



(51) МПК

*C07D 471/04* (2006.01)*C07D 491/147* (2006.01)*A61K 31/33* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2009140407/04**, **27.03.2008**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**27.03.2008**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**03.04.2007 US 60/909,857**(43) Дата публикации заявки: **10.05.2011** Бюл. № 13(45) Опубликовано: **20.11.2012** Бюл. № 32(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **EP 1235825 B1**, **25.01.2006**. **US 20050256309**  
**A1**, **17.11.2005**. **US 20050239822 A1**, **27.10.2005**.  
**EA 5407 B1**, **24.02.2005**.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: **03.11.2009**(86) Заявка РСТ:  
**US 2008/058395 (27.03.2008)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2008/124323 (16.10.2008)**

Адрес для переписки:

**109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО**  
**"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву,**  
**рег.№ 590**

(72) Автор(ы):

**АЛЛЕН Шелли (US),**  
**ГРЕЩУК Джули Мари (US),**  
**КАЛЛИАН Николас К. (US),**  
**МАРМСЭТЕР Фредрик П. (US),**  
**МАНСОН Марк К. (US),**  
**РИЦЦИ Джеймз П. (US),**  
**РОБИНСОН Джон Е. (US),**  
**ШЛЕХТЕР Стивен Т. (US),**  
**ТОПАЛОВ Джордж Т. (US),**  
**ЧЖАО Цянь (US),**  
**ЛИССИКАТОС Джозеф П. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

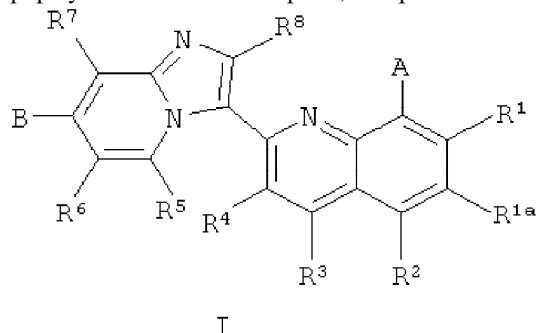
**ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)**

**(54) СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗО[1,2-a]ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
РЕЦЕПТОРНЫХ ТИРОЗИНКИНАЗ**

(57) Реферат:

Соединения, имеющие формулу I, в которых А, В, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют значения, указанные в описании, и являются ингибиторами рецепторных тирозинкиназ, полезными при лечении заболеваний, опосредованных рецепторными тирозинкиназами класса 3 и класса 5. Также обнаружено, что специфические соединения этого изобретения являются ингибиторами Pim-1. Заявлен также способ получения соединения

формулы I. 6 н. и 21 з.п. ф-лы, 51 пр.





FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07D 471/04* (2006.01)*C07D 491/147* (2006.01)*A61K 31/33* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009140407/04, 27.03.2008**(24) Effective date for property rights:  
**27.03.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**03.04.2007 US 60/909,857**(43) Application published: **10.05.2011 Bull. 13**(45) Date of publication: **20.11.2012 Bull. 32**(85) Commencement of national phase: **03.11.2009**(86) PCT application:  
**US 2008/058395 (27.03.2008)**(87) PCT publication:  
**WO 2008/124323 (16.10.2008)**Mail address:  
**109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO  
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu, reg.№ 590**

(72) Inventor(s):

**ALLEN Shelli (US),  
GREShehUK Dzhuli Mari (US),  
KALLAN Nikolas K. (US),  
MARMSEhTER Fredrik P. (US),  
MANSON Mark K. (US),  
RITsTsI Dzhejmz P. (US),  
ROBINSON Dzhon E. (US),  
ShLEKhTER Stiven T. (US),  
TOPALOV Dzhordzh T. (US),  
ChZhAO Tsjan' (US),  
LISSIKATOS Dzhozef P. (US)**

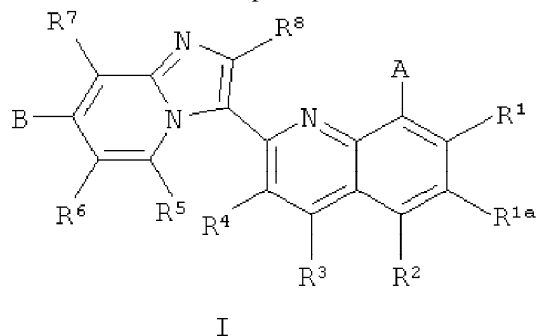
(73) Proprietor(s):

**EhRREhJ BIOFARMA INK. (US)**(54) **IMIDAZO[1, 2-a]PYRIDINE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF RECEPTOR TYROSINKINASES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: compounds, which have formula I



in which A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> have values given in description and are inhibitors of receptor tyrosinkinases, useful in treatment of diseases, mediated by class 3 and class 5 receptor tyrosinkinases. It has been also discovered that specific compounds of the claimed invention are Pim-1 inhibitors. Also claimed is method of obtaining formula I compound.

EFFECT: increase of compound efficiency.

27 cl, 51 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

**Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к фармацевтическим композициям, включающим соединения, к способу получения соединений и к применению соединений в терапии. В частности, оно относится к определенным имидазопиридиновым соединениям, полезным при лечении и профилактике заболеваний, опосредованных рецепторными тирозинкиназами класса 3 и класса 5. Также обнаружено, что специфические соединения этого изобретения являются ингибиторами Pim-1.

**Уровень техники**

Рецепторные тирозинкиназы (RTK's) включают рецепторные тирозинкиназы класса 3 (PDGF- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , MCSF-1R, c-kit и FLT3) и рецепторные тирозинкиназы класса 5 (VEGFR и KDR). Известно, что такие киназы часто aberrантно экспрессируются при таких распространенных видах рака человека, как рак молочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, например, рак толстой кишки, рак прямой кишки или рак желудка, лейкоз и рак яичников, бронхов или поджелудочной железы, почечноклеточный рак и глиомы.

FLT3 (fms-подобная тирозинкиназа; также известная как Flk-2) является членом семейства рецепторных тирозинкиназ (RTK) класса 3, и, как предполагают, вовлечена в гемопозитическую систему (Rosnet, et al., 1991, Genomics 9:380-385, Rosnet, et al., 1993, Blood 82:1110-1119). Aberrантная экспрессия гена FLT3 была документально подтверждена при лейкозах как у взрослых, так и у детей, включающих острый миелоидный лейкоз (AML), AML с трехлинейной миелодисплазией (AML/TMDS), острый лимфобластический лейкоз (ALL) и миелодиспластический синдром (MDS). Активирующие мутации рецептора FLT3 обнаружены примерно у 35% пациентов с острым миелобластическим лейкозом (AML), и это ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Эти типы мутаций связаны с конститутивной активацией тирозинкиназной активности FLT3 и приводят к пролиферации и сигналам воспроизведения в отсутствие лиганда. Показано, что пациенты, экспрессирующие мутантную форму рецептора, имеют сниженные шансы на выздоровление. Кроме активирующих мутаций в AML вносит вклад зависимость от лигандов (аутокринная и паракринная) стимуляция суперэкспрессированного FLT3 дикого типа. Таким образом, накоплены указания на роль

гипер-активированной (мутированной) киназной активности FLT3 при лейкозах и миелодиспластическом синдроме у человека. Ингибиторы FLT3 также могут быть полезными при лечении нарушений иммунитета и вовлечены в процесс ангиогенеза посредством экспрессии пероцитов.

PDGFR экспрессируется на ранних стволовых клетках, тучных клетках, миелоидных клетках, мезенхимальных клетках и гладкомышечных клетках. PDGFR- $\beta$  непосредственно связан с миелоидными лейкозами. Недавно было показано, что активирующие мутации в киназном домене PDGF- $\alpha$  есть при желудочно-кишечных стромальных опухолях (GIST) (Wong et al., 2007, *Histopathology* 51(6): 758-762).

Кроме того, показано, что подавление передачи сигнала PDGF снижает развитие фиброза в различных экспериментальных моделях (Yoshiji et al., 2006, *International Journal Molecular Medicine* 17: 899-904).

Таким образом, признано, что ингибиторы рецепторных тирозинкиназ являются полезными в качестве ингибиторов роста раковых клеток человека или при лечении нарушений иммунной системы.

Киназы Pim представляют собой семейство трех различных высокоорганизованных белковых серин/треониновых киназ (Pim-1, -2 и -3), принадлежащих к группе кальмодулин-зависимых протеинкиназ (CAMK). Суперэкспрессия Pim-1 была продемонстрирована при различных лимфомах человека и острых лейкозах (Amson, R. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86: 8857-8861). Кроме того, существуют доказательства того, что Pim-1 суперэкспрессируется при неоплазии простаты и раке предстательной железы человека (Valdman, A. et al, *The Prostate*, 2004, 60: 367-371; Cibull, T.L. et al, *J. Clin. Pathol.*, 2006, 59: 285-288) и что она может быть полезной в качестве биомаркера при идентификации рака предстательной железы (Dhanasekaran, S.M. et al, *Nature*, 2001, 412(13): 822-826). Недавно было обнаружено, что Pim-1 регуляторно активируется с помощью Flt-3 и может играть вспомогательную роль в выживании клеток, опосредованном Flt-3 (Kim, K.T. et al *Neoplasia*, 2005, 105(4): 1759-1767). Так как Flt-3 сама по себе вовлечена в лейкозы, такие как AML, дополнительное подавление Pim-1 может быть полезным подходом для лечения лейкозов, вызываемых Flt-3 или различными мутациями. Таким образом, ингибиторы Pim-1 могут быть полезными в качестве терапевтических средств лечения различных типов рака, таких как рак крови.

Ингибиторы тирозинкиназы известны в этой области техники. Патент США № 7,125,888 описывает некоторые соединения имидазо[1,2-а]пиридина, замещенные в 3-ем положении пиридинной, тиазолильной, оксазолильной или фенильной группой и в 7-ом положении необязательно замещенной фенильной или пиридоновой группой, которые,

как предполагают, являются ингибиторами тирозинкиназ. Публикация патента США № 2005/0124637 раскрывает некоторые производные пуринов в качестве ингибиторов рецепторных тирозинкиназ, включающих FLT3. Международная публикация WO 01/40217 и патент США № 7,019,147 раскрывают некоторые соединения бензимидазола, обладающие активностью в качестве ингибиторов тирозинкиназ.

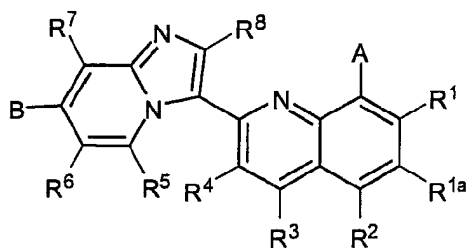
## Раскрытие изобретения

К настоящему времени было обнаружено, что некоторые соединения имидазо[1,2-а]пиридина, несущие хинолинильную группу в 3-ем положении имидазопиридинового кольца, являются ингибиторами рецепторных тирозинкиназ, в частности, рецепторных тирозинкиназ класса 3 и класса 5, которые полезны при лечении заболеваний, опосредованных рецепторными тирозинкиназами класса 3 и класса 5, таких как рак, фиброз, склероз, аутоиммунные нарушения и склеродерма.

В определенных воплощениях имидазопиридиновые соединения являются ингибиторами рецепторных тирозинкиназ класса 3. В специфических воплощениях соединения являются ингибиторами рецепторных тирозинкиназ класса 3 PDGFR и FLT3.

Подгруппа соединений имидазопиридина, раскрытых в этом документе, также является ингибиторами киназы PIM-1.

Таким образом, предоставлено соединение общей формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A представляет собой  $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ ,  $-Z-(hetCyc^{2b})$ ,  $Z-R^{10}$  или  $Z-R^{11}$ ;

Z представляет собой O или NH;

p равен 0, 1 или 2;

hetCyc<sup>2a</sup> представляет собой 5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> представляет собой 7–12-членную спироциклическую или соединенную мостиком гетеробикаклическую систему, необязательно замещенную одной или несколькими группами R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> представляет собой (1–6C)алкил, замещенный NR'R'';

$R^{11}$  представляет собой (5-6C)циклоалкил, замещенный  $NR'R''$ ;

В представляет собой H, CN,  $OR^h$ ,  $Ar^1$ ,  $hetAr^2$ ,  $C(O)NR^iR^j$ ,  $C(O)-hetCyc^3$ ,  $C(O)NH(1-6C \text{ алкил})-hetCyc^3$ ,  $C(O)(1-6C \text{ алкил})-hetCyc^3$ ,  $SR^k$ ,  $SO_2N(1-6C \text{ алкил})_2$ ,  $(1-6C \text{ алкил})NR'R''$  или (1-3C)алкил;

$R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо являются H, F, Cl, CN, Me, Et, изопропилом, циклопропилом,  $C(O)NR'R''$ ,  $CH_2OH$  или  $hetAr^3$ ;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  независимо являются H, F, Cl, CN или Me;

каждую группу  $R^9$  независимо выбирают из галогена, CN,  $CF_3$ , (1-6C)алкила,  $NR^aR^b$ ,  $-(1-6C \text{ алкил})NR^aR^c$ ,  $OR^a$ ,  $(1-6C \text{ алкил})OR^a$  [необязательно замещенного amino],  $C(O)NR^aR^c$ ,  $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ ,  $NHC(O)R^e$ ,  $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ ,  $NHC(O)NR^fR^g$ , (1-6C алкил)- $hetAr^1$ , (1-6C алкил)- $hetCyc^1$ , оксо и  $C(O)_2(1-6C \text{ алкила})$ ;

каждая группа  $R^a$  независимо является H или (1-6C)алкилом;

каждая группа  $R^b$  независимо является H, (1-6C)алкилом, (1-6C алкил)ОН, (3-6C)циклоалкилом,  $CH_2hetAr^4$ , (1-6C фторалкилом) или  $-(1-6C \text{ алкил})-O-(1-6C \text{ алкилом})$ ,

каждая группа  $R^c$  независимо является H, (1-6C)алкилом, (3-6C)циклоалкилом или арилом;

каждая группа  $R^e$  независимо является (1-6C алкилом);

каждая группа  $R^f$  и  $R^g$  независимо является H или (1-6C алкилом);

$R^h$  представляет собой H,  $CF_3$ , (1-6C)алкил, (1-6C алкил)-(3-6C циклоалкил), (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил), (1-6C алкил)ОН, (1-6C алкил)-S-(1-6C алкил), (1-6C алкил) $NR'R''$ ,  $hetCyc^4$ , (1-6C алкил) $hetCyc^4$ , (1-6C алкил)арил или (1-6C алкил)- $hetAr^5$ ;

$R^i$  представляет собой H или 1-6C алкил;

$R^j$  представляет собой (1-6C)алкил, (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил) или (1-6C алкил)-ОН;

$R^k$  представляет собой (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил или (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил);

$R^m$  и  $R^n$  независимо являются H или (1-6C алкилом);

$R^x$  и  $R^y$  независимо являются H или (1-6C алкилом),

или  $R^x$  и  $R^y$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;

$Ar^1$  представляет собой арил, необязательно замещенный ОН, O-(1-6C алкилом),  $C(O)_2(1-6C \text{ алкилом})$  или (1-6C алкил) $NR'R''$ ;

$hetCyc^1$  представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное (1-6C)алкилом или ОН;

$hetCyc^3$  и  $hetCyc^4$  независимо являются 5 или 6-членным гетероциклическим

кольцом, необязательно замещенным ОН или -O(1-6C алкилом);

hetAr<sup>1</sup> и hetAr<sup>2</sup> представляют собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 группами, независимо выбираемыми из (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, O(1-6C алкила), O(3-6C)циклоалкила и NR'R'';

hetAr<sup>3</sup> и hetAr<sup>4</sup> независимо являются 5-6-членным гетероарильным кольцом;

hetAr<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное (1-6C)алкилом; и

R' and R'' независимо являются H или (1-6C)алкилом.

