N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід.

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

МС (ESP+) 483,5 (M+1).

Приклад 98

N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід

4,0н сірчану кислоту (0,2ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (2,71ммоль) додають до суспензії N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід (0,82ммоль; див. приклад 97 для його одержання) у метанолі (20мл) при 55 °C. Через 18,5 години реакційну суміш розбавляють водою (20мл) і нагрівають при 55°C ще протягом 0,75 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тіосульфатом натрію, нейтралізують насиченим бікарбонатом натрію і потім охолоджують при 0°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш фільтрують, промивають сумішшю 1:1 метанол/вода, одержуючи 302мг N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід.

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

МС (ESP+) 515,6 (M+1).

Приклад 99

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід
Розчин

N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід (0,59ммоль; див. приклад 98 для його одержання) і гідроксиду амонію (17,70ммоль) у діоксані (10мл) нагрівають при 100°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі і розбавляють водою, одержуючи осад, який відфільтровують, промивають водою і сушать на повітрі. Одержаний твердий продукт очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 42мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300МГц): 2,52 (с, 3H), 2,94 (т, J=7,3Гц, 2H), 3,10 (т, J=7,3Гц, 2H), 6,85 (д, J=6,2Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,93 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,8Гц, 1H), 8,16 (д, J=6,2Гц, 1H), 8,26 (д, J=7,8Гц, 1H), 8,68 (д, J=5,4Гц, 1H), 8,77 (м, 1H), 10,08 (д, J=7,8Гц, 1H), 11,38 (с, 1H).

МС (ESP+) 452,19 (M+1).

Приклад 100

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксибеніл)ацетамід
3-метоксибенілацетилхлорид (0,58ммоль) додають до суспензії 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіну (0,29ммоль; див. приклад 96 для його одержання) у піридині (3мл) при кімнатній температурі, потім нагрівають при 60°C. Через 28 годин реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають додатково 2-метоксибенілацетилхлорид (1,16ммоль). Потім реакційну суміш нагрівають при 80°C ще протягом 21 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою (приблизно 10мл) і перемішують протягом 0,25 години. Потім реакційну суміш фільтрують і промивають водою, одержуючи 200 мг нечистої твердої речовини, що містить 2-(3-метоксибеніл)-N-[2-(6-метилгаридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]ацетамід. Неочищений матеріал використовують без додаткового очищення.

МС (ESP+) 498,4 (M+1).

Приклад 101

N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксибеніл)ацетамід

- 4,0н сірчану кислоту (0,1ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфраму натрію і 30мас.% перекису водню (1,32ммоль) додають до суспензії 2-(3-метоксифеніл)-N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]ацетаміду (0,40ммоль) у метанолі (10мл) і нагрівають при 55°C. Через 22,5 години реакційну суміш розбавляють водою (10мл) і нагрівають при 55°C протягом додатково 1 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тиосульфатом натрію, нейтралізують насиченим бікарбонатом натрію і потім охолоджують при 0°C протягом ночі. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, концентрують у вакуумі і знову розчиняють в етилацетаті (25мл) і воді (10мл). Органічну і водну фази розділяють і органічний шар промивають водою (1x10мл), насиченим бікарбонатом натрію (1x10мл) і насиченим розчином солі (1x10мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі, одержуючи 180мг нечистої твердої речовини, що містить N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксифеніл)ацетамід. Неочищений матеріал використовують без додаткового очищення.
- 15 МС (ESP+) 530,10 (M+1).
Приклад 102
N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксифеніл)ацетамід
Розчин
N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксифеніл)ацетаміду (0,34ммоль; див. приклад 101 для його одержання) і гідроксиду амонію (10,20ммоль) у діоксані (6мл) нагрівають при 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, розбавляють водою і перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Водний шар екстрагують етилацетатом (2x25мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим бікарбонатом натрію (1x20мл) і насиченим розчином солі (1x20мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі. Одержаний твердий продукт очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 8мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як біс-TFA сіль N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксифеніл)ацетаміду.
- 20 ¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300МГц): 2,53 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 6,83 (д, J=6,2Гц, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 7,26 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,93 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,7Гц, 1H), 8,14 (д, J=6,2Гц, 1H), 10,07 (д, J=7,7Гц, 1H), 11,53 (с, 1H).
МС (ESP+) 467,20 (M+1).
Приклад 103
N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід
Пропіонілхлорид (1,14ммоль) додають до суспензії 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіну (0,57ммоль; див. приклад 96 для його одержання) у піридині (5,7мл) при кімнатній температурі і суспензію нагрівають до 50 °C. Через 19 годин реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають додатково пропіонілхлорид (1,14ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 50°C ще протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою (приблизно 15мл) і заморожують при 0°C. Через 4 дні реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, фільтрують і промивають водою, одержуючи 208мг N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонаміду.
- 40 ¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300МГц): 1,10 (т, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,50 (кв., 2H), 2,58 (с, 3H), 7,31 (дд, J=2,1, 6,5Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,4Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 8,03 (д, J=7,7Гц, 1H), 8,55 (д, J=5,4Гц, 1H), 9,50 (д, J=7,7Гц, 1H), 11,11 (с, 1H).
МС (ESP+) 406,25 (M+1).
Приклад 104
N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід
4,0н сірчану кислоту (0,1ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфраму натрію і 30мас.% перекису водню (1,69ммоль) додають до суспензії N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонаміду (0,51ммоль; див. приклад 103 для його одержання) у метанолі (13мл) і нагрівають до 55 °C. Через 19,5 години реакційну суміш розбавляють водою (13мл) і нагрівають при 55°C ще протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тиосульфатом натрію, нейтралізують насиченим бікарбонатом натрію і потім охолоджують при 0°C протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують, промивають водою, одержуючи 176мг N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонаміду.
- 55 ¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300МГц): 1,10 (т, J=7,5Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,50 (кв., 2H), 3,50 (с, 3H), 7,35 (дд, J=1,9, 6,7Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 8,06 (д, J=7,8Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,4Гц, 1H), 8,97 (д, J=5,4Гц, 1H), 9,56 (д, J=7,8Гц, 1H), 11,19 (с, 1H).
МС (ESP+) 438,4 (M+1).
Приклад 105
N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід
Розчин
N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонаміду (0,39ммоль; див. приклад 104 для його одержання) і гідроксиду амонію (11,73ммоль) у діоксані (9мл) нагрівають

при 100°C протягом 6 годин. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі та одержану тверду речовину очищують, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 120мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як біс-TFA сіль

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід.

¹H ЯМР (d₆-DMCO, 300МГц): 1,10 (т, J=7,5Гц, 3H), 2,50 (кв., 2H), 2,53 (с, 3H), 6,85 (д, J=6,2Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,87 (ушир.с, 2H), 7,94 (т, J=7,8Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,8Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,2Гц, 1H), 10,09 (д, J=7,8Гц, 1H), 11,28 (с, 1H).

МС (ESP+) 375,2 (M+1).