Соединения формулы I, включают соединения, в которых:

A представляет собой -Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(hetCyc<sup>2a</sup>), -Z-(hetCyc<sup>2b</sup>), Z-R<sup>10</sup> или Z-R<sup>11</sup>;

Z представляет собой O или NH;

p равен 0, 1 или 2;

hetCyc<sup>2a</sup> представляет собой 5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> представляет собой 7-12-членную спироциклическую или соединенную мостиком гетеробициклическую систему, необязательно замещенную одной или несколькими группами R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> представляет собой (1-6C)алкил, замещенный NR'R'';

R<sup>11</sup> представляет собой (5-6C)циклоалкил, замещенный NR'R'';

B представляет собой H, CN, OR<sup>h</sup>, Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>, C(O)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)(1-6C алкил)-hetCyc<sup>3</sup>, SR<sup>k</sup>, SO<sub>2</sub>N(1-6C алкил)<sub>2</sub> или (1-6C алкил)NR'R'';

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо являются H, F, Cl, CN, Me, Et, изопропилом, циклопропилом, C(O)NR'R'', CH<sub>2</sub>OH или hetAr<sup>3</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо являются H, F, Cl, CN или Me;

каждую группу R<sup>9</sup> независимо выбирают из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, (1-6C)алкила, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(1-6C алкил)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, OR<sup>a</sup>, (1-6C алкил)OR<sup>a</sup> [необязательно замещенного амино], C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, C(O)(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)R<sup>e</sup>, NHC(O)(CR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, (1-6C алкил)-hetAr<sup>1</sup>, (1-6C алкил)-hetCyc<sup>1</sup>, оксо и C(O)O(1-6C алкила);

R<sup>h</sup> представляет собой H, CF<sub>3</sub>, (1-6C)алкил, (1-6C алкил)-(3-6C циклоалкил), (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил), (1-6C алкил)ОН, (1-6C алкил)-S-(1-6C алкил), (1-6C алкил)NR'R'', hetCyc<sup>4</sup>, (1-6C алкил)hetCyc<sup>4</sup>, (1-6C алкил)арил или (1-6C алкил)-hetAr<sup>5</sup>;

R<sup>i</sup> представляет собой H или 1-6C алкил;

R<sup>j</sup> представляет собой (1-6C)алкил, (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил) или (1-6C алкил)-ОН;

$R^k$  представляет собой (1–6C)алкил, (3–6C)циклоалкил или (1–6C алкил)-O-(1–6C алкил);

$Ar^1$  представляет собой арил, необязательно замещенный OH, O-(1–6C алкил),  $C(O)_2(1–6C$  алкил) или  $(1–6C$  алкил) $NR'R''$ ;

hetCyc<sup>3</sup> и hetCyc<sup>4</sup> независимо являются 5 или 6-членным гетероциклическим кольцом, необязательно замещенным OH;

hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5–6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1–3 группами, независимо выбираемыми из (1–6C)алкила, (3–6C)циклоалкила, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, O(1–6C алкила), O(3–6C)циклоалкила и  $NR'R''$ ;

hetAr<sup>3</sup> представляет собой 5–6 членное гетероарильное кольцо;

hetAr<sup>5</sup> представляет собой 5–6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное (1–6C)алкилом; и

$R'$  и  $R''$  независимо являются H или (1–6C)алкилом.

В определенных воплощениях формулы I  $R^1$  представляет собой H, F, Cl, Me, Et или изопропил.

В определенных воплощениях формулы I  $R^1$  представляет собой H, F или Cl.

В определенных воплощениях формулы I  $R^1$  представляет собой H, Me, Et или изопропил.

В одном воплощении  $R^1$  представляет собой H.

В определенных воплощениях  $R^{1a}$  представляет собой H, F, Cl, CN, Me, Et или изопропил.

В определенных воплощениях  $R^{1a}$  представляет собой H, F, Cl или Me.

В определенных воплощениях формулы I  $R^{1a}$  представляет собой H или F.

В одном воплощении  $R^{1a}$  представляет собой H.

В одном воплощении  $R^{1a}$  представляет собой F.

В определенных воплощениях формулы I  $R^2$  представляет собой H, F, Cl, Me, Et или изопропил.

В определенных воплощениях формулы I  $R^2$  представляет собой H, F или Cl.

В определенных воплощениях формулы I  $R^2$  представляет собой H, Me, Et или изопропил.

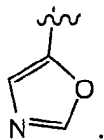
В одном воплощении  $R^2$  представляет собой H.

В одном воплощении  $R^2$  представляет собой F.

В определенных воплощениях формулы I  $R^3$  представляет собой H, метил, этил, изопропил, циклопропил или hetAr<sup>3</sup>. Примеры hetAr<sup>3</sup> включают 5-членные



гетероарильные кольца, имеющие в своем составе атом азота и необязательно имеющие второй гетероатом, выбираемый N и O. Примером является оксазолил. Особенно ценной для  $R^3$  является структура:



В определенных воплощениях формулы I  $R^3$  представляет собой H, метил, этил, изопропил или оксазолил.

В определенных воплощениях формулы I  $R^3$  представляет собой H, метил, этил или изопропил.

В определенных воплощениях формулы I  $R^3$  представляет собой H, метил или  $\text{hetAr}^3$ .

В определенных воплощениях формулы I  $R^3$  представляет собой H, метил или оксазолил.

В определенных воплощениях формулы I  $R^3$  представляет собой H.

В определенных воплощениях формулы I  $R^4$  представляет собой H, F, Cl, Me, Et или изопропил.

В определенных воплощениях формулы I  $R^4$  представляет собой H, F или Cl.

В определенных воплощениях формулы I  $R^4$  представляет собой H, Me, Et или изопропил.

В одном воплощении  $R^4$  представляет собой H.

В одном воплощении  $R^4$  представляет собой F.

В определенных воплощениях  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбирают из H, F и Me.

В одном воплощении  $R^5$  представляет собой H.

В одном воплощении  $R^6$  представляет собой H.

В одном воплощении  $R^7$  представляет собой H.

В одном воплощении  $R^8$  представляет собой H.

В определенных воплощениях формулы I каждая из групп  $R^1$  и  $R^4$  представляет собой водород.

В определенных воплощениях формулы I каждая из групп  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой водород.

В определенных воплощениях формулы I каждая из групп  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой водород.

В определенных воплощениях формулы I каждая из групп  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой водород.

В определенных воплощениях А представляет собой  $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ .

В определенных воплощениях группа А представлена формулой  $-NH-hetCyc^{2a}$ .

В определенных воплощениях группа А представлена формулой  $-NH-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ .

В определенных воплощениях группа А представлена формулой  $-NH-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ .

В определенных воплощениях группа А представлена формулой  $-O-hetCyc^{2a}$ .

В определенных воплощениях группа А представлена формулой  $-O-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ .

В определенных воплощениях группа А представлена формулой  $-O-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ .

Примеры  $hetCyc^{2a}$  включают 5–6-членные гетероциклические кольца, имеющие в своем составе один или два гетероатома, независимо выбираемые из N и O. Особенно ценными для группы  $hetCyc^{2a}$  являются пирролидинильные, пиперидинильные кольца и морфолинийные кольца. В определенных воплощениях  $hetCyc^{2a}$  замещен одной или несколькими группами  $R^9$ . В определенных воплощениях  $hetCyc^{2a}$  не замещен.

В определенных воплощениях А представляет собой  $Z-hetCyc^{2b}$ .

В определенных воплощениях А представляет собой  $-NH(hetCyc^{2b})$ .

В других воплощениях А представляет собой  $-O(hetCyc^{2b})$ .

Примеры  $hetCyc^{2b}$  включают 7–11-членные соединенные мостиком аза- или диаза-гетероциклы. Особенно ценными для группы  $hetCyc^{2b}$  являются азабицикло[2.2.1]гептан, азабицикло[3.2.1]октан, 3-азабицикло[3.2.1]октан, диазабицикло[2.2.1]гептан и диазабицикло[3.2.1]октан.

В определенных воплощениях  $hetCyc^{2b}$  замещен одной или несколькими группами  $R^9$ .

В определенных воплощениях  $hetCyc^{2b}$  не замещен.

В определенных воплощениях  $hetCyc^{2a}$  и  $hetCyc^{2b}$  необязательно замещены одной или несколькими группами  $R^9$ , независимо выбираемыми из галогена, (1–6C)алкила,  $NR^aR^b$ ,  $-(1-6C \text{ алкил})NR^aR^c$ ,  $OR^a$ ,  $(1-6C \text{ алкил})OR^a$  [необязательно замещенного амина],  $C(O)NR^aR^c$ ,  $C(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ ,  $NHC(O)R^e$ ,  $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ ,  $NHC(O)NR^fR^g$ , (1–6C алкил)- $hetAr^1$ , (1–6C алкил)- $hetCyc^1$ , оксо и  $C(O)O(1-6C \text{ алкила})$ .

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу (1–6C)алкил, включают метил, этил и пропил.

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу  $NR^aR^b$ , включают группы, в которых  $R^a$  представляет собой H или Me, и  $R^b$  представляет собой H, метил, этил, пропил, бутил, *трет*-бутил,  $CH_2C(CH_3)_2OH$ , циклопропил, фенил или  $CH_2hetAr^4$ . Примеры  $hetAr^4$

включают 6-членные гетероарильные кольца, имеющие в своем составе 1–2 атома азота, например, пиридинные и пиримидиновые кольца. Особенно ценными для группы  $R^9$ , представленной формулой  $NR^aR^b$ , являются  $NH_2$  и  $NMe_2$ .

В других воплощениях  $R^9$  представляет собой группу, имеющую формулу  $NR^aR^b$ , в которой  $R^a$  представляет собой H или (1–6C алкил), и  $R^b$  представляет собой H, (1–6C алкил), (1–6C фторалкил), (1–6C алкил)-O-(1–6C алкил) или (1–6C алкил)OH. Кроме того, особенно ценными для группы  $R^9$  являются  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $NMe_2$ ,  $NHCH(CH_3)CH_2F$ ,  $NHCH_2CH_2OMe$ ,  $NHCH_2CH_2OH$  и  $N(CH_3)CH_2CH_2OH$ .

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу (1–6C алкил) $NR^aR^c$ , включают группы, в которых  $R^a$  представляет собой H или Me, и  $R^c$  представляет собой H, метил или циклопропил. Особенно ценными для группы  $R^9$ , представленной формулой (1–6C алкил) $NR^aR^c$ , являются  $CH_2NH_2$  и  $CH_2CH_2NMe_2$ .

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу  $OR^a$ , включают группы, в которых  $R^a$  представляет собой H или (1–6C) алкил. Особо следует упомянуть OH. Кроме того, следует отметить OMe.

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу (1–6C алкил) $OR^a$ , необязательно замещенные аминогруппой, включают группы, в которых  $R^a$  представляет собой H. Такие, особенно ценные заместители включают  $CH_2OH$ . Дополнительный пример группы  $R^9$  представляет собой  $CH(NH_2)CH_2OH$ .

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу  $C(O)NR^aR^c$ , включают группы, в которых  $R^a$  представляет собой H или Me, и  $R^c$  представляет собой (1–6C)алкил, например, метил. Особенно ценной группой  $R^1$  является  $C(O)NHMe$ .

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу  $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ , включают группы, в которых  $R^x$  и  $R^y$  независимо являются H или метилом,  $R^a$  представляет собой H или метил и  $R^c$  представляет собой H или (1–6C)алкил, например, метил. В другом воплощении  $R^x$  и  $R^y$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо. То есть,  $CR^xR^y$  образуют циклопропильное кольцо. Особенно ценными для группы  $R^9$  являются  $C(O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $C(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $C(O)CH_2NH_2$ ,  $C(O)CH_2NMe_2$  и  $C(O)C(\text{циклопропилидин})NH_2$ .

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу  $NHC(O)R^c$ , включают группы, в которых  $R^c$  представляет собой метил.

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу  $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ , включают группы, в которых  $R^m$  и  $R^n$  независимо являются H или метилом,  $R^a$  представляет собой H или Me и  $R^c$  представляет собой H или Me. Особенно ценными для группы  $R^9$  являются  $NHC(O)CH_2NH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NH_2$  и  $NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ .

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу  $NHC(O)NR^fR^g$ , включают группы, в которых  $R^f$  и  $R^g$  независимо являются H или Me. Особую ценность представляет  $NHC(O)NH_2$ .

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу (1-6C алкил)-hetAr<sup>1</sup>, включают группы, в которых hetAr<sup>1</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, имеющий в своем составе, по меньшей мере, один атом азота, например, пиридинную группу. Особенно ценными для группы  $R^9$  являются  $CH_2$ (пирид-2-ил) и  $CH_2$ (пирид-4-ил).

Примеры групп  $R^9$ , имеющих формулу (1-6C алкил)-hetCyc<sup>1</sup>, включают группы, в которых hetCyc<sup>1</sup> представляет собой 5-6-членное кольцо, имеющее в своем составе 1-2 атома азота. Особенно ценными для группы hetCyc<sup>1</sup> необязательно являются замещенные пиперазинильные или пирролидинильные кольца. В определенных воплощениях группа hetCyc<sup>1</sup> необязательно замещена OH или алкильной группой, например, метилом.

В определенных воплощениях  $R^9$  представляет собой галоген. Специальным примером является фтор.

В определенных воплощениях  $R^9$  представляет собой  $CF_3$ .

В определенных воплощениях  $R^9$  представляет собой CN.

В определенных воплощениях формулы I A представляет собой  $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ , где группа hetCyc<sup>2a</sup> необязательно замещена одной или несколькими группами  $R^9$ , независимо выбираемыми из галогена, (1-6C алкила),  $C(O)O(1-6C алкила)$  и  $-OR^a$ .

В определенных воплощениях группа hetCyc<sup>2a</sup> необязательно замещена одной или несколькими группами  $R^9$ , независимо выбираемыми из F, метила,  $C(O)_2Me$ , OH и OMe.

В определенных воплощениях формулы I A представляет собой  $Z-hetCyc^{2b}$ , где группа hetCyc<sup>2b</sup> необязательно замещена одной или несколькими группами  $R^9$ , независимо выбираемыми из галогена, (1-6C алкила) и  $-OR^a$ .

В определенных воплощениях группа hetCyc<sup>2b</sup> необязательно замещена одной или несколькими группами  $R^9$ , независимо выбираемыми из F, Me и OH.

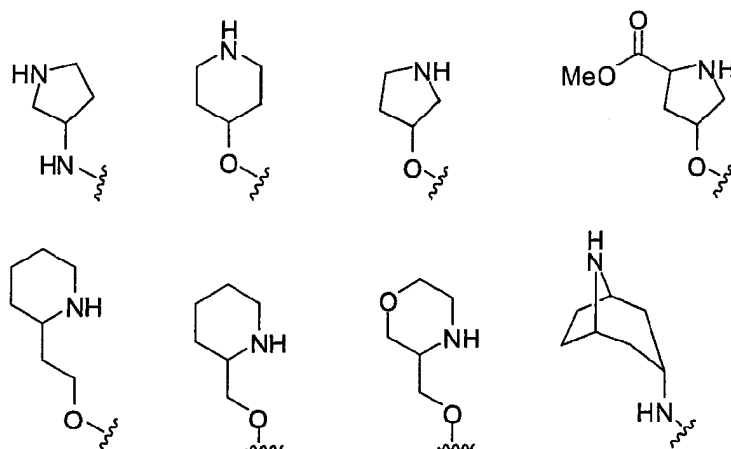
В определенных воплощениях группа hetCyc<sup>2b</sup> не замещена.

В других воплощениях группы hetCyc<sup>2a</sup> и hetCyc<sup>2b</sup> необязательно замещены одной или несколькими группами  $R^9$ , независимо выбираемыми из  $NH_2$ ,  $NMe_2$ , Me, OH,  $CH_2OH$ ,  $C(O)NHMe$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2NH_2$  и  $CO_2Me$ . Особо следует упомянуть  $NH_2$ .

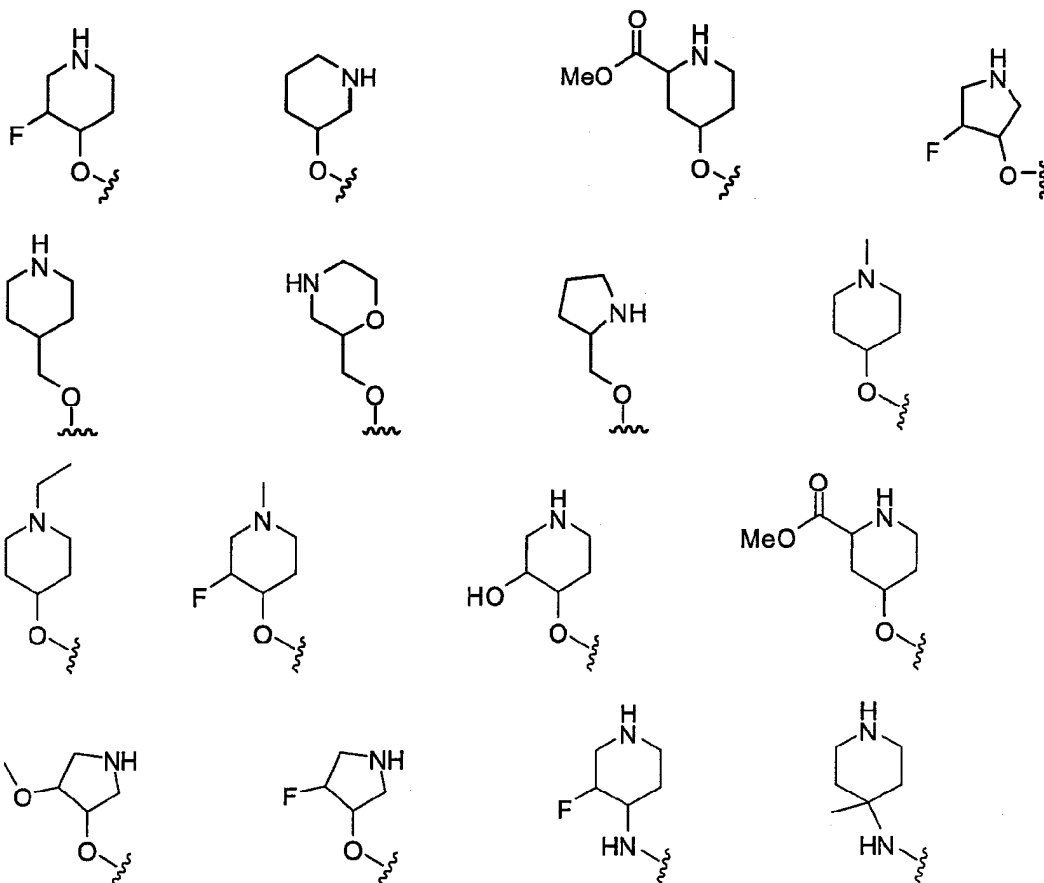
В других воплощениях группы hetCyc<sup>2a</sup> и hetCyc<sup>2b</sup> необязательно замещены одной или несколькими группами  $R^9$ , независимо выбираемыми из NH-циклопропила, NH(*трет*-бутила),  $NHMe$ ,  $NHCH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $NHCH_2$ (пирид-2-ила),  $NHCH_2$ (пирид-4-ила), оксо,  $CH(NH_2)CH_2OH$ ,  $C(O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $C(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $C(O)CH_2NH_2$ ,  $C(O)CH_2NMe_2$ ,  $C(O)C(циклопропилидин)NH_2$ ,  $CH_2CH_2NHMe$ ,  $CH_2NMe_2$ ,  $CH_2NH$ -циклопропила,

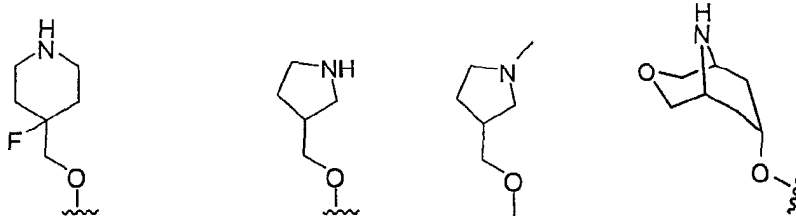
$\text{CH}_2\text{NHMe}$ ,  $\text{CH}_2$ -(4-метилпиперазина),  $\text{CH}_2$ (3-гидрокси-пирролидинила),  $\text{NHC(O)Me}$ ,  $\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)C(CH}_3\text{)}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ (пирид-2-ила) и  $\text{CH}_2$ (пирид-4-ила).

Особенно ценными для группы А, представленной формулой  $-\text{Z}(\text{CH}_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$  или  $\text{Z-hetCyc}^{2b}$ , являются структуры:



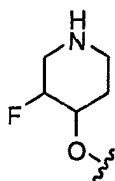
Дополнительные ценные группы А, представленные формулой  $-\text{Z}(\text{CH}_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$  или  $\text{Z-hetCyc}^{2b}$ , включают структуры:





Ценные группы А, показанные выше, там где это возможно, включают *цис*- и *транс*- изомеры.

В определенных воплощениях формулы I А представляет собой -O-hetCys<sup>2a</sup>. В специфических воплощениях группа hetCys<sup>2a</sup> замещена фтором. В специфических воплощениях hetCys<sup>2a</sup> представляет собой пиперидинильное кольцо. В специфических воплощениях А представляет собой группу, имеющую формулу:



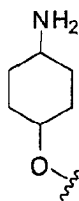
В специфических воплощениях группа А находится в *транс*-конфигурации.

В определенных воплощениях А представляет собой ZR<sup>10</sup>. В определенных воплощениях Z представляет собой О. В определенных воплощениях Z представляет собой N.

Особенно ценными для группы R<sup>10</sup> являются линейные и разветвленные (1-6C алкильные) группы. В определенных воплощениях группа R<sup>10</sup> замещена NR'R''. Особо следует упомянуть NH<sub>2</sub>. Особенно ценной для группы R<sup>10</sup> является CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Дополнительные ценные группы R<sup>10</sup> включают CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Особенно ценными для группы А, представленной ZR<sup>10</sup>, являются -OMe, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

В определенных воплощениях А представляет собой ZR<sup>11</sup>. В определенных воплощениях Z представляет собой О. В определенных воплощениях А представляет собой N. В определенных воплощениях группа R<sup>11</sup> замещена NR'R''. В определенных воплощениях R' и R'' независимо выбирают из Н и метила. Особо следует упомянуть NH<sub>2</sub>. Специальные примеры R<sup>11</sup> включают amino-замещенные цикlopентильные и amino-замещенные циклогексильные кольца. Особую ценность для А представляет:



Примеры А, представленные  $ZR^1$ , включают *цис*- и *транс*- изомеры.

В определенных воплощениях В представляет собой CN.

В определенных воплощениях В представляет собой H.

В определенных воплощениях В представляет собой  $OR^h$ .

В определенных воплощениях группа В представлена  $OR^h$ , где  $R^h$  представляет собой H.

В определенных воплощениях группа В представлена  $OR^h$ , где  $R^h$  представляет собой  $CF_3$ .

Особенно ценными для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена (1-6C)алкилом, являются OMe, OEt и O-(изобутил).

Особенно ценными для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена -(1-6Салкил)-(3-6C циклоалкилом), являются -O-(1-6Салкил)-циклопропил, например, -OCH<sub>2</sub>-циклопропил.

Особенно ценными для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена -(1-6C алкил)-O-(1-6C алкилом), являются -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe.

Особенно ценной для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена -(1-6C алкил)OH, является -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

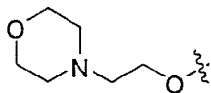
Особо ценным для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена -(1-6C алкил)-S-(1-6C алкилом), является -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMe.

Особенно ценными для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена -(1-6C алкил)NR'R'', являются группы, в которых R' и R'' независимо являются H или Me, например, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>. Дополнительный пример  $OR^h$  включает -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Особенно ценными для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена hetCyc<sup>4</sup>, являются группы, в которых hetCyc<sup>4</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в своем составе 1-2 атома, независимо выбираемые из N и O. В определенных воплощениях  $R^h$  представляет собой 5-6-членный гетероцикл, имеющий в своем составе атом кислорода, находящийся в кольце, например, тетрагидрофуранильное или тетрагидропиранильное кольцо. Примеры  $OR^h$  включают:

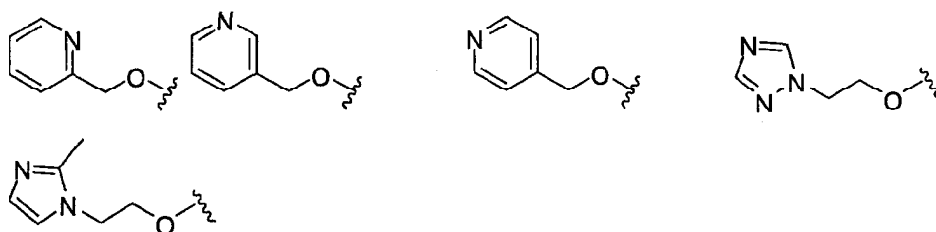


Особенно ценными для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена (1-6C алкил)hetCyc<sup>4</sup>, являются группы, в которых hetCyc<sup>4</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в своем составе 1-2 атома, независимо выбираемые из N и O. Специальный пример  $OR^h$  включает структуру:



Особенно ценными для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена (1-6C алкил)арилом, являются группы, в которых арил представляет собой фенильную группу, такую как  $OCH_2Ph$ .