Приклад 106

3,3-диметил-N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]бутирамід

Трет-бутилацетилхлорид (0,58ммоль) додають до суспензії 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіну (0,57ммоль; див. приклад 96 для його одержання) у піридині (3мл) при кімнатній температурі. Через 25 годин додають додатково трет-бутилацетилхлорид (0,58ммоль) і реакційну суміш перемішують ще протягом 17 годин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (20мл) і водою (10мл). Органічну і водну фази розділяють і органічний шар промивають водою (1х10мл) і насиченим розчином солі (1х10мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі, одержуючи 173мг

3,3-диметил-N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]бутирамід.

¹H ЯМР (d₆-DMCO, 300МГц): 0,98 (с, 9H), 2,08 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 7,31 (дд, J=1,6, 6,6Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,4Гц, 1H), 7,82 (м, 2H), 8,06 (д, J=7,8Гц, 1H), 8,55 (д, J=5,4Гц, 1H), 9,51 (д, J=7,8Гц, 1H), 11,06 (с, 1H).

МС (ESP+) 448,5 (M+1).

Приклад 107

N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутирамід

4,0н сірчану кислоту (0,1ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (1,25ммоль) додають до суспензії 3,3-диметил-N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]бутирамід (0,38ммоль; див. приклад 106 для його одержання) у метанолі (10мл) при 55°C. Через 20,5 години реакційну суміш розбавляють водою (10мл) і нагрівають при 55°C додатково протягом 0,75 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тиосульфатом натрію, нейтралізують насиченим бікарбонатом натрію і потім охолоджують до 0°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш фільтрують, промивають сумішшю 1:1 метанол/вода, одержуючи 82мг N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутирамід.

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

МС (ESP+) 480,5 (M+1).

Приклад 108

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутирамід
Розчин

N-3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутирамід у (0,17ммоль; див. приклад 107 для його одержання) і гідроксиду амонію (5,10ммоль) у діоксані (4мл) нагрівають при 100°C протягом 19 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, розбавляють водою і перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Одержаний твердий продукт відфільтровують, промивають водою та очищують, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 8мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як біс-TFA сіль N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутирамід.

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

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

Приклад 109

N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамід

Гідрохлорид нікотиніоїлхлориду (0,58ммоль) додають до суспензії 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіну (0,29ммоль; див. приклад 96 для його одержання) у піридині (3мл) при кімнатній температурі. Через 24 години реакційну суміш розбавляють водою (10мл), фільтрують і промивають водою, одержуючи 100мг N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотин-аміду.

¹H ЯМР (d₆-DMCO, 300МГц): 2,43 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 7,32 (м, 1H), 7,47 (д, J=5,3Гц, 1H), 7,61 (дд, J=4,8, 8,0Гц, 1H), 7,85 (м, 2H), 8,13 (д, J=7,7Гц, 1H), 8,40 (дт, J=1,9, 8,0Гц, 1H), 8,58 (д, J=5,3Гц, 1H),

8,80 (дд, J=1,5, 4,8Гц, 1H), 9,19 (м, 1H), 9,59 (д, J=7,7Гц, 1H), 11,79 (с, 1H).

МС (ESP+) 455,4 (M+1).

Приклад 110

N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамід

4,0н сірчану кислоту (0,04ммоль), каталітичну кількість дигідрату вольфрамату натрію і 30мас.% перекису водню (0,63ммоль) додають до суспензії

N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамиду

(0,19ммоль; див. приклад 109 для його одержання) у метанолі (5мл) і нагрівають до 55 °С. Через 20,5 години

реакційну суміш розбавляють водою (5мл) і нагрівають при 55 °С додатково протягом 0,75 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим тіосульфатом натрію, нейтралізують насиченим бікарбонатом натрію і потім охолоджують до 0°С протягом 1,5 години. Реакційну суміш фільтрують,

промивають сумішшю 1:1 метанол/вода, одержуючи 66мг

N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамиду.

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

МС (ESP+) 487,3 (M+1).

Приклад 111

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамід

Розчин

N-[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамиду

(0,14ммоль; див. приклад 110 для його одержання) і гідроксиду амонію (4,20ммоль) у діоксані (3мл) нагрівають

при 100°С протягом 19 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, розбавляють водою і перемішують

протягом 2 годин при кімнатній температурі. Одержаний твердий продукт фільтрують, промивають водою та

очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 8 мг

твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як три-TFA сіль

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамиду.

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

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

Приклад 112

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піримідин-4-ілімідазо[1,2-а]піримідин-7-іламін

у 100мл колбу додають

2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метил-сульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламін (див. приклад 96

для його одержання), етанол (18мл) і гідроксид амонію (15% водн., 16мл). В іншій 100мл колбі нікель Ренея

(суспензія у воді, ~1,5г) промивають декілька разів, чергуючи воду і етанол, доти, доки промивання більше не

виявляються каламутними. Після видалення останнього промивання нікель Ренея переносять у колбу-реактор,

використовуючи етанол (приблизно 18мл) і реакційну суміш нагрівають до 78°С. Через 21,5 години реакційну

суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через целіт і промивають етанолом. Одержаний

фільтрат концентрують у вакуумі. Одержану речовину очищають, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою

(ацетонітрил/вода градієнт з 0,1% TFA), одержуючи 104мг твердої речовини жовтого кольору, ідентифікованої як

TFA сіль 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піримідин-4-ілімідазо[1,2-а]піримідин-7-іламіну.

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

МС (ESP+) 304,22 (M+1).

Приклади сполук даного винаходу наведені також у наступній таблиці (Таблиця)

ТАБЛИЦЯ

Назва	^1H ЯМР	Мас-спектр m/z
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]метанол		333,3 (M+1)
[3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін	(d6-ДМСО, 400 МГц): 0,95 (м, 3H), 1,35 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,81 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,93 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,47 (м, 4H), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,20 (т, 1H, J=7,0 Гц), 7,39 (д, 1H, J=7,0 Гц), 7,62 (м, 2H), 7,82 (м, 2H), 7,91 (т, 1H, J=7,0 Гц), 8,31 (д, 1H, J=4,7 Гц), 9,17 (ушир.с, 1H)	442,4 (M+1)
[4-(2-піридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]піридин-3-ілметиламін		380,2 (M+1)
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(1H-тетразол-5-іл)амін		343,2 (M+1)

{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(3-піперидин-1-ілпропіл)амін	(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-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарбамоїл)пентил]-2-оксо-4-трифторметил-7,8-дигідро-2H-1-окса-8-азаантрацен-5-іл}метансульфонова кислота		859,1 (M+1)
2-(2,7-дифтор-6-гідроксі-3-оксо-9,9а-дигідро-3H-ксантен-9-іл)-3,5,6-трифтор-4-[(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарбамоїл)метилсульфаніл]бензойна кислота		868,4 (M+1)
2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піримідин-4-ілімідазо[1,2-а]піридин		