Особенно ценными для группы  $OR^h$ , где группа  $R^h$  представлена (1-6C алкил)-hetAr<sup>5</sup>, являются группы, в которых hetAr<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в своем составе 1-3 атома азота. Примеры включают пиридинные, триазолильные и пиразолильные кольца. В определенных воплощениях группа hetAr<sup>5</sup> замещена группой, выбираемой из (1-6C) алкила. Специальные примеры  $OR^h$  включают структуры:



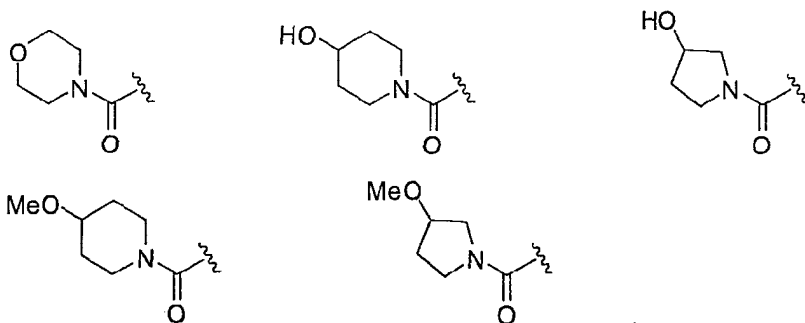
В определенных воплощениях формулы I В представляет собой  $OR^h$ , где  $R^h$  представляет собой (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил), hetCyc<sup>4</sup> или -(1-6C алкил)-(3-6C циклоалкил).

В определенных воплощениях формулы I В представляет собой  $OR^h$ , где  $R^h$  представляет собой (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил), 5-6-членный гетероцикл, имеющий в своем составе атом кислорода, находящийся в кольце, или  $-CH_2$ (циклопропил).

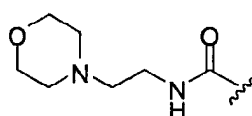
В определенных воплощениях В представляет собой  $C(O)NR^iR^j$ . В определенных воплощениях  $R^i$  представляет собой H. В определенных воплощениях  $R^j$  представляет собой (1-6C алкил), например, метил. В других воплощениях  $R^j$  представляет собой (1-6C алкил)O(1-6 алкил), например, (1-6C алкил)OMe. В других воплощениях  $R^j$  представляет собой (1-6C алкил)ОН, например, (1-6C алкил)ОН. Особенно ценными для группы В являются  $-C(O)NHMe$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_2OMe$  и  $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ . Дополнительный пример включает  $-C(O)NMe_2$ .

В определенных воплощениях В представляет собой  $C(O)$ -hetCyc<sup>3</sup>. Примеры hetCyc<sup>3</sup> включают 5-6-членные гетероциклические кольца, имеющие в своем составе 1-2 атома, независимо выбираемые из N и O. Особенно ценными для группы В являются структуры:





В определенных воплощениях В представляет собой  $C(O)(1-6\text{С алкил})\text{hetCyc}^3$ . В определенных воплощениях В представляет собой  $C(O)NH(1-6\text{С алкил})\text{hetCyc}^3$ . Примеры  $\text{hetCyc}^3$  включают 5–6-членные гетероциклические кольца, имеющие в своем составе 1–2 атома, независимо выбираемые из N и O. В определенных воплощениях  $\text{hetCyc}^3$  замещен группами OH или OMe. Особо ценным для группы В является структура:



В определенных воплощениях В представляет собой  $\text{hetAr}^2$ . Примеры  $\text{hetAr}^2$  включают 5-6 членные гетероарильные кольца, имеющие в своем составе 1–2 атома азота. В определенных воплощениях группа  $\text{hetAr}^2$  замещена  $-O(1-6\text{С алкилом})$ , таким как метокси. Особенно ценными для группы В являются 3-пиридил, 4-пиридил и 4-метоксипириди-3-ил. Примеры дополнительно включают пиридинильные группы, необязательно замещенные  $(1-6\text{С})$ алкилом, например, метилом. Специальный пример включает 4-метилпирид-3-ил. Дополнительные примеры группы В, представленной  $\text{hetAr}^2$ , включают пиримидильные группы, такие как 2-пиримидил и 5-пиримидил.

В определенных воплощениях В представляет собой  $SR^k$ . В определенных воплощениях  $R^k$  представляет собой 3–6-членное карбоциклическое кольцо. В других воплощениях  $R^k$  представляет собой  $-(1-6\text{С алкил})O(1-6\text{С алкил})$ , например,  $(1-6\text{С алкил})OCH_3$ . Особенно ценными для группы В являются S-циклогексил и  $S(CH_2CH_2)OCH_3$ .

В определенных воплощениях В представляет собой  $Ar^1$ . В определенных воплощениях  $AR^1$  представляет собой фенил, который не замещен или замещен OH,  $O(1-6\text{С алкилом})$ ,  $C(O)_2(1-6\text{С алкилом})$  или  $(1-6\text{С алкил})NR'R''$ . Особенно ценными для группы В являются фенил, гидроксифенил, 3-метоксифенил, 4-(метиламино)фенил или 4-(метоксикарбонил)фенил.

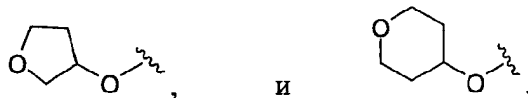
В определенных воплощениях В представляет собой  $-(1-6\text{ алкил})NR'R''$ . Особенно ценными являются  $CH_2NHMe$  и  $CH_2NMe_2$ .

В определенных воплощениях В представляет собой  $-SO_2N(1-6\text{ алкил})_2$ , например,

SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

В определенных воплощениях В представляет собой (1-3C)алкил. Особенно ценным является этил.

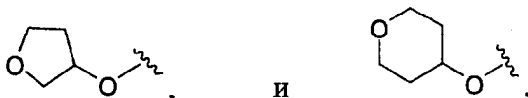
В определенных воплощениях формулы I В выбирают из OR<sup>h</sup>, (1-3C)алкила, hetAr<sup>2</sup> и hetCyc<sup>4</sup>. В определенных воплощениях В выбирают из -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>(циклопропила), этила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 4-метилпирид-3-ила, 2-пиримидила, 5-пиримидила,



В определенных воплощениях формулы I В выбирают из OR<sup>h</sup>.

В определенных воплощениях R<sup>h</sup> представляет собой (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил), (1-6Cалкил)-(3-6C циклоалкил), -(1-6C алкил)ОН или hetCyc<sup>4</sup>.

В определенных воплощениях формулы I В выбирают из -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>(циклопропила),



В определенных воплощениях формулы I В представляет собой -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

В определенных воплощениях формулы I В представляет собой hetAr<sup>2</sup>.

В определенных воплощениях В представляет собой пиридиньное кольцо или пиримидиньное кольцо.

В определенных воплощениях формулы I В выбирают из 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила или 2-пиримидила.

В определенных воплощениях формулы I В представляет собой 3-пиридил.

Соединения формулы I, включают соединения, в которых:

А представляет собой -Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(hetCyc<sup>2a</sup>), -Z-(hetCyc<sup>2b</sup>), Z-R<sup>10</sup> или Z-R<sup>11</sup>;

Z представляет собой О или NH;

p равен 0, 1 или 2;

hetCyc<sup>2a</sup> представляет собой 5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в своем составе 1-2 гетероатома, входящие в кольцо, независимо выбираемые из N и О, где группа hetCyc<sup>2a</sup> необязательно замещена одной или несколькими группами R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> представляет собой 7-12-членную спироциклическую или соединенную мостиком гетеробиициклическую кольцевую систему, имеющую в своем составе 1-2 гетероатома, находящиеся в кольце, независимо выбираемые из N и О, где группа hetCyc<sup>2b</sup> необязательно замещена одной или несколькими группами R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> представляет собой 1-6C алкил или (1-6C алкил)NR'R'';

$R^{11}$  представляет собой (5-6C)циклоалкил, замещенный  $NR'R''$ ;

$B$  представляет собой  $OR^h$ , (1-3C)алкил или пиридил;

$R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$  и  $R^4$  независимо являются H или F;

$R^3$  представляет собой H, F или  $hetAr^3$ ;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  независимо являются H или F;

каждую группу  $R^9$  независимо выбирают из галогена,  $C(O)O(1-6C$  алкила), (1-6C алкила), OH и  $-O(1-6C$  алкила);

$R^h$  представляет собой (1-6C алкил)-O-(1-6C алкил), 5-6-членный гетероцикл, имеющий в своем составе атом кислорода, находящийся в кольце, или циклопропилметил;

$hetAr^3$  представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в своем составе 1-2 гетероатома, находящиеся в кольце, независимо выбираемые из N и O; и

$R'$  и  $R''$  независимо являются H или (1-6C)алкилом.

Термин «галоген», используемый в этом документе, включает F, Cl, Br и I.

Термин « $C_1-C_6$  алкил», используемый в этом документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным моновалентным углеводородным радикалам, состоящим из 1-6 атомов углерода, соответственно. Примеры без ограничения включают метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-пропил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2,2-диметилпропил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил и 3,3-диметил-2-бутил.

Термин «(1-6C алкил)-(3-6C циклоалкил)» относится к насыщенному линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу, состоящему из 1-6 атомов углерода, где один из атомов водорода замещен 3-6-членной циклоалкильной группой.

Было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением являются ингибиторами рецепторных тирозинкиназ класса 3 и полезны при лечении рака, такого как рак крови (например, лейкозы, такие как AML), рак молочной железы, рак толстой кишки, глиомы, фиброз (включая фиброз печени и фиброз легких и склеродерму).

Следует понимать, что определенные соединения в соответствии с изобретением могут содержать один или несколько центров асимметрии и могут, таким образом, быть получены и выделены в смеси изомеров, например, в виде рацемической смеси или в форме чистых энантиомеров.

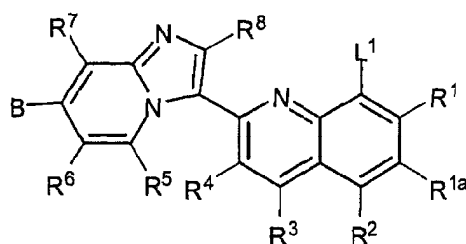
Кроме того, следует понимать, что соединения формулы I, или их соли можно выделять в форме сольватов и соответственно любой такой сольват включает в объем

настоящего изобретения.

Соединения формулы I, включают их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения формулы I, также включают другие соли таких соединений, которые  
5  
необязательно являются фармацевтически приемлемыми солями и которые могут быть полезны в качестве интермедиатов для получения и/или очистки соединений формулы I, и/или для разделения энантиомеров соединений, имеющих формулу I.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает способ  
10  
получения соединения формулы I, или его соли, как было определено в этом документе, который включает:

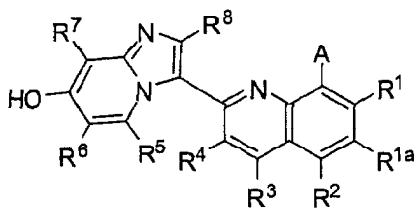
(a) для соединения формулы I, где А представляет собой  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$ ,  $-\text{NH}-(\text{hetCyc}^{2b})$ ,  $\text{NHR}^{10}$  или  $\text{NHR}^{11}$ , реакцию сочетания соответствующего соединения  
15  
формулы II



II

где  $L^1$  представляет собой уходящую группу или атом, с соединением формулы  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$ ,  $\text{H}_2\text{N-hetCyc}^{2b}$ ,  $\text{NH}_2\text{R}^{10}$  или  $\text{NH}_2\text{R}^{11}$ , с помощью палладиевого  
20  
катализатора и лиганда в присутствии основания; или

(b) для соединения формулы I, где В представляет собой  $\text{OR}^h$ , взаимодействие  
25  
соответствующего соединения формулы III

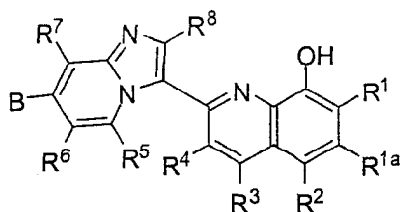


III

с соединением формулы  $\text{R}^h\text{-L}^2$ , где  $L^2$  представляет собой уходящую группу, в  
30  
присутствии основания; или

(c) для соединения формулы I, где В представляет собой  $\text{OR}^h$ , взаимодействие  
35  
соответствующего соединения формулы III, с соединением формулы  $\text{R}^h\text{-OH}$ , в присутствии реагента сочетания; или

(d) для соединения формулы I, где А представляет собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ ,  $-\text{O-hetCyc}^{2b}$ ,  $\text{OR}^{10}$  или  $\text{OR}^{11}$ , взаимодействие соответствующего соединения формулы IV  
40  
45  
50

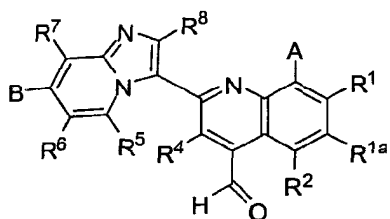


IV

с соответствующим соединением формулы  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ ,  $\text{HO-hetCyc}^{2b}$ ,  $\text{HOR}^{10}$  или  $\text{HOR}^{11}$ , в присутствии агента сочетания и трифенилфосфина в подходящем растворителе; или

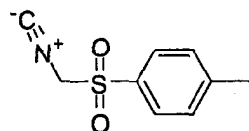
е) для соединения формулы I, где A представляет собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ , взаимодействие соединения формулы IV, с соединением формулы  $\text{MeSO}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$  в присутствии основания; или

(f) для соединения формулы I, где  $R^3$  представляет собой  $\text{hetAr}^3$  и  $\text{hetAr}^3$  представляет собой оксазолил, циклизация соединения формулы V



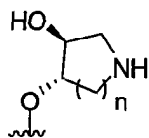
V

с соединением формулы

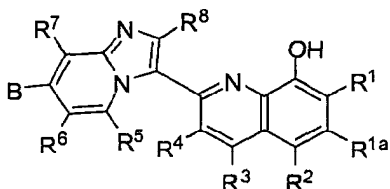


в присутствии основания; или

(g) для соединения формулы I, где A представляет собой

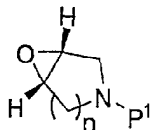


и n равен 1 или 2, взаимодействие соответствующего соединения формулы IV



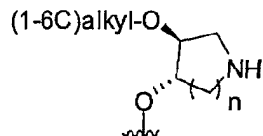
IV

с соединением формулы

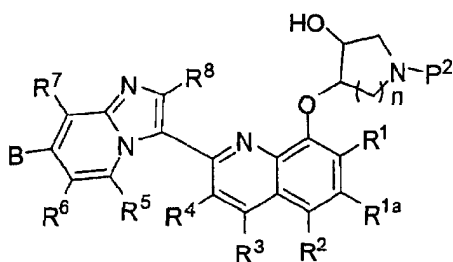


где  $n$  равен 1 или 2 и  $P^1$  представляет собой группу, защищающую амин, в присутствии основания; или

(h) для соединения формулы I, где A представляет собой:



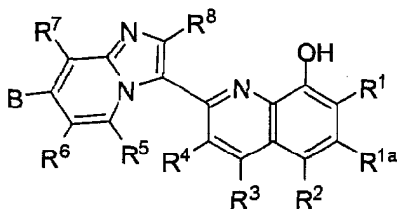
и  $n$  равен 1 или 2, взаимодействие соответствующего соединения формулы VII



## VII

где  $n$  равен 1 или 2 и  $P^2$  представляет собой H или группу, защищающую амин, с соединением формулы  $(1-6C \text{ алкил})L^3$ , где  $L^3$  представляет собой уходящую группу или атом, в присутствии основания; или

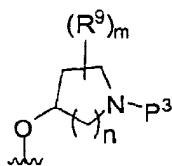
(i) для соединения формулы I, где A представляет собой  $O-(1-6C \text{ алкил})NR'R''$ , взаимодействие соединения формулы IV



## IV

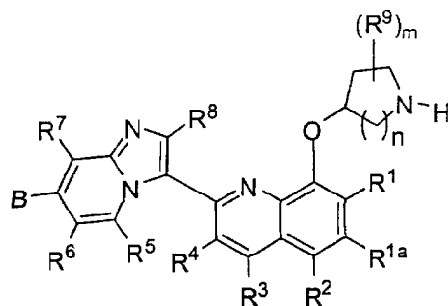
с соединением формулы  $L^4-(1-6C \text{ алкил})NR'R''$ , где  $L^4$  представляет собой уходящую группу или атом, в присутствии основания и необязательно в присутствии катализатора межфазного переноса; или

(j) для соединения формулы I, где A представляет собой:



и  $n$  равен 1 или 2,  $P^3$  представляет собой  $(1-6C)$ алкил, взаимодействие

соответствующего соединения формулы VIII



с соединением формулы  $\text{HC(O)P}^{3a}$ , где  $\text{P}^{3a}$  представляет собой Н или (1-6С)алкил, в присутствии восстановителя; и

удаление любой защитной группы или групп и необязательно образование соли.

В соответствии со способом (а), уходящий атом  $\text{L}^1$  может быть, например, атомом галогена, таким как Вг или I. Альтернативно,  $\text{L}^1$  может быть уходящей группой, такой как гидрокарбилсульфонилоксигруппа, например, трифлатной группой или арилсульфонилоксигруппой или алкилсульфонилоксигруппой, такой как мезилатная или тозилатная группа. Подходящие палладиевые катализаторы включают катализаторы  $\text{Pd(0)}$  и  $\text{Pd(II)}$ , например,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Подходящие лиганды включают гас-BINAP или DIPHOS. Основанием может быть, например, карбонат или алкоксид щелочного металла, такой как, например, карбонат цезия или *трет*-бутоксид натрия. Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран или *n*-диоксан) или толуол. Реакцию сочетания соединения формулы (II) с  $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$  можно подходящим образом проводить при температуре между  $0^\circ\text{C}$  и температурой дефлегмации и, в частности, при температуре дефлегмации.

В соответствии со способом (b), уходящий атом  $\text{L}^1$  может быть, например, атомом галогена, таким как Br, Cl или I. Альтернативно,  $\text{L}^1$  может быть уходящей группой, например, арилсульфонилоксигруппой или алкилсульфонилоксигруппой, такой как мезилатная или тозилатная группа. Основанием может быть, например, гидрид или карбонат щелочных металлов, такой как гидрид натрия, гидрид калия, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран или *n*-диоксан), ДМФА или ацетон. Реакцию подходящим образом можно проводить при температуре в диапазоне от  $-78$  до  $100^\circ\text{C}$ .

В соответствии со способом (с), реагент сочетания может быть любым подходящим реагентом(реагентами), известным специалистам в этой области техники, например, DEAD и  $\text{PPh}_3$ . Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран). Реакцию подходящим образом можно

проводить при температуре в диапазоне от -78 до 100°C.

В соответствии со способом (d), реагент сочетания может быть любым подходящим реагентом(реагентами), известным специалистам в этой области техники, например, DEAD и  $PPh_3$ . Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран). Реакцию подходящим образом можно проводить при температуре в диапазоне от -78 до 100°C.

В соответствии со способом (e), основанием может быть, например, гидрид или карбонат щелочных металлов, такой как гидрид натрия, гидрид калия, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран или *n*-диоксан), диметилформамид, диметилацетамид или ацетон. Реакцию подходящим образом можно проводить при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100°C.

В соответствии со способом (f), основанием может быть, например, гидрид или карбонат щелочных металлов, такой как гидрид натрия, гидрид калия, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Подходящие растворители включают спирты, такие как метанол. Реакцию подходящим образом можно проводить при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100 °C.

В соответствии со способом (g), основанием может быть, например, гидрид или карбонат щелочных металлов, такой как гидрид натрия, гидрид калия, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран или *n*-диоксан), диметилформамид, диметилацетамид или ацетон. Реакцию подходящим образом можно проводить при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100°C.

В соответствии со способом (h), основанием может быть, например, гидрид щелочных металлов, такой как гидрид натрия, гидрид калия или гидрид лития. Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран или *n*-диоксан), диметилформамид, диметилацетамид или ацетон. Уходящий атом  $L^3$  может быть, например, атомом галогена, таким как Br, Cl или I. Альтернативно,  $L^3$  может быть уходящей группой, например, арилсульфонилоксигруппой или алкилсульфонилоксигруппой, такой как мезилатная или тозилатная группа.

В соответствии со способом (i), основанием может быть, например, гидроксид щелочных металлов, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития или гидроксид цезия. Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как простые эфиры (например, тетрагидрофуран или *n*-диоксан), диметилформамид, диметилацетамид или ацетон. Уходящий атом  $L^4$  может быть, например, атомом галогена,

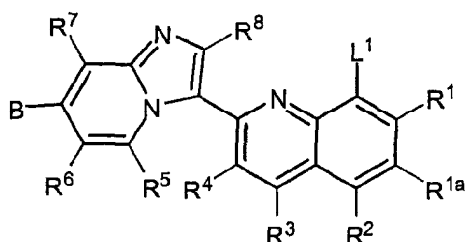


таким как Br, Cl или I. Альтернативно, L<sup>4</sup> может быть уходящей группой, например, арилсульфонилоксигруппой или алкилсульфонилоксигруппой, такой как мезилатная или тозилатная группа. Реакцию необязательно проводят в присутствии катализатора межфазного переноса, такого как иодид тетрабутиаммония. Реакцию подходящим образом можно проводить при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100°C.

В соответствии со способом (j), подходящие восстановители включают боргидридные реагенты, такие как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия.

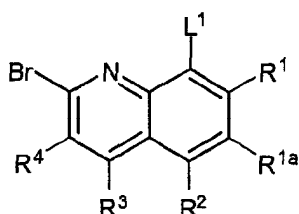
Подходящие группы, защищающие амины, для указанных выше способов включают любую группу, защищающую амины, например, те, которые описаны в работе Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Примеры групп, защищающих амины, включают ацильные и алкоксикарбонильные группы, такие как *трет*-бутоксикарбонил (BOC).

Соединение формулы II,

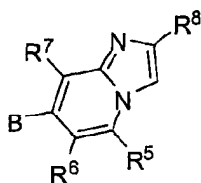


II

можно получить путем взаимодействия соответствующего 2,8-дибромхинолина формулы



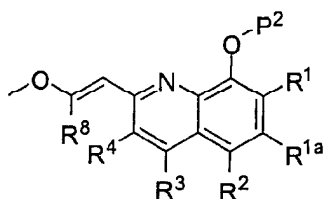
с соответствующим соединением формулы



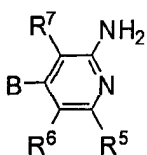
с помощью палладиевого катализатора (такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> или Pd(OAc)<sub>2</sub>) и палладиевого лиганда (например, *rac*-BINAP или DIPHOS) в присутствии подходящего основания, например, карбоната щелочного металла или алкоксидного основания (например, карбоната цезия, карбоната калия или *трет*-бутоксид натрия) в

подходящем растворителе (таком как толуол или диоксан) при температуре в диапазоне от примерно комнатной температуры до температуры дефлегмации.

Соединение формулы IV, можно получить путем взаимодействия соединения формулы



где P<sup>2</sup> представляет собой группу, защищающую спиртовую группу, такую как *трет*-бутилдиметилсилил, с соединением формулы



в присутствии N-бромсукцинимиды или N-хлорсукцинимиды в подходящем растворителе (таком как ТГФ).

Полагаем, что соединения формулы (II), (III) и (IV), являются новыми, и они предоставлены в последующих аспектах изобретения.

Способность тестируемых соединений оказывать ингибирующее действие в отношении PDGFR может быть продемонстрирована с помощью анализа, описанного в примере А.

Способность тестируемых соединений оказывать ингибирующее действие в отношении FLT3 может быть продемонстрирована с помощью анализа, описанного в примере В.

Соединения формулы I, полезны при лечении заболеваний и нарушений, которые опосредованы рецепторными тирозинкиназами класса 3 и/или класса 5. В специфических воплощениях соединения этого изобретения являются ингибиторами одной или нескольких рецепторных тирозинкиназ класса 3, например, PDGFR и FLT3. Например, соединения этого изобретения полезны при лечении фиброза (включая фиброзы легких, печени и почек), склеродермы и рака, включая гематологические злокачественные новообразования.

Используемый в этом документе термин «лечение» включает профилактику, а также лечение существующего состояния.

Примеры гематологических злокачественных новообразований включают, например, лейкозы, лимфомы (неходжкинскую лимфому), болезнь Ходжкина (также называемую лимфомой Ходжкина) и миелому, например, острый лимфоцитарный лейкоз

(ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), острый недифференцированный лейкоз (AUL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), пролимфоцитарный лейкоз (PML), юношеский миеломоноцитарный лейкоз (JMML), Т-клеточный ALL взрослых, AML с трехлинейной дисплазией (AML/TMDS), смешанно-линейный лейкоз (MLL), миелодиспластические синдромы (MDSs), миелопролиферативные нарушения (MPD) и множественную миелому (MM).

Специальные примеры рака, инициируемого PDGFR или зависящего от PDGFR, которые можно лечить с помощью соединения этого изобретения, включают взбухающую дерматофибросаркому (DFSB), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), синдром гиперэозинофилии (HES), мультиформную глиобластому (GBM) и желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

Ингибиторы FLT3 также могут быть полезными при лечении нарушений, относящихся к иммунной системе, таких как отторжение трансплантата костного мозга, отторжение солидных органов после трансплантации, анкилозирующий спондилоартрит, артрит, апластическая анемия, болезнь Бехчета, болезнь Грейвса, гемолитическая анемия, синдром гипериммуноглобулинемии Е, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ITP), множественный склероз (MS), ревматоидный артрит, грануломатоз Вегенера, сахарный диабет 1 типа, миастения гравис и псориаз.

Специфические соединения этого изобретения являются ингибиторами Pim-1 и, поэтому, они полезны при лечении заболеваний и нарушений, опосредованных Pim-1, таких как рак, например, рак крови.

Таким образом, другой аспект этого изобретения обеспечивает способ лечения заболеваний или медицинских состояний у млекопитающего, опосредованных рецепторными тирозинкиназами класса 3 и/или класса 5, включающий введение указанному млекопитающему одного или нескольких соединений формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарственного средства в количестве, эффективном для лечения или профилактики указанного нарушения.

Другой аспект этого изобретения обеспечивает способ лечения заболеваний или медицинских состояний у млекопитающего, опосредованных Pim-1, включающий введение указанному млекопитающему одного или нескольких соединений формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарственного средства в количестве, эффективном для лечения или профилактики указанного нарушения.

Фраза «эффективное количество» означает количество соединения, которое при

введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, достаточно для того, чтобы (i) лечить или предупреждать определенное заболевание, состояние или нарушение опосредованное рецепторными тирозинкиназами класса 3, (ii) ослаблять, улучшать или устранять один или несколько симптомов определенного заболевания, состояния или нарушения или (iii) предупреждать или задерживать появление одного или нескольких симптомов определенного заболевания, состояния или нарушения, описанного в этом документе.

Количество соединения формулы I, которое будет соответствовать такому количеству, будет различаться в зависимости от факторов, таких как особенность соединения, состояние заболевания и его тяжесть, индивидуальные признаки млекопитающего (например, масса тела), нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено обычным путем специалистом в этой области техники.

Используемый в этом документе термин «млекопитающее» относится к теплокровному животному, у которого есть заболевание или у которого есть повышенный риск заболевания, описанного в этом документе, и этот термин без ограничений включает морских свинок, собак, кошек, крыс, мышей, хомяков и приматов, включая людей.

Соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами, например, с противовоспалительным соединением, противофиброзным соединением или химиотерапевтическим средством, которое действует по такому же или другому механизму.

Соединения изобретения можно вводить любым подходящим путем, например, в желудочно-кишечный тракт (например, ректальным или пероральным способом), в нос, легкие, мышцы или сосудистую систему, или трансдермальным или дермальным способом. Соединения можно вводить в любой подходящей для введения форме, например, в виде таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, распыляемых растворов, суппозиториев, гелей, эмульсий, пластырей и т. д. Такие композиции могут содержать компоненты, традиционно применяемые в фармацевтических препаратах, например, разбавители, носители, pH-модификаторы, подсластители, наполнители и дополнительные активные агенты. Если необходимо парентеральное введение, то композиции должны быть стерильными и должны находиться в форме раствора или суспензии, подходящей для инъекции или инфузии. Такие композиции составляют следующий аспект изобретения.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая включает соединение формулы I, или его

фармацевтически приемлемую соль, как было определено в этом документе выше. В одном воплощении фармацевтическая композиция включает соединение формулы I, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в терапии, такой как лечение состояния, опосредованного рецепторными тирозинкиназами класса 3.