3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іламін	(ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 2,93 (с, 3H), 6,63 (д, J=7,48 Гц, 1H), 6,66 (д, J=7,72 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,77, 7,75 Гц, 1H), 8,10 (д, J=6,12 Гц, 1H), 8,89 (д, J=5,70 Гц, 1H)	318,21 (M+1)
3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил	(ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 2,42 (с, 3H), 6,74 (д, J=5,76 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,61 Гц, 1H), 7,50 (ушир.с, 2H), 7,74-7,77 (м, 2H), 7,85 (дд, J=7,75, 7,71 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,28 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,76 Гц, 1H), 10,08 (с, 1H)	328,2 (M+1)
[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти		486,24 (M+1)
амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти	(ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 2,45 (с, 3H), 6,81 (д, J=5,69 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,49 Гц, 1H), 7,44 (ушир.с, 2H), 7,64 (ушир.с, 1H), 7,78-7,82 (м, 2H), 7,83-7,89 (м, 2H), 8,12 (ушир.с, 1H), 8,23 (д, J=5,69 Гц, 1H), 9,63 (с, 1H)	346,22 (M+1)
гідроксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти		362,14 (M+1)

3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил	(ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 2,34 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 7,30 (д, J=7,61 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=9,33, 1,51 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=7,71, 7,75 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,25 Гц, 1H), 7,94 (д, J=9,61 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,35 Гц, 1H), 9,04 (д, J=5,35 Гц, 1H), 9,80 (с, 1H)	391,18 (M+1)
3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)-2-піридин-2-ілімідазо[1,2-а]піридин		320,2 (M+1)
3,6-дихлор-N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)-2-(2,4,5,7-тетрахлор-6-гідроксі-3-оксо-9,9а-дигідро-3Н-ксантен-9-іл)терефталамова кислота		939,5 (M+1)
4-(2-піридин-2-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іламін		289,2 (M+1)
4-[2-(6-хлорпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін		323,1 (M+1)
4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-7-трифторметилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін		371,2 (M+1)
4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонітрил		313,2 (M+1)

амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонової кислоти		331,2 (M+1)
4-[6-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін	(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-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін	(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-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін	(DMSO-d ₆ , 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-амінометил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін		332,2 (M+1)
4-[8-бензилокси-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол		410,1 (M+1)

4-[8-бензилокси-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін	(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-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)амід 5-диметиламінонафталін-1-сульфонової кислоти		607,1 (M+1)
6-(2,7-дифтор-6-гідроксі-3-оксо-3H-ксантен-9-іл)-N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)ізофталामова кислота		768,1 (M+1)
6-аміно-9-[2-карбокси-5-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарбамоїл)феніл]ксантен-3-іліденамоній		730,2 (M+1)
6-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин	(300 МГц, CDCl ₃) (J=Гц) 8 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)

5	6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин	(300 МГц, CDCl ₃) (J=Гц) 8 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)
10	7-аміно-4-метил-3-[(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарбамоїл)метил]-2-оксо-2H-хромен-6-сульфонова кислота		669,1 (M+1)
25	циклобутил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін	(d6-DMSO, 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 (ушир.с, 1H), 8,28 (д, 1H, J=4,7 Гц), 9,41 (ушир.с, 1H)	329,3 (M+1)
40	циклопропілметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін	(d6-DMSO, 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, 1H, 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)

ТАБЛИЦЯ

Назва	¹ H ЯМР	Мас-спектр m/z
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]метанол		333,3 (M+1)
{3-(4-метилпіридин-1-іл)пропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін	(d6-ДМСО, 400 МГц): 0,95 (м, 3H), 1,35 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,81 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,93 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,47 (м, 4H), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,20 (т, 1H, J=7,0 Гц), 7,39 (д, 1H, J=7,0 Гц), 7,62 (м, 2H), 7,82 (м, 2H), 7,91 (т, 1H, J=7,0 Гц), 8,31 (д, 1H, J=4,7 Гц), 9,17 (ушир.с, 1H)	442,4 (M+1)
[4-(2-піридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піридин-3-ілметиламін		380,2 (M+1)
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(1H-тетразол-5-іл)амін		343,2 (M+1)

Безклітинний аналіз для оцінки інгібування кіназної активності рецептора активіну типу I

Активність інгібування TGFβ або активіну сполуками формули (I) можна оцінити, використовуючи способи, розкриті у наступних прикладах.

Приклад 113

Безклітинний аналіз оцінки інгібування аутофосфорилування рецептора TGFβ типу I

Серин-треонінкіназу активність рецепторів TGFβ типу I вимірюють як активність аутофосфорилування цитоплазматичного домену рецептора, що містить N-кінцевий полігістидин, TEV сайту розщеплення-мітку, наприклад, His-TGFβRI. Цитоплазматичні кіназні домени His-міченого рецептора виділяють з інфікованих клітинних культур комах, використовуючи бакуловірусну експресійну систему Gibco-BRL FastBac HTb.

У 96-ямковий планшет Nickel FlashPlate (NEN Life Science, Perkin Elmer) додають 20мкл 1,25мкМі ³³P-ATP/25 мкМ ATP в аналітичному буфері (50мМ Hepes, 60мМ NaCl, 1мМ MgCl₂, 2мМ DTT, 5мМ MnCl₂, 2% гліцерину і 0,015% Brij 35). 10мкл сполуки, що тестується, формули (I), приготованої у 5% розчині ДМСО, додають у FlashPlate. Потім аналіз ініціюють, додаючи у кожну ямку 20мкл аналітичного буфера, що містить 12,5моль His-TGFβRI. Планшети інкубують протягом 30хв. при кімнатній температурі і потім реакції закінчують,

одноразово промиваючи TBS. Радіовипромінювання кожної з ямок планшетів зчитують, використовуючи TopCount (Packard). Повне зв'язування (за відсутності інгібування) визначають як кількість імпульсів, виміряна у присутності ДМСО розчину, який не містить сполуки, що тестується, і неспецифічне зв'язування визначають як кількість імпульсів, виміряна у присутності EDTA або безкіназного контролю.

Альтернативно, реакцію здійснюють, використовуючи вказані вище реагенти і умови інкубування, але аналізують у мікроцентрифужній пробірці, виділяючи на 4-20% SDS-PAGE гелі, і включення радіомітки у смугу 40kDa His-TGFPRI SDS-PAGE кількісно визначають, використовуючи Storm Phosphorimager (Molecular Dynamics).

Сполуки формули (I) звичайно демонструють значення IK_{50} менше, ніж 10мкМ; причому деякі демонструють значення IK_{50} менше, ніж 0,1мкМ.

Приклад 114

Інгібування кіназної активності аутофосфорилування рецептора активіну тину I (Alk-4) сполуками, що тестуються, формули (I) можна визначити способом, розкритим вище у прикладі 113, за винятком того, що використовують аналогічно His-мічену форму Alk 4 (His-Alk 4) замість His-TGFPRI.