В определенных воплощениях изобретение обеспечивает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении рака.

В определенных воплощениях изобретение обеспечивает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении фиброза.

В определенных воплощениях изобретение обеспечивает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении склеродермы.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в терапии, такой как лечение состояния, опосредованного Pim-1.

В соответствии со следующим аспектом настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного рецепторными тирозинкиназами класса 3.

В соответствии со следующим аспектом настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного Pim-1.

## **Осуществление изобретения**

### **Примеры**

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение. В примерах, описанных ниже, если специально не указано, все температуры даны в градусах Цельсия. Реагенты приобретали у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI или Maybridge, и использовали без дополнительной очистки, если только это специально не указано. Тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM, метиленхлорид), толуол и диоксан приобретали у фирмы Aldrich в герметичных запечатанных бутылках и использовали после получения.

Реакции, представленные ниже, проводили в основном под положительным давлением азота или аргона или с сушильной трубкой (если не указано другое) в

безводных растворителях, и реакционные сосуды обычно были оснащены резиновой мембраной для введения субстратов и реагентов с помощью шприца. Стекланную посуду сушили в сушильном шкафу и/или с помощью нагревания.

<sup>1</sup>H-NMR-спектры получали для растворов в CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, D<sub>2</sub>O или d<sub>6</sub>-DMSO (выражено в ppm), используя тетраметилсилан (0,00 ppm) или остаточный растворитель (CDCl<sub>3</sub>: 7,25 ppm; CD<sub>3</sub>OD: 3,31 ppm; D<sub>2</sub>O: 4,79 ppm; d<sub>6</sub>-DMSO: 2,50 ppm) в качестве стандарта для сравнения. При указании на множественность пиков используют следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), br (широкий), dd (двойной дублет), dt (двойной триплет). Константы сопряжения, где указаны, выражены в герцах (Hz).

### **Пример А**

#### **Клеточный анализ PDGFR**

Способность соединения этого изобретения ингибировать PDGF-индуцированное фосфорилирование PDGFR оценивали, используя мышиные клетки NIH3T3.

25000 клеток в среде DMEM, дополненной 10%-ной фетальной сывороткой теленка, добавляли в каждую лунку черного 96-луночного планшета для культивирования клеток. Планшеты инкубировали в термостате при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 6–8 часов. Планшеты затем промывали и инкубировали со средой DMEM, не содержащей сыворотки, и клетки вновь помещали в термостат при 37°C/5% CO<sub>2</sub> на 16–20 часов.

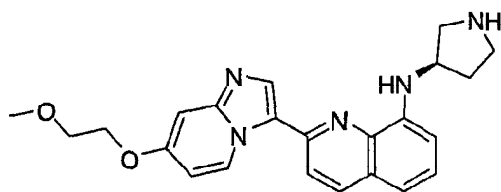
Растворы тестируемых соединений добавляли таким образом, чтобы конечная концентрация DMSO составляла 0,5%, и клетки инкубировали в термостате при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 1 часа. Затем добавляли лиганд PDGF-BB (75 нг/мл) и инкубировали в течение 15 минут. Клетки промывали PBS и фиксировали в 3,7%-ном формальдегиде в PBS в течение 10 минут. После этого проводили промывание в растворе PBS/0,2% тритон X-100 и пермеабиллизацию в 100%-ном MeOH в течение 10 минут. Клетки блокировали в блокирующем буфере Odyssey (LI-COR Biosciences) в течение 1 часа. К клеткам добавляли антитела к фосфорилированному PDGFR $\beta$  и общему PDGFR $\beta$  и инкубировали в течение 3 часов. После промывания PBS/0,2% тритон X-100, клетки инкубировали с флуоресцентно мечеными вторичными антителами (козьи антитела к IgG кролика, меченные IRDye800, и козьи антитела к IgG мыши, меченные Alexa Fluor 680) в течение еще одного часа. Клетки затем промывали PBS и анализировали флуоресценцию при двух длинах волн, используя инфракрасную систему формирования изображений Odyssey (LI-COR Biosciences). Сигнал фосфорилированного PDGFR нормировали по сигналу общего PDGFR. В этом анализе значения IC<sub>50</sub> для соединений этого изобретения составляли менее 10 мкМ.

## Пример В

### Клеточный анализ FLT3

Ингибирование фосфорилирования FLT3, индуцированного FLT3-лигандом (FL), в клетках RS4;11 человека проводили, как описано ниже. Клетки помещали в 96-луночный планшет с V-образным дном лунок в среду RPMI/10%FCS в концентрации 1 миллион клеток/лунку. Разведенные соединения добавляли в течение одного часа таким образом, чтобы конечная концентрация DMSO составляла 0,5%. FL добавляли в конечной концентрации 50 нг/мл. После 15 минут инкубации клетки осаждали центрифугированием и ресуспендировали в лизирующем буфере. Фосфо-FLT3 обнаруживали с помощью стандартной процедуры ELISA (R&D Systems; DYС368). Кратко, после 20 минут инкубации на льду лизат вносили в 96-луночные планшеты, покрытые иммобилизованными антителами к общему FLT3. Фосфо-FLT3 затем обнаруживали после добавления антител к фосфотирозину, конъюгированных с HRP. После добавления субстрата и останавливающего раствора считывали сигнал при А450. В этом анализе значения IC<sub>50</sub> для соединений этого изобретения составляли менее 10 мкМ.

### Пример 1



(R)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)хинолин-8-амин

Стадия 1А: Получение 2-хлор-4-(2-метоксиэтокс)пиридина: Смесь 2-хлор-4-нитропиридина (43,6 г, 275,0 ммоль) и 2-метоксиэтанола (325,6 мл, 425 ммоль) охлаждали до 0°C. Добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (35,73 г, 302,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, в процессе смесь нагревалась до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем разводили 500 мл воды. Полученную смесь дважды экстрагировали 250 мл дихлорметана. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении для того, чтобы получить желаемое соединение в виде золотистого масла (50,2 г, выход 97%). Регистрировали MS APCI (+) m/z 188 и 189,9 (M+1 каждого изотопа).

Стадия 1В: Получение 4-(2-метоксиэтокс)пиридин-2-амин: Через смесь 2-хлор-4-(2-метоксиэтокс)пиридина (50,17 г, 267,4 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (4,897 г, 5,348 ммоль), XPHOS (5,099 г, 10,70 ммоль) и тетрагидрофурана (445,7 мл) в течение 10 минут

пропускали непрерывный поток азота. К полученной дегазированной смеси добавляли бис(триметилсилил)амид лития (561,5 мл, 561,5 ммоль). После добавления полученную смесь нагревали до 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 1 N соляной кислотой (200 мл). Полученный раствор дважды промывали 500 мл метил-*трет*-бутиловым простым эфиром. pH водного слоя доводили до 11 с помощью 6 N NaOH и экстрагировали дихлорметаном (3 x 500 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении для того, чтобы получить соединение, указанное в заголовке. (35 г, выход 78%). Регистрировали MS APCI (+) m/z 169 (M+1).

Стадия 1С: Получение 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридина: Смесь 4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-амин (20,0 г, 119 ммоль), 2-хлорацетальдегида (32,2 мл, 250 ммоль) и тетрагидрофурана (100 мл) нагревали в запаянной трубке до 75°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в этилацетате. Полученный раствор дважды промывали бикарбонатом натрия. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить соединение, указанное в заголовке (23,5 г, количественный выход). Регистрировали MS APCI (+) m/z 193 (M+1).

Стадия 2А: Получение N-(2-бромфенил)циннамида: К смеси 2-бромбензоламина (200,0 г, 1163 ммоль), пиридина (188,1 мл, 2325 ммоль) и безводного дихлорметана (1000 мл) при 0°C медленно добавляли циннамоилхлорид (193,7 г, 1163 ммоль). Полученную смесь перемешивали по мере того, как она нагревалась до комнатной температуры, в течение ночи. Полученную смесь промывали бикарбонатом натрия (1000 мл), 10%-ным бисульфатом натрия (1000 мл), бикарбонатом натрия (1000 мл) и соевым раствором (1000 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении для того, чтобы получить соединение, указанное в заголовке в виде твердого вещества (172,3 г, выход 98%). Регистрировали MS ESI (+) m/z 224 и 226 (M+1 каждого изотопа).

Стадия 2В: Получение 8-бромхинолин-2(1H)-она: Смесь N-(2-бромфенил)циннамида (172,3 г, 570,3 ммоль), хлорида алюминия (456 г, 342 ммоль) и хлорбензола (1000 мл) оставляли перемешиваться при 100°C в течение 7 часов и затем охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Полученную смесь выливали на 2 кг льда и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученную твердую фазу растирали в порошок с помощью 1000 мл гексанов. Твердую фазу высушили при



пониженном давлении для того, чтобы получить соединение, указанное в заголовке. (83 г, выход 65%). Регистрировали MS ESI (+)  $m/z$  224 и 226 ( $M+1$  каждого изотопа).

Стадия 2C: Получение 2,8-дибромхинолина: Смесь 8-бромхинолин-2(1H)-она (5 г, 22 ммоль) и трибромидфосфора (13 г, 45 ммоль) нагревали до 140°C в течение трех часов. Полученную смесь выливали на 100 г льда и 100 мл воды. Смесь перемешивали в течение 1 часа и полученную твердую фазу фильтровали для того, чтобы получить соединение, указанное в заголовке. (5,1 г, выход 80%). Регистрировали MS APCI (+) 286, 288 и 290 ( $M+1$  каждой комбинации изотопов).

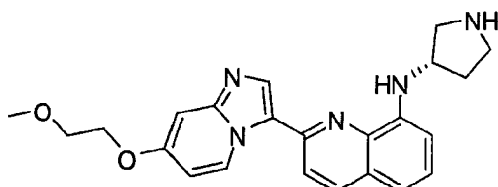
Стадия 2D: Получение 8-бром-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: Смесь 2,8-дибромхинолина (22,4 г, 78,0 ммоль), 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридина (15,0 г, 78,0 ммоль),  $Pd(PPh_3)_4$  (4,51 г, 3,90 ммоль),  $K_2CO_3$  (21,6 г, 156 ммоль) и  $Pd(OAc)_2$  (0,876 г, 3,90 ммоль), диоксана (312 мл) и воды (3 мл) нагревали до 100°C в течение 18 часов. Полученную смесь разводили дихлорметаном (500 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и к полученному маслу добавляли этилацетат (100 мл) и метил-*трет*-бутиловый эфир (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Фильтрация для сбора полученной твердой фазы привело к получению соединения, указанного в заголовке (22,2 г, выход 72%). Регистрировали MS ESI (+)  $m/z$  398 и 400 ( $M+1$  каждого изотопа).

Стадия 2E: Получение (S)-трет-бутилового эфира 3-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-иламино)пирролидин-1-карбоновой кислоты: Через смесь 8-бром-2-(7-(2-метоксиэтокси)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина (0,100 г, 0,2511 ммоль), (R)-трет-бутилового эфира 3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты (0,05537 мл, 0,3264 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (0,1145 г, 0,3515 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (0,01127 г, 0,05022 ммоль) и гас-BINAP (0,01564 г, 0,02511 ммоль) в толуоле (1 мл) в течение 15 минут пропускали аргон. Смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли дихлорметан. После перемешивания в течение 30 минут полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали для того, чтобы получить соединение, указанное в заголовке в виде масла. Регистрировали MS APCI (+)  $m/z$  504.1 ( $M+1$ ).

Стадия F: Получение (R)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)хинолин-8-амин: К раствору (S)-трет-бутилового эфира 3-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-иламино)пирролидин-1-карбоновой кислоты (0,127 г, 0,252 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,389 мл, 5,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь в дихлорметане

концентрировали при пониженном давлении и затем разводили дихлорметаном. Полученный раствор дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и дважды соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 40:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH до 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH и до 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) привела к получению соединения, указанного в заголовке (53 мг, выход 52%). Регистрировали. MS APCI (+) m/z 404,3 (M+1).

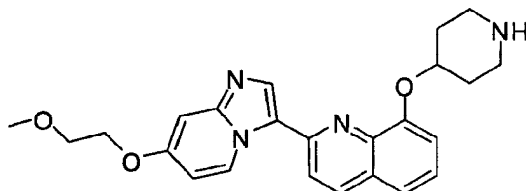
### Пример 2



(S)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)хинолин-8-амин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 1, с помощью (S)-трет-бутилового эфира 3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты вместо (R)-трет-бутилового эфира 3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты. MS APCI (+) m/z 404,3 (M+1).

### Пример 3



2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-4-илокси)хинолин

Стадия А: 8-(трет-бутилдиметилсилилокси)хинолин-2-карбальдегид: 8-гидроксихинолин-2-карбальдегид (5,00 г, 28,9 ммоль) и имидазол (4,32 г, 63,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) в атмосфере сухого N<sub>2</sub>. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (4,94 г, 31,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем разделяли между дихлорметаном и водой. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью флэш-хроматографии (2:1 гексаны/дихлорметан, а затем 1:1 гексаны/дихлорметан) привела к образованию 6,50

г, 78% желаемого продукта в виде масла.

Стадия В: (Е)-8-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(2-метоксивинил)хинолин:

Хлорид метоксиметилтрифенилфосфония (3,94 г, 11,5 ммоль) суспендировали в безводном THF (25 мл) в атмосфере сухого N<sub>2</sub>. После охлаждения до 0°C добавляли трет-бутоксид калия (1,41 г, 12,5 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 5 минут, затем нагревали до комнатной температуры. Через 15 минут добавляли 8-(трет-бутилдиметилсилилокси)хинолин-2-карбальдегид (3,00 г, 10,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли диэтиловый эфир (200 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтровали. Осадок промывали диэтиловым эфиром, а фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в диэтиловом эфире (50 мл), к которому добавляли гексаны (50 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 3,12 г, 95% желаемого продукта в виде смеси *цис-транс* изомеров.

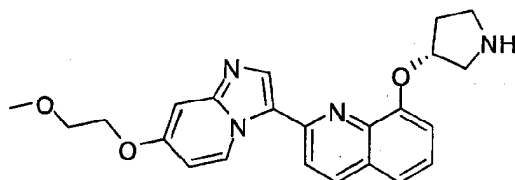
Стадия С: 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ол: (Е)-8-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(2-метоксивинил)хинолин (1,90 г, 6,02 ммоль) растворяли в растворе THF (20 мл) и воде (3 мл). В реакционную смесь добавляли N-бромсукцинимид (1,13, 6,32 ммоль). По окончании реакции (следили с помощью MS) добавляли 4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-амин (1,01 г, 6,02 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли 10 мл 1,0 М фторид тетрабутиламмония в THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разводили водой. Смесь экстрагировали смесью 1:4 изопропилацетат:дихлорметан. Объединенную органическую фазу (сульфат натрия), фильтровали и конденсировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя градиентом от 100% EtOAc до 10% MeOH (w/6% NH<sub>4</sub>OH)/EtOAc, чтобы получить 700 мг желаемого продукта в виде твердого вещества красного цвета.

Стадия D: трет-бутиловый эфир 4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ол (0,030 г, 0,0895 ммоль), трет-бутиловый эфир 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (0,0198 г, 0,0984 ммоль), трифенилфосфин (0,0352 г, 0,134 ммоль) и диэтилазодикарбоновую кислоту (0,0211 мл, 0,134 ммоль) смешивали в безводном THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в

течение ночи при комнатной температуре, затем разводили EtOAc и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан, затем смесь 40:1 дихлорметан/MeOH), которая обеспечивала получение 29,0 мг желаемого продукта в виде остатка коричневого цвета.

Стадия Е: 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-4-илокси)хинолин: Трифторуксусную кислоту (0,0862 мл, 1,12 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутилового эфира 4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,029 г, 0,0559 ммоль) в дихлорметане (0,50 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (смесь 40:1 дихлорметан/MeOH, затем смесь 5:1 дихлорметан/MeOH, затем смесь 2:1 дихлорметан/MeOH), которая обеспечивала получение 10,0 мг желаемого соединения. MS APCI (+)  $m/z$  419,2 (M+1).

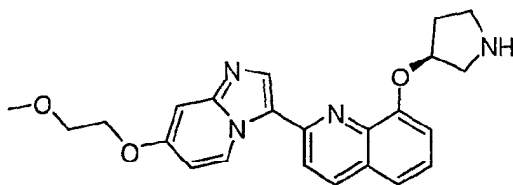
#### Пример 4



(R)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-3-илокси)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью (S)-*трет*-бутилового эфира 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты вместо *трет*-бутилового эфира 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоновой кислоты. MS APCI (+)  $m/z$  405,2 (M+1).

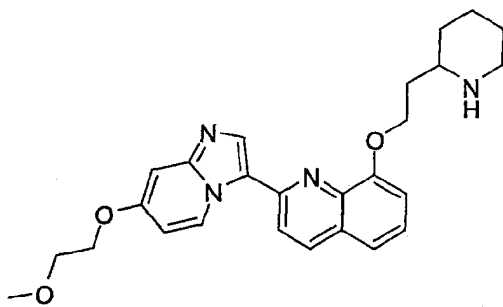
#### Пример 5



(S)-2-(7-(2-метоксизтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-3-илокси)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью (R)-*трет*-бутилового эфира 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты вместо *трет*-бутилового эфира 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты. MS APCI (+)  $m/z$  405.2 (M+1).

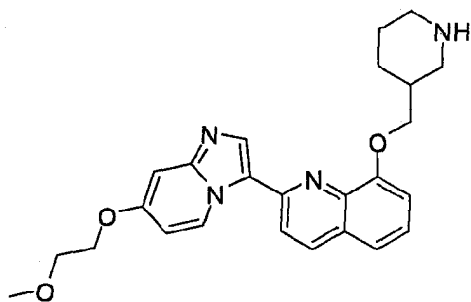
#### Пример 6



2-(7-(2-Метоксизтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(2-(пиперидин-2-ил)этокс)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью соответствующего 2-(пиперидин-2-ил)этанола с защищенной аминогруппой. MS APCI (+)  $m/z$  447,3 (M+1).

#### Пример 7

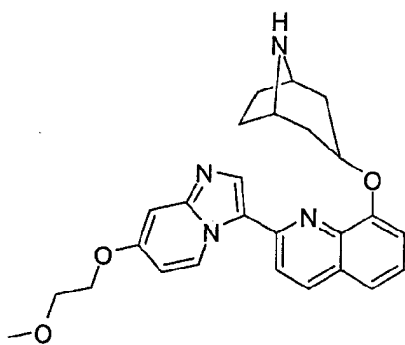


2-(7-(2-Метоксизтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-3-илметокс)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью

подходящего пиперидин-3-илметанола с защищенной аминогруппой. MS APCI (+) m/z 433,3 (M+1).

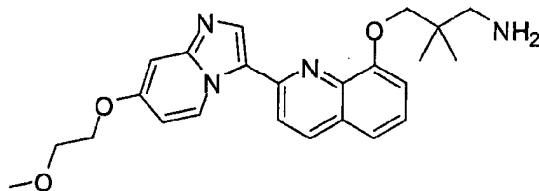
### Пример 8



8-(8-Азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола с защищенной аминогруппой. MS APCI (+) m/z 445.2 (M+1).

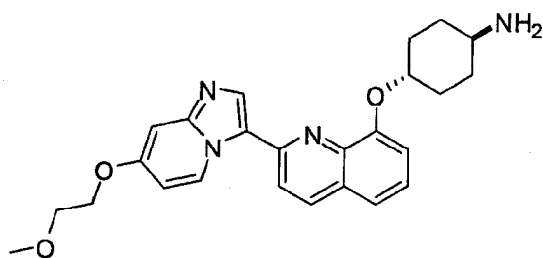
### Пример 9



3-(2-(7-(2-Метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)-2,2-диметилпропан-1-амин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью соответствующего 3-амино-2,2-диметилпропан-1-ола с защищенной аминогруппой. MS APCI (+) m/z 421,2 (M+1).

### Пример 10

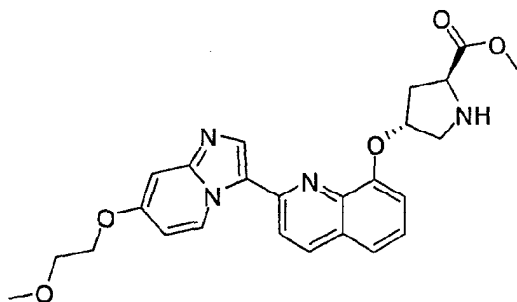


(1R,4R)-4-(2-(7-(2-Метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)циклогексанами́н

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью соответствующего (1R,4R)-4-аминоциклогексанола с защищенной аминогруппой. MS

APCI (+) m/z 433,1 (M+1).

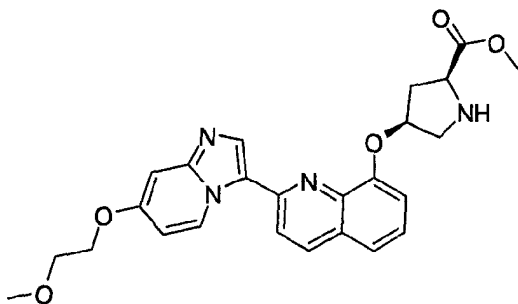
### Пример 11



(2S,4R)-Метилловый эфир 4-(2-(7-(2-метоксизтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-2-карбоновой кислоты

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью соответствующего (2S,4R)-метилового эфира 4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты с защищенной аминогруппой. MS APCI (+) m/z 463,2 (M+1).

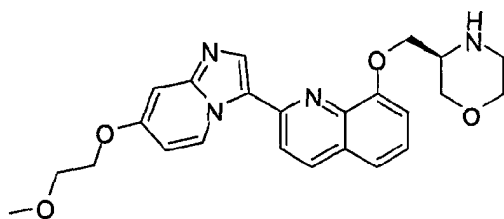
### Пример 12



(2S,4S)-Метилловый эфир 4-(2-(7-(2-метоксизтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-2-карбоновой кислоты

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью соответствующего (2S,4S)-метилового эфира 4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты. MS APCI (+) m/z 463,2 (M+1).

### Пример 13

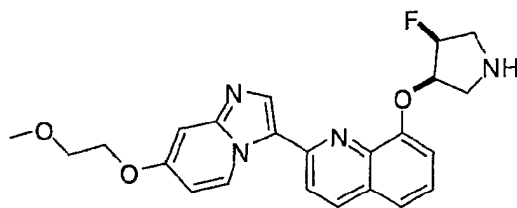


(S)-3-((2-(7-(2-Метоксизтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)морфолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 3, с помощью соответствующего (R)-морфолин-3-илметанола с защищенной аминогруппой. MS ESI (+)

m/z 435,2 (M+1).

#### Пример 14



#### 8-((*транс*)-4-фторпирролидин-3-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина гидрохлорид

Стадия А: Получение бензилового эфира 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты: бензиловый эфир 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоновой кислоты (11,0 г, 54,1 ммоль, препарат, коммерчески доступный у фирмы Aldrich) и 3-хлорпероксибензойную кислоту (17,3 г, 70,4 ммоль) добавляли к 150 мл хлороформа и нагревали до 46°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали, добавляли дихлорметан и реакцию смесь промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы получить 10,5 г (выход 88%) желаемого соединения в виде масла, которое сразу же использовали на следующей стадии.

Стадия В: Получение (*транс*)-бензилового эфира 3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты: бензиловый эфир 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (10,5 г, 47,9 ммоль) и фторида пиридиния (14,2 г, 144,0 ммоль) добавляли в тefлоновую бутылку, содержащую дихлорметан, и энергично перемешивали в течение ночи. Через 20 часов реакцию медленно и осторожно останавливали с помощью избытка насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> в течение нескольких минут и оставляли перемешиваться в течение одного часа и затем отделяли органический слой и промывали NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали, чтобы получить масло. Это неочищенное масло очищали на силикагеле с помощью смеси этилацетат-гексан, чтобы получить 2,0 г (выход 17%) желаемого продукта в виде масла.

Стадия С: Получение (*транс*)-бензилового эфира 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты: (*транс*)-бензиловый эфир 3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 8,36 ммоль) добавляли в дихлорметан и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли метансульфонилхлорид (1,30 мл, 16,7 ммоль) и триэтиламин (2,3 мл, 16,7 ммоль), и реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи при энергичном перемешивании. На следующий день добавляли дополнительное количество



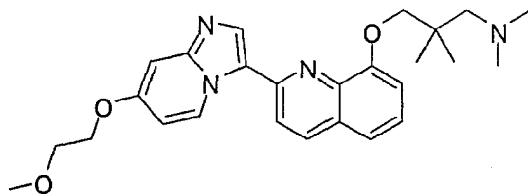
дихлорметана, и реакционную смесь промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Неочищенное масло очищали на силикагеле с помощью этилацетата и гексана, чтобы

получить 2,0 г (выход 70%) желаемого продукта в виде масла.

Стадия D: Получение (цис)-бензилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты: 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ол (1,75 г, 5,22 ммоль), (транс)-бензиловый эфир 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты (1,99 г, 6,3 ммоль) и карбонат цезия (3,40 г, 10,4 ммоль) добавляли в запаянную трубку, содержащую диметилацетамид, и нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи при перемешивании. Диметилацетамид удаляли концентрированием при пониженном давлении и при нагревании, добавляли хлороформ и эту органическую фазу аккуратно промывали водой. Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Необработанное вещество очищали на силикагеле с помощью 6%-ного раствора гидроокиси алюминия в метаноле и дихлорметане для того, чтобы получить три основных продукта, которые далее невозможно разделить с помощью очистки на колонке (исходный хинолин, фенол, продукт и неидентифицированный побочный продукт). MS APCI (+)  $m/z$  557,3 (M+1). Это необработанное вещество сразу же использовали на стадии депротекции.

Стадия E: Получение 8-((цис)-4-фторпирролидин-3-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина гидрохлорида: Неочищенный (цис)-бензиловый эфир 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,0 ммоль) и палладий на угле (1 г, 50% на молярной основе) добавляли к смеси этанола и 1%-ной  $\text{HCl}$  (об/об) и помещали в атмосферу водорода в камеру с энергичным перемешиванием. Через 18 часов неочищенную смесь пропускали через целит, несколько раз промывали этанолом, и объединенный фильтрат выпаривали. Необработанное вещество очищали на силикагеле с помощью 6%-ного раствора гидроокиси алюминия в метаноле и дихлорметане для того, чтобы получить продукт в виде свободного основания, который после обработки  $\text{HCl}$  в дихлорметане и последующего осаждения в диэтиловом эфире давал 150 мг (выход 16%) высокоочищенный продукт. MS APCI (+)  $m/z$  423,3 (M+1).

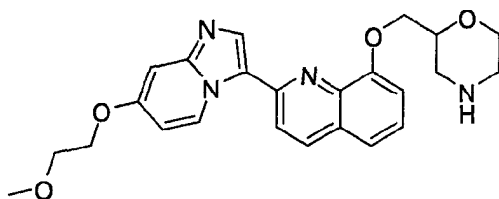
### Пример 15



3-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)-N,N,2,2-тетраметилпропан-1-амин

Получен в соответствии с примером 3, путем замещения 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропан-1-ола *трет*-бутиловым эфиром 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль) MS ESI (+) m/z 449,2 (M+1).

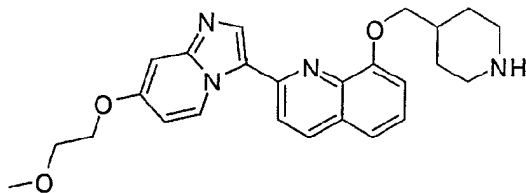
### Пример 16



2-((2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)морфолин

К раствору 2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола [полученного как в примере 3, стадия C; 50 мг, 0,15 ммоль] в безводном DMA (2 мл) добавляли карбонат цезия (150 мг, 0,45 ммоль) и затем *трет*-бутиловый эфир 2-((метилсульфонилокси)метил)морфолин-4-карбоновой кислоты (130 мг, 0,45 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и оставляли охлаждаться. Смесь обрабатывали водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя градиентную элюцию (от CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и до 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), чтобы обеспечить получение *трет*-бутилового эфира 2-((2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)морфолин-4-карбоновой кислоты в виде клейкого вещества. Его растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) и обрабатывали TFA (1 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре смесь концентрировали. Остаток растирали в порошок с помощью эфира, фильтровали и высушивали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение 29,1 мг (76%) желаемого продукта в виде его ди-TFA-соли в форме порошка. MS ESI (+) m/z 435,3 (M+1).