Приклад 115

Аналіз для оцінки клітинного інгібування TGFP сигнальної здатності і цитотоксичності

Біологічну активність сполук формули (I) визначають, вимірюючи їх здатність інгібувати TGFP-індуковану репортерну активність PAI-люциферази у HerG2 клітинах.

HerG2 клітини, які були стабільно трансфіковані PAI-люциферазним репортером, вирощують у DMEM середовищі, що містить 10% FBS, пеніцилін (100од./мл), стрептоміцин (100мкг/мл), L-глутамін (2мМ), піруват натрію (1мМ) і замінні амінокислоти (1х). Потім трансфіковані клітини висівають при концентрації $2,5 \times 10^4$ клітин/ямка у 96-ямковій планшеті і витримують протягом 3-6 годин у середовищі, що містить 0,5% FBS при 37°C в інкубаторі з 5% CO_2 . Потім клітини стимулюють лігандом будь-яким з 2,5нг/мл TGF β у мінімальному середовищі, що містить 1% ДМСО та у присутності або за відсутності сполук, що тестуються, формули (I), та інкубують описаним вище способом протягом 24 годин. Наступного дня середовище видаляють і люциферазну репортерну активність визначають, використовуючи набір LucLite Luciferase Reporter Gene Assay (Packard, cat. no. 6016911) відповідно до рекомендацій виробника. Інформацію з планшетів зчитують, використовуючи планшет-рідер Wallac Microbeta, і одержані значення використовують для визначення величин IK_{50} для сполук формули (I) для інгібування TGF β -індукованої репортерної активності PAI-люциферази в HerG2 клітинах.

Сполуки формули (I) звичайно демонструють величини IK_{50} менші, ніж 10мкМ.

Цитотоксичність визначають, використовуючи описані вище умови клітинних культур. Більш конкретно, життєздатність клітин визначають після інкубування протягом ночі з набором для визначення життєздатності клітин CytoLite (Packard, cat. no. 6016901). Сполуки формули (I) звичайно демонструють величини LD_{25} більші, ніж 10мкМ.

Приклад 116

Аналіз оцінки клітинного інгібування TGFP сигнальної здатності

Клітинне інгібування сигнальної здатності активіну сполуками, що тестуються, формули (I) визначають способом, аналогічним способу, розкритому вище у прикладі 115, за винятком того, що 100нг/мл активіну додають до клітин без сироватки замість 2,5нг/мл TGF β .

Приклад 117

Аналіз TGF β -індукованої експресії колагену

Одержання іморталізованих клітин з Collagen Promotor-Green флуоресцентним білком

Фібробласти одержують зі шкіри дорослих трансгенних мишей, які експресують білок, що характеризується зеленою флуоресценцією (Green Fluorescent Protein (GFP)) під контролем колагенового 1A1 промотору [Див., Krempen, K. et al, Gene Exp. 8: 151-163 (1999)]. Клітини іморталізують, використовуючи температурочутливий великий Т антиген, який є активним при 33 °C. Клітини розвиваються при 33 °C, потім їх переносять в умови 37°C для того, щоб великі Т стали неактивними [Див. Xu, S. et al., Exp. Cell Res. 220: 407-414 (1995)]. Після приблизно 4 днів і одного поділу клітини припиняють проліферацію. Потім клітини заморожують в аліквотах, достатніх для одного 96-ямкового планшета.

Аналіз TGF β -індукованої колаген-GFP експресії

Клітини відтаюють, висівають у повному DMEM (містить замінні амінокислоти, 1мМ піруват натрію і 2мМ L-глутаміну) з 10% фетальною телячою сироваткою та інкубують протягом ночі при 37°C, 5% CO_2 . На наступний день клітини трипсинізують і переносять у 96-ямковий формат у кількості 30000 клітин на ямку у 50мкл повного DMEM, що містить 2% фетальної телячої сироватки, але без фенольного червоного. Клітини інкубують при 37°C протягом 3-4 годин, даючи їм прилипнути до планшета, потім додають розчини, які містять сполуки, що тестуються, формули (I) в ямки (у трьох повторях) без TGF β , а також в ямки (у трьох повторях), що містять 1нг/мл TGF β . У всі ямки додають також ДМСО у кінцевій концентрації 0,1%. GFP флуоресценцію з довжиною хвилі 530нм після збудження випромінюванням з довжиною хвилі 485нм вимірюють через 48 годин після додавання розчину, який містить сполуки, що тестуються, використовуючи мікропланшет-рідер CytoFluor (PerSeptive Biosystems). Потім одержані результати виражають як співвідношення TGF β -індукованого до неіндукованого для кожного зі зразків, що тестуються.

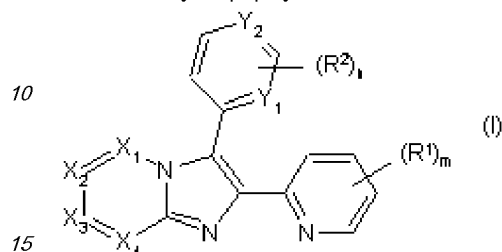
Інші варіанти

Слід враховувати, що хоча даний винахід був розкритий у зв'язку з його докладним описом, наведений вище опис призначений тільки для ілюстрації, але не для обмеження об'єму винаходу, що визначається об'ємом доданої формули винаходу. Інші аспекти, переваги і модифікації включені в об'єм формули винаходу, яка

наводиться далі.

Формула винаходу

1. Сполука формули I:



де

кожний з X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно вибирають з CR^X або N; за умови, що тільки два з X_1 , X_2 , X_3 і X_4 можуть являти собою N одночасно;

кожний з Y_1 і Y_2 незалежно вибирають з CR^Y або N; за умови, що щонайменше один з Y_1 і Y_2 повинен являти собою N;

кожний R^1 незалежно вибирають з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ацилу, галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, гуанідино, амідино, карбокси, сульфо, меркапто, алкілсульфанілу, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, амінокарбонілу, алкілкарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, сечовини, тіосечовини, сульфамойлу, сульфаміду, карбамоїлу, циклоалкілу, циклоалкілокси, циклоалкілсульфанілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілокси, гетероциклоалкілсульфанілу, арилу, арилокси, арилсульфанілу, ароїлу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарилсульфанілу або гетероароїлу;

кожний з R^2 незалежно вибирають з алкілу, алкенілу, алкінілу, ацилу, галогену, гідрокси, $-NH_2$, $-NH$ (алкілу), $-N$ (алкілу)₂, $-NH$ (циклоалкілу), $-N$ (алкіл)(циклоалкілу), $-NH$ (гетероциклоалкілу), $-NH$ (гетероарилу), $-NH$ -алкілгетероциклоалкілу, $-NH$ -алкілгетероарилу, $-NH$ (аралкілу), циклоалкілу, (циклоалкіл)алкілу, арилу, аралкілу, ароїлу, гетероциклоалкілу, (гетероциклоалкіл)алкілу, гетероарилу, гетероаралкілу, гетероароїлу, нітро, ціано, гуанідино, амідино, карбокси, сульфо, меркапто, алкокси, циклоалкілокси, (циклоалкіл)алкокси, арилокси, арилалкокси, гетероциклоалкілокси, (гетероциклоалкіл)алкокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкілсульфанілу, циклоалкілсульфанілу, (циклоалкіл)алкілсульфанілу, арилсульфанілу, аралкілсульфанілу, гетероциклоалкілсульфанілу, (гетероциклоалкіл)алкілсульфанілу, гетероарилсульфанілу, гетероарилалкілсульфанілу, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, амінокарбонілу, аміносульфонілу, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкіл)алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, алкоксикарбоніламіноалкіламіно, (гетероарил)арилкарбоніламіноалкіламіно, гетероаралкілкарбоніламіноалкіламіно, (гетероарил)арилсульфоніламіноалкілкарбоніламіноалкіламіно, арилсульфоніламіноалкіламіно, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, сечовини, тіосечовини, сульфамойлу або сульфаміду карбамоїлу;

m вибирають з 0, 1, 2, 3 або 4; за умови, що якщо $m \geq 2$, дві сусідні R^1 групи можуть об'єднуватися з утворенням 4-8-членного необов'язково заміщеного циклічного фрагмента;

n вибирають з 0, 1, 2 або 3; за умови, що якщо $n \geq 2$, дві сусідні R^2 групи можуть об'єднуватися з утворенням 4-8-членного необов'язково заміщеного циклічного фрагмента;

кожний з R^X і R^Y незалежно вибирають з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ацилу, галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, гуанідино, амідино, карбокси, сульфо, меркапто, алкілсульфанілу, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, циклоалкілкарбонілу, (циклоалкіл)алкілкарбонілу, ароїлу, аралкілкарбонілу, гетероциклоалкілкарбонілу, (гетероциклоалкіл)ацилу, гетероароїлу, (гетероарил)ацилу, амінокарбонілу, алкілкарбоніламіно, (аміно)амінокарбонілу, алкілсульфоніламінокарбонілу, алкілсульфоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, циклоалкілсульфоніламіно, (циклоалкіл)алкілкарбоніламіно, (циклоалкіл)алкілсульфоніламіно, арилкарбоніламіно, арилсульфоніламіно, аралкілкарбоніламіно, аралкілсульфоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкіл)сульфоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкілсульфоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероарилсульфоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, гетероаралкілсульфоніламіно, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, сечовини, тіосечовини, сульфамойлу, сульфаміду, карбамоїлу, циклоалкілу, циклоалкілокси, циклоалкілсульфанілу, (циклоалкіл)алкілу, (циклоалкіл)алкокси, (циклоалкіл)алкілсульфанілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілокси, гетероциклоалкілсульфанілу, (гетероциклоалкіл)алкілу, (гетероциклоалкіл)алкокси, (гетероциклоалкіл)алкілсульфанілу, арилу, арилокси, арилсульфанілу, аралкілу, аралкілокси, аралкілсульфанілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарилсульфанілу, гетероаралкілу, (гетероарил)алкокси або (гетероарил)алкілсульфанілу.

2. Сполука за п. 1, де кожний з X_1 , X_2 і X_3 являє собою CR^X .

3. Сполука за п. 2, де кожний R^X незалежно вибирають з водню, незаміщеного алкілу, гідроксіалкілу, галогеноалкілу, аміноалкілу, арилоксіалкілу, гетероаралкілоксіалкілу, алкокси, галогену, гідрокси, карбокси,

ціано, гуанідино, амідино, аміно, карбокси, (гетероарил)ацилу, алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)алкокси, (гетероарил)алкокси, (гетероарил)алкілсульфанілу, гетероциклоалкілу, (гетероциклоалкіл)алкілу, гетероарилу або гетероаралкілу.

4. Сполука за п. 2, де кожний R^X незалежно вибирають з водню, незаміщеного алкілу, гідроксіалкілу, трифторметилу, алкокси, галогену, гідрокси, ціано, гуанідино, амідино, $-NH_2$, $-NH$ (незаміщеного алкілу), $-NH$ (гідроксіалкілу), $-NH$ (алкоксіалкілу), $-NH$ (карбоксіалкілу), $-N$ (незаміщеного алкілу) $_2$, NH (гетероциклоалкілу), $-NH$ (гетероарилу), $-NH$ (гетероциклоалкілалкілу), NH (аралкілу), $-NH$ (гетероаралкілу), $-NH-CO$ -алкілу, $-NH-CO$ -гетероарилу, амінокарбонілу, гетероциклоалкілу або гетероарилу.

5. Сполука за п. 2, де кожний R^X являє собою водень, метил, етил, $-NH_2$, $-NH-CO$ -метил, $-NH-CO$ -етил, $-NH-CO$ -піридил або $-CO-NH(OH)$.

6. Сполука за п. 2, де кожний з X_2 , X_3 і X_4 незалежно вибирають з $-CH-$, $-C(CH_3)-$, $-C(OH)-$, $-C(NH_2)-$, $-C(CO-NH_2)-$, $-C(CO-NHOH)-$, $-C(NH$ (незаміщеного алкілу)) $-$, $-C(NH$ (арилу)) $-$, $-C(NH$ (аралкілу)) $-$, $-C(NH$ (гетероарилу)) $-$, $-C(NH$ (гетероарилалкілу)) $-$, $-C(NH-CO$ (незаміщеного алкілу)) $-$, $-C(NH-CO$ (арилу)) $-$, $-C(NH-CO$ (гетероарилу)) $-$, $-C(NH-CO$ (аралкілу)) $-$, $-C(NH-CO$ (гетероарилалкілу)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (незаміщеного алкілу)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (арилу)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (гетероарилу)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (аралкілу)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (гетероарилалкілу)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (незаміщеного алкілу)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (арилу)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (гетероарилу)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (аралкілу)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (гетероарилалкілу)) $-$, і X_1 являє собою $-CH-$.

7. Сполука за п. 2, де кожний з X_1 і X_2 являє собою $-CH-$; X_4 являє собою N ; і X_3 являє собою $-C(NH_2)-$, $-C(NH$ (незаміщений алкіл)) $-$, $-C(NH$ (арил)) $-$, $-C(NH$ (аралкіл)) $-$, $-C(NH$ (гетероарил)) $-$, $-C(NH$ (гетероарилалкіл)) $-$, $-C(NH-CO$ (незаміщений алкіл)) $-$, $-C(NH-CO$ (арил)) $-$, $-C(NH-CO$ (гетероарил)) $-$, $-C(NH-CO$ (аралкіл)) $-$, $-C(NH-CO$ (гетероарилалкіл)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (незаміщений алкіл)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (арил)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (гетероарил)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (аралкіл)) $-$, $-C(NH-SO_2$ (гетероарилалкіл)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (незаміщений алкіл)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (арил)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (гетероарил)) $-$, $-C(NH-SO_2-NH$ (аралкіл)) $-$ або $-C(NH-SO_2-NH$ (гетероарилалкіл)) $-$.

8. Сполука за п. 2, де m вибирають з 0, 1 або 2.

9. Сполука за п. 8, де кожний R^1 незалежно вибирають з незаміщеного алкілу, гідроксіалкілу, галогеноалкілу, аміноалкілу, арилоксіалкілу, гетероаралкілоксіалкілу, незаміщеного алкенілу, алкокси, ацилу, галогену, гідрокси, карбокси, ціано, гуанідино, амідино, аміно, карбокси, меркапто, алкілсульфанілу, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, амінокарбонілу, алкілкарбоніламіно, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, алкілсульфонілу, сульфаміду, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, (гетероциклоалкіл)алкілу, гетероарилу або гетероаралкілу.

10. Сполука за п. 8, де $m=1$, і R^1 вибирають з 6-алкілу, 6-алкенілу, 6-циклоалкілу або 6-галогену.

11. Сполука за п. 8, де обидва Y_1 і Y_2 являють собою N .

12. Сполука за п. 11, де n вибирають з 1 або 2, і кожний R^2 незалежно вибирають з незаміщеного алкілу, гідроксіалкілу, галогеноалкілу, аміноалкілу, арилоксіалкілу, гетероаралкілоксіалкілу, алкокси, ацилу, галогену, гідрокси, карбокси, ціано, гуанідино, амідино, $-NH_2$, моноалкіламіно, діалкіламіно, моноциклоалкіламіно, моногетероциклоалкіламіно, моногетероариламіно, моно((гетероциклоалкіл)алкіл)аміно, моно(гетероаралкіл)аміно, N (алкіл)(циклоалкілу), меркапто, алкілсульфанілу, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, $-CO-NH_2$, $-CO-NH$ (алкілу), $-CO-N$ (алкілу) $_2$, $-NH-CO$ -алкілу, $-N$ (алкіл)- CO -алкілу, $-CO_2$ -алкілу, $-O-CO$ -алкілу, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ (алкілу), $-SO_2-N$ (алкілу) $_2$, $-NH-SO_2$ -алкілу, $-N$ (алкіл)- SO_2 -алкілу, $-NH-CO-NH$ (алкілу), $-N$ (алкіл)- $CO-NH$ (алкілу), $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -алкілгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -арилгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -алкілгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-SO_2$ -арилу, $-NH-SO_2-NH$ (алкілу), $-N$ (алкіл)- SO_2-NH (алкілу), гетероциклоалкілу або гетероарилу.

13. Сполука за п. 12, де R^2 заміщений у 3-положенні групою, вибраною з гуанідино, амідино, $-NH_2$, моноалкіламіно, діалкіламіно, моноциклоалкіламіно, моногетероциклоалкіламіно, моногетероариламіно, моно((гетероциклоалкіл)алкіл)аміно, моно(гетероаралкіл)аміно, $-NH-CO-NH$ (алкілу), $-N$ (алкіл)- $CO-NH$ (алкілу), $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -алкілгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -арилгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -алкіл- $NH-SO_2$ -арилгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-SO_2$ -арилу, $-NH-SO_2-NH$ (алкілу), $-N$ (алкіл)- SO_2-NH (алкілу), гетероциклоалкілу або гетероарилу.

14. Сполука за п. 13, де $m=1$, і R^1 вибирають з 6-метилу, 6-етилу, 6-пропілу, 6-хлору, 6-трифторметилу, 6-вінілу або 6-циклопропілу.

15. Сполука за п. 1, де m вибирають із 0, 1 або 2.

16. Сполука за п. 15, де R^1 заміщений у 5-положенні або у 6-положенні.

17. Сполука за п. 16, де R^1 являє собою C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, галоген, аміно, амінокарбоніл або алкоксикарбоніл.

18. Сполука за п. 15, де кожний R^1 незалежно вибирають з незаміщеного алкілу, гідроксіалкілу, галогеноалкілу, аміноалкілу, арилоксіалкілу, гетероаралкілоксіалкілу, незаміщеного алкенілу, алкокси, ацилу, галогену, гідрокси, карбокси, ціано, гуанідино, амідино, $-NH_2$, моноалкіламіно, діалкіламіно, моногетероциклоалкіламіно, моногетероариламіно, моно((гетероциклоалкіл)алкіл)аміно, моно(аралкіл)аміно, моно(гетероаралкіл)аміно, карбокси, меркапто, алкілсульфанілу, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, $-CONH_2$, $-CO-NH$ (алкілу), $-CO-N$ (алкілу) $_2$, $-NH-CO$ -алкілу, $-N$ (алкіл)- CO -алкілу, $-CO_2$ -алкілу, $-O-CO$ -алкілу, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ (алкілу), $-SO_2-N$ (алкілу) $_2$, циклоалкілу, гетероциклоалкілу або гетероарилу.

19. Сполука за п. 18, де $m=1$, і R^1 вибирають з 6-метилу, 6-етилу, 6-пропілу, 6-хлоро, 6-трифторметилу, 6-вінілу або 6-циклопропілу.

20. Сполука за п. 1, де обидва Y_1 і Y_2 являють собою N.

21. Сполука за п. 20, де n вибирають з 1 або 2, і кожний R^2 незалежно вибирають з незаміщеного алкілу, гідроксіалкілу, галогеноалкілу, аміноалкілу, арилоксіалкілу, гетероаралкілоксіалкілу, алкокси, ацилу, галогену, гідрокси, карбокси, ціано, гуанідино, амідино, $-NH_2$, моноалкіламіно, діалкіламіно, моноциклоалкіламіно, моногетероциклоалкіламіно, моногетероариламіно, моно((гетероциклоалкіл)алкіл)аміно, моно(гетероаралкіл)аміно, N(алкіл)(циклоалкілу), меркапто, алкілсульфанілу, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, $-CONH_2$, $-CONH$ (алкілу), $-CO-N$ (алкілу) $_2$, $-NH-CO$ -алкілу, $-N$ (алкіл)- CO -алкілу, $-CO_2$ -алкілу, $-O-CO$ -алкілу, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ (алкілу), $-SO_2-N$ (алкілу) $_2$, $-NH-SO_2$ -алкілу, $-N$ (алкіл)- SO_2 -алкілу, $-NH-CO-NH$ (алкілу), $-N$ (алкіл)- $CO-NH$ (алкілу), $-NH-SO_2-NH$ (алкілу), $-N$ (алкіл)- SO_2-NH (алкілу), $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -алкілгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -арилгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -алкіл- $NH-SO_2$ -арилгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-SO_2$ -арилу, гетероциклоалкілу або гетероарилу.

22. Сполука за п. 21, де $n=1$, і кожний R^2 незалежно вибирають з гуанідино, амідино, $-NH_2$, моноалкіламіно, діалкіламіно, моноциклоалкіламіно, моногетероциклоалкіламіно, моногетероариламіно, моно((гетероциклоалкіл)алкіл)аміно, моно(гетероаралкіл)аміно, $-NH-CO-NH$ (алкілу), $-N$ (алкіл)- $CO-NH$ (алкілу), $-NH-SO_2-NH$ (алкілу), $-N$ (алкіл)- SO_2-NH (алкілу), $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -алкілгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -арилгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-CO$ -алкіл- $NH-SO_2$ -арилгетероарилу, $-NH$ -алкіл- $NH-SO_2$ -арилу, гетероциклоалкілу або гетероарилу.

23. Сполука за п. 22, де R^2 заміщений у 3-положенні.

24. Сполука за п. 1, де кожний з X_2 , X_3 і X_4 незалежно вибирають з $-CH-$, $-C(OH)-$, $-C(NH_2)-$, $-C(NH$ (незаміщеного алкілу))-, $-C(NH$ (арилу))-, $C(NH$ (аралкілу))-, $-C(NH$ (гетероарилу))-, $-C(NH$ (гетероариалкілу))-, $-C(NH-CO$ (незаміщеного алкілу))-, $-C(NH-CO$ (арилу))-, $-C(NH-CO$ (гетероарилу))-, $-C(NH-CO$ (аралкілу))-, $-C(NH-CO$ (гетероариалкілу))-, $-C(NH-SO_2$ (незаміщеного алкілу))-, $-C(NH-SO_2$ (арилу))-, $-C(NH-SO_2$ (гетероарилу))-, $-C(NH-SO_2$ (аралкілу))-, $-C(NH-SO_2$ (гетероариалкілу))-, $-C(NH-SO_2-NH$ (незаміщеного алкілу))-, $-C(NH-SO_2-NH$ (арилу))-, $-C(NH-SO_2-NH$ (гетероарилу))-, $-C(NH-SO_2-NH$ (аралкілу))-, $-C(NH-SO_2-NH$ (гетероариалкілу))-, $-C$ (гідроксіалкілу)-, $-C$ (карбокси)- або N.

25. Сполука за п. 1, де X_1 являє собою $-CH-$.

26. Сполука за п. 1, де X_1 являє собою N.

27. Сполука за п. 1, де X_2 являє собою N.

28. Сполука за п. 1, де X_3 являє собою N.

29. Сполука за п. 1, де X_4 являє собою N.

30. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:

- (2-метоксіетил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
трет-бутиловий ефір
(3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пропіл)карбамінової кислоти;
(3-імідазол-1-ілпропіл)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
(4-метоксibenзил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол;
3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
трет-бутиловий ефір
(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)карбамінової кислоти;
(4-амінобензил)-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
трет-бутиловий ефір
(5-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пентил)карбамінової кислоти;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]метанол;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-морфолін-4-ілетил)амін;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-2-ілетил)амін;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-3-ілетил)амін;
[3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-4-ілетил)амін;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(3-морфолін-4-ілпропіл)амін;
[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
[3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл]-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
[4-(2-піридин-2-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]піридин-3-ілметиламін;
[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]-(R)-1-фенілетил)амін;
[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]-(S)-1-фенілетил)амін;
[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]-(1H-тетразол-5-іл)амін;
[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]-(2H-піразол-3-іл)амін;
[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]-(2-морфолін-4-ілетил)амін;
[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]-(2-піридин-2-ілетил)амін;

- [illegible]

- 3-(2-азетидин-1-ілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
етиловий ефір
- 5 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
метиловий ефір
- 3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
3,3-диметил-N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]бути
- 10 рамід;
3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)-2-піридин-2-ілімідазо[1,2-а]піридин;
3,6-дихлор-N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)-2-(2,4,5,
- 7-тетрахлор-6-гідроксі-3-оксо-9,9а-дигідро-3Н-ксантен-9-іл)терефталамова кислота;
- 15 3-[2-(2-метилазиридин-1-іл)піримідин-4-іл]-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл]-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
метиловий ефір
- 3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти;
метиловий ефір
- 20 3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти;
3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}фенол;
4-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}етил)бензолсульфонамід;
4-(2-піридин-2-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іламін;
4-[2-(6-хлорпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
- 25 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-7-трифторметилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонітрил;
амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонової кислоти;
4-[6-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
- 30 4-[6-хлор-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-морфолін-4-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-піридин-2-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піримідин-3-іл]піримідин-2-ол;
4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-піридин-3-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
- 35 4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-піридин-4-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-морфолін-4-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-морфолін-4-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[7-амінометил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
- 40 4-[7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[8-бензилокси-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
4-[8-бензилокси-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
4-[8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
- 45 6-хлор-3-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)амід
- 5-диметиламінонафталін-1-сульфонової кислоти;
6-(2,7-дифтор-6-гідроксі-3-оксо-3Н-ксантен-9-іл)-N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-і
- 50 л]піримідин-2-іламіно}бутил)ізофталамова кислота;
6-аміно-9-[2-карбоксі-5-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил
- карбамоіл)феніл]ксантен-3-іліденамоній;
- 6-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
7-аміно-4-метил-3-[[4-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарба
- 55 моїл)метил]-2-оксо-2Н-хромен-6-сульфонова кислота;
циклобутил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
циклопентил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
циклопропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
циклопропілметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
- 60 диметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
ізопропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
метил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]амін;
N-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}етил)ацетамід;
N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)ацетамід;
- 65 N,N-диметил-N'-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл)етан-1,2-діамін;
N-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілп

- 3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоніл]аміно]пропіонової кислоти;
 4-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}етил)бензолсульфонамід;
 4-[2-(6-хлорпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонітрил;
 4-[6-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 4-[6-хлор-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 4-[6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 4-[7-амінометил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 4-[7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 4-[8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
 6-(2,7-дифтор-6-гідроксі-3-оксо-3Н-ксантен-9-іл)-N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-і
 л]піримідин-2-іламіно}бутил)ізофталамова кислота;
 7-аміно-4-метил-3-[(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарба
 моїл)метил]-2-оксо-2Н-хромен-6-сульфонова кислота;
 циклобутил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
 циклопентил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
 циклопропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
 циклопропілметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
 диметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
 ізопропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
 метил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;
 N-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}етил)ацетамід;
 N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)ацетамід;
 N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксифеніл)ацетамід;
 N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутирамід;
 N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід;
 N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]ацетамід;
 N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамід;
 N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід;
 N-4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]ацетамід;
 N1-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]бутан-1,4-діамін;
 трет-бутиловий ефір
 (4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)карбамінової кислоти;
 [3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-морфолін-4-іл)етил
)амін;
 [3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-3-іл)етил)амін;
 [3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-4-іл)етил)амін;
 [3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(3-морфолін-4-іл)проп
 іл)амін;
 [4-(2-піридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]піридин-3-ілметиламін;
 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]}-(R)-1-фенілетил)амін;
 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]}-(S)-1-фенілетил)амін;
 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл]}-(1Н-тетразол-5-іл)амін;
 {7,7-диметил-8-[5-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарба
 м)іл)пентил]-2-оксо-4-трифторметил-7,8-дифтор-2Н-1-окса-8-азаантрацен-5-іл]метансульфонова кислота;
 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-піперидин-1-іл)піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
 2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іламін;
 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонова кислота;
 ([1,4]діоксан-2-ілметил)амід
 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
 ([1,4]діоксан-2-ілметил)амід
 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-6-карбонової кислоти;
 (2-диметиламіноетил)амід
 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
 (2-тіофен-2-іл)етил)амід
 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
 метиловий ефір 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
 ([1,4]діоксан-2-ілметил)амід
 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
 (2-диметиламіноетил)амід

- 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
(2-гідроксіетил)амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової
кислоти;
5 (2-оксо-2-піридин-3-ілетил)амід
3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
(піперидин-3-ілметил)амід
3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
етилловий ефір 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
10 3-(2-метилсульфонілпіримідин-4-іл)-2-піридин-2-ілімідазо[1,2-а]піридин;
3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл]-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
метилловий ефір
3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоніл]аміно}пропіонової кислоти;
4-(2-піридин-2-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іламін;
15 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-7-трифторметилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
амід 4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонової кислоти;
4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(2-морфолін-4-ілетиламіно)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)-8-морфолін-4-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[8-бензилокси-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
20 4-[8-бензилокси-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;
4-[8-бром-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-ол;
(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутил)амід
5-диметиламінонафталін-1-сульфонової кислоти;
6-аміно-9-[2-карбокси-5-(4-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно]бутил
25 карбамоїл)феніл]ксантен-3-іліденамоній;
6-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфонілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-(2-метилсульфонілпіримідин-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
N,N-диметил-N'-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}етан-1,2-діамін;
N1-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}пропан-1,3-діамін;
30 N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)-(BODIPY FL)амід;
N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)-(Texas Red-X)амід;
або їх фармацевтично прийнятні солі або їх N-оксиди.
32. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:
(2-метоксіетил)-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл)амін;
35 трет-бутиловий ефір
(3-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пропіл)карбамінової кислоти;
(3-імідазол-1-ілпропіл)-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл)амін;
(4-амінобензил)-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл)амін;
трет-бутиловий ефір
40 (5-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}пентил)карбамінової кислоти;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-іл]метанол;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]метанол;
[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-іл]-(2-піридин-2-ілетил)амін;
[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл)амін;
45 [3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл]-(4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2H-піразол-3-іл)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-морфолін-4-ілетил)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-2-ілетил)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-3-ілетил)амін;
50 {4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(2-піридин-4-ілетил)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(3-морфолін-4-ілпропіл)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}-(3-піперидин-1-ілпропіл)амін;
{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}[1,3,4]тіадіазол-2-іламін;
2-(6-метилпіридин-2-іл)-3-піримідин-4-ілімідазо[1,2-а]піримідин-7-іламін;
55 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
(2-метоксіетил)амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової
кислоти;
амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
циклопропіламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
60 етиламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
гідроксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
метоксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти;
(2-тіофен-2-ілетил)амід
3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
65 амід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
циклопропіламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;

етиламід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
метоксіамід 3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іламін;
3-(2-азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
3-[2-(2-метилазиридин-1-іл)піримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
метиловий ефір

3-[[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоніл]аміно}пропіонової кислоти;
4-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}етил)бензолсульфонамід;

4-[2-(6-хлорпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-карбонітрил;

4-[6-бром-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

4-[6-хлор-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

4-[6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

4-[6-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

4-[7-амінометил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

4-[7-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

4-[8-метил-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламін;

6-(2,7-дифтор-6-гідроксі-3-оксо-3Н-ксантен-9-іл)-N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)ізофталамова кислота;

7-аміно-4-метил-3-[(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутилкарбамоїл)метил]-2-оксо-2Н-хроман-6-сульфонова кислота;

циклобутил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

циклопентил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

циклопропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

циклопропілметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

диметил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

ізопропіл{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

метил{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}амін;

N-(2-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}етил)ацетамід;

N-(4-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іламіно}бутил)ацетамід;

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-2-(3-метоксифеніл)ацетамід;

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутирамід;

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]-3-піридин-3-ілпропіонамід;

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]ацетамід;

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]нікотинамід;

N-[3-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піримідин-7-іл]пропіонамід;

N-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}ацетамід;

N-{4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піримідин-2-іл}бутан-1,4-діамін;

або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.

33. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

34. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку за п. 30 і фармацевтично прийнятний носій.

35. Спосіб інгібування сигнального шляху TGF β у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

36. Спосіб інгібування сигнального шляху TGF β у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 30.

37. Спосіб інгібування рецептора TGF β типу I у клітині, який включає обробку зазначеної клітини ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки за п. 1.

38. Спосіб інгібування рецептора TGF β типу I у клітині, який включає обробку зазначеної клітини ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки за п. 30.

39. Спосіб зменшення накопичення надлишку позаклітинного матриксу, що індукується TGF β , у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

40. Спосіб зменшення накопичення надлишку позаклітинного матриксу, що індукується TGF β , у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 30.

41. Спосіб лікування або профілактики фіброзних станів у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

42. Спосіб лікування або профілактики фіброзних станів у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 30.

43. Спосіб за пп. 41 або 42, де фіброзний стан вибирають зі склеродерми, вовчакового нефриту, захворювання сполучних тканин, загоєння ран, рубців після хірургічних операцій, уражень спинного мозку, уражень ЦНС, гострих уражень легень, ідіопатичного фіброзу легень, хронічних обструктивних захворювань

легень, респіраторного дистрес-синдрому у дорослих, гострого ураження легень, ураження легень, викликаного ліками, гломерулонефриту, діабетичної нефропатії, нефропатії, викликаній гіпертонією, фіброзу печінки або жовчного міхура, цирозу печінки, первинного цирозу жовчного міхура, ниркового фіброзу, хвороби ожиріння печінки, первинного склерозивного холангіту, рестенозу, фіброзу серця, утворення більма, фіброзсклерозу, фіброзних ракових захворювань, фіброїдів, фіброми, фіброаденом, фібросарком, трансплантатної артеріопатії, фіброзу, викликаного опроміненням при лікуванні, фіброзу, викликаного хіміотерапією та келоїдів.

44. Спосіб інгібування метастазів пухлин клітин у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

45. Спосіб інгібування метастазів пухлин клітин у суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 30.

46. Спосіб лікування захворювань або порушень, опосередкованих надекспресією TGF β , який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

47. Спосіб лікування захворювань або порушень, опосередкованих надекспресією TGF β , який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 30.

48. Спосіб за пп. 46 або 47, де зазначені захворювання або порушення вибирають з групи, яка складається з демієлінізації нейронів при розсіяному склерозі, хвороби Альцгеймера, церебральної ангіопатії, плоскоклітинної карциноми, множинної мієломи, меланоми, гліоми, гліобластом, лейкомії і карциноми легень, молочної залози, яєчників, шийки матки, печінки, жовчних шляхів, шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, простати і голови та шиї.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 14, 10.09.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.