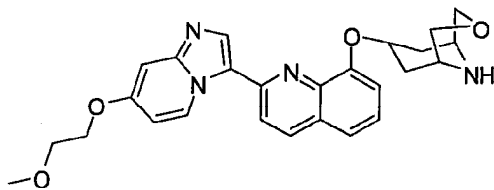
### Пример 17



2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-4-илметокси)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 16, с помощью *трет*-бутилового эфира 4-((метилсульфонилокси)метил)пиперидин-1-карбоновой кислоты вместо *трет*-бутилового эфира 2-((метилсульфонилокси)метил)морфолин-4-карбоновой кислоты. MS ESI (+)  $m/z$  433,1 (M+1).

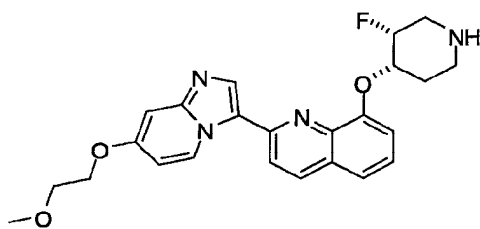
#### Пример 18



7-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 16, с помощью *трет*-бутилового эфира 7-(метилсульфонилокси)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты вместо *трет*-бутилового эфира 2-((метилсульфонилокси)метил)морфолин-4-карбоновой кислоты. MS APCI (+)  $m/z$  461,2 (M+1).

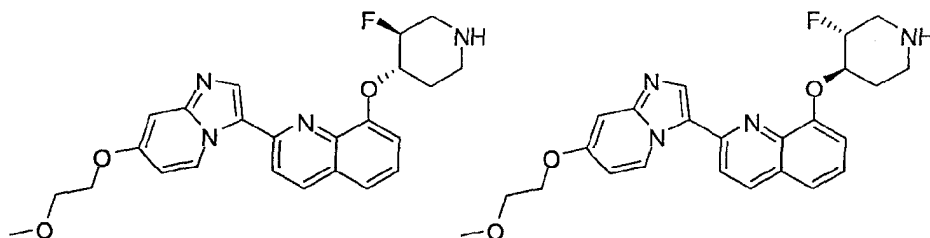
#### Пример 19



8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 16, с помощью (*транс*)-*трет*-бутилового эфира 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты вместо *трет*-бутилового эфира 2-((метилсульфонилокси)метил)морфолин-4-карбоновой кислоты. MS ESI (+)  $m/z$  437,2 (M+1).

#### Пример 20



8-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-  
а]пиридин-3-ил)хинолин и 8-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-  
метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Стадия А: Получение трет-бутилового эфира 4-(триметилсилилокси)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоновой кислоты: К раствору трет-бутилового эфира 4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (52,6 г, 264 ммоль) в безводном DMF (140 мл) добавляли TMSCl (40,2 мл, 317 ммоль) и затем триэтиламин (88,3 мл, 634 ммоль). Полученную гетерогенную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов. Охлажденную смесь разводили гексанами (500 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 300 мл) и соевым раствором (200 мл), затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы обеспечить получение 68 г (95%) желаемого продукта в виде масла.

Стадия В: Получение трет-бутилового эфира 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты: К раствору трет-бутилового эфира 4-(триметилсилилокси)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоновой кислоты (64,4 г, 237 ммоль) в безводном ACN (1,5 л) при комнатной температуре порциями добавляли Selectfluor (92,5 г, 261 ммоль) в течение 10 минут, в это время наблюдали небольшой экзотермический эффект (повышение температуры до 40°C). Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали до сухого состояния и разделяли между EtOAc и соевым раствором. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы обеспечить получение 51 г (99%) желаемого продукта в виде твердого вещества.

Стадия С: Получение 3-фторпиперидин-4-она гидрохлорида: К мутному раствору трет-бутилового эфира 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (52,66 г, 242 ммоль) в EtOAc (1 л) добавляли смесь 4 М HCl/диоксан (303 мл, 1212 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации, промывали EtOAc и высушивали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение 37 г (99%) желаемого продукта в виде твердого вещества.

Стадия D: Получение нафтаген-2-илметил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоновой

кислоты: К суспензии 3-фторпиперидин-4-она гидрохлорида (35,66 г, 232,2 ммоль) в THF (800 мл) при 0°C добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> (46,81 г, 557,3 ммоль) в воде (800 мл). Убедившись в том, что выделение пузырьков в основном прекратилось, раствор в течение 30 минут по каплям обрабатывали раствором нафтаген-2-илметилхлоркарбоната (56,36 г, 255,4 ммоль) в THF (300 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 16 часов при энергичном перемешивании. Смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с помощью метанола, и полученное твердое вещество фильтровали и высушивали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение 41,8 г (60%) желаемого продукта в виде порошка, окрашенного в кремовый цвет.

Стадия Е: Получение (цис)-нафтаген-2-илметилового эфира 3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты: К суспензии нафтаген-2-илметилового эфира 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (41,75 г, 138,6 ммоль) в безводном THF (800 мл) при 0°C по каплям добавляли L-селектрид (346 мл, 1,0 М, 346 ммоль) в течение 30 минут, в процессе происходило окрашивание раствора в желтый цвет. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 0°C, затем обрабатывали метанолом (160 мл) и 2 N NaOH (350 мл), а затем по каплям добавляли 30%-ный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (160 мл), при этом наблюдали экзотермическую реакцию. После перемешивания при 0°C в течение еще одного часа и затем при комнатной температуре в течение 3 часов, смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на большом количестве силикагеля, элюируя с помощью смеси гексаны:EtOAc (1:1), чтобы обеспечить получение 26,78 г (64%) желаемого продукта в виде твердого вещества.

2 г образца вещества, полученного на стадии Е, разделяли на хиральной колонке методом HPLC (3 см x 250 мм Chiral Technologies IA column; подвижная фаза 15% этанола, 85% гексанов; скорость потока 28 мл/мин; впрыски 50 мг/мл; 254 и 220 нМ), чтобы получить первый пик элюции (пик 1, 616 мг, Rt 17,70 мин) с >99% э.и. и второй пик элюции (пик 2, 639 мг, Rt 22,12 мин) с >99% э.и., и в том, и в другом случае в виде твердого белого вещества. Вещество, полученное из пика 1, было условно определено как (3S,4R)-нафтаген-2-илметил 3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоновая кислота. Вещество, полученное из пика 2, было условно определено как (3R,4S)-нафтаген-2-илметил3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоновая кислота.

Стадия F: Получение (3S,4R)-нафтаген-2-илметилового эфира 3-фтор-4-

(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты и (3R,4S)-нафтаден-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: К раствору нафтаден-2-илметилового эфира 3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (пик 1, 616 мг, 2,03 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (368 мкл, 2,64 ммоль) а затем мезилхлорид (173 мкл, 2,23 ммоль). Смесь оставляли медленно прогреваться до комнатной температуры в течение 16 часов, затем обрабатывали  $\text{Et}_3\text{N}$  (200 мкл) и мезилхлоридом (100 мкл) и перемешивали в течение еще 1 часа. Смесь разделяли между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), и водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексаны:EtOAc, 2:1) чтобы обеспечить получение 540 мг (70%) желаемого продукта в виде твердого вещества.

Соединение, полученное на стадии E, обозначенное как пик 2 (639 мг, 2,11 ммоль), обрабатывали таким же образом, чтобы обеспечить получение 616 мг (77%) желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

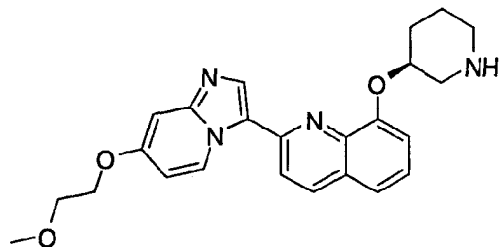
Стадия G: Получение (3S,4S)-нафтаден-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты и (3R,4R)-нафтаден-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: К раствору 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола (полученного также, как в примере 3, 390 мг, 1,16 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,14 г, 3,49 ммоль), а затем нафтаден-2-илметилловый эфир 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (пик 1) (532 мг, 1,40 ммоль). Гетерогенную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 6 часов. Охлажденную смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали воды и соевым раствором, затем высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя градиентную элюцию (от  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), чтобы обеспечить получение 293 мг (41%) желаемого продукта пика 1 в виде стеклообразного вещества. MS APCI (+) m/z 621,2 (M+1).

Нафтаден-2-илметилловый эфир 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (пик 2, 450 мг, 1,34 ммоль) обрабатывали таким же образом, чтобы обеспечить получение 325 мг (39%) желаемого продукта пика 2 в виде стеклообразного вещества бледно-желтого цвета. MS APCI (+) m/z 621,2 (M+1).

Стадия Н: Получение 8-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина и 8-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: К раствору нафтаген-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (пик 1, 293 мг, 0,47 ммоль) в смеси 1:1 EtOH:EtOAc (20 мл) добавляли 10% Pd/C (влажный, тип Degussa, 30 мг). Смесь продували аргоном, затем оставляли перемешиваться в камере с H<sub>2</sub> в течение 16 часов. Смесь обрабатывали дополнительным количеством катализатора (20 мг), повторно загружали и гидрогенизировали в течение еще 16 часов. Смесь фильтровали через бумагу GF и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя градиентную элюцию (от CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и до 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), чтобы обеспечить получение 128 мг (62%) желаемого продукта в виде твердого вещества. MS APCI (+) m/z 437,2 (M+1).

Нафтаген-2-илметиловый эфир 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (пик 2, 325 мг, 0,52 ммоль) обрабатывали таким же образом, чтобы обеспечить получение 128 мг (56%) желаемого продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. MS APCI (+) m/z 437,2 (M+1). Хиральный анализ методом HPLC подтвердил, что значения э.и. сохранились и порядок элюции полученных пиков соответствовал спиртам, полученным на стадии E.

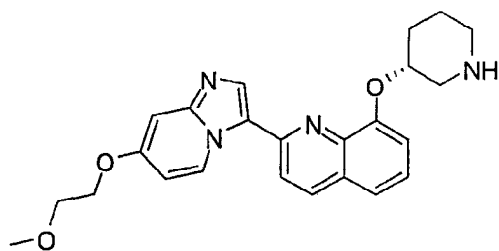
### Пример 21



(S)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-3-илокси)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 16, с помощью (R)-трет-бутилового эфира 3-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты вместо трет-бутилового эфира 2-((метилсульфонилокси)метил)морфолин-4-карбоновой кислоты. MS ESI (+) m/z 419,1 (M+1).

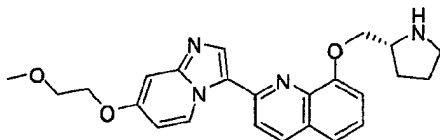
## Пример 22



(R)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-3-илокси)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 16, с помощью (S)-*трет*-бутилового эфира 3-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты вместо *трет*-бутилового эфира 2-((метилсульфонилокси)метил)морфолин-4-карбоновой кислоты. MS ESI (+)  $m/z$  419,1 (M+1).

## Пример 23



(R)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-2-илметокси)хинолин

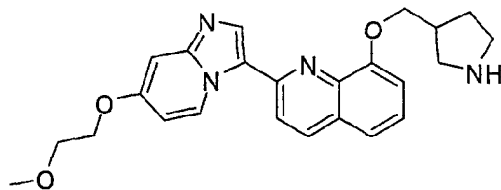
Стадия А: Получение (R)-*трет*-бутилового эфира 2-((2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)пирролидин-1-карбоновой кислоты: Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 14, на стадии D, заменой (R)-*трет*-бутилового эфира 2-(тозилоксиметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты на (*транс*)-бензиловый эфир 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Стадия В: Получение (R)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-2-илметокси)хинолин: (R)-*трет*-бутиловый эфир 2-((2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (241 мг, 0,47 ммоль) растворяли в 10 мл хлороформа, а затем добавляли 4,0 М HCl в диоксане (4,65 мл, 9,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 часов при комнатной температуре, за это время все исходное вещество по данным LC/TLC было израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем проводили колоночную флэш-хроматографию (элюция с помощью градиента 1–20% MeOH/DCM), обеспечивая после процедуры концентрирования масло. Неочищенное масло обрабатывали 1000 мкл 4,0 М HCl в диоксане, обеспечивая получение желаемого продукта (80 мг, выход 41%).



Регистрировали MS APCI (+)  $m/z$  419,1 (M+1).

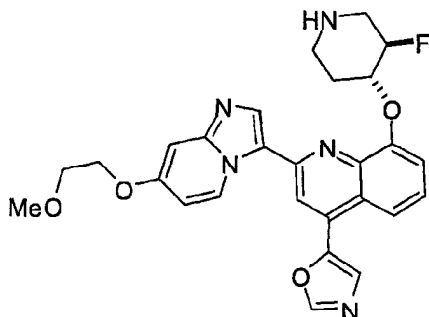
#### Пример 24



#### 2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-3-илметокс)хинолин

К раствору 2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола [полученного как в примере 16; 204 мг, 0,61 ммоль] в безводном DMA (5 мл) добавляли карбонат цезия (0,60 г, 1,8 ммоль), а затем *трет*-бутиловый эфир 3-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (221 мг, 0,79 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 часов и оставляли охлаждаться. Смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом и EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы обеспечить получение неочищенного продукта (386 мг, выход 122%) в виде вязкого масла. Регистрировали MS ESI (+)  $m/z$  519,1 (M+1). Масло (315 мг) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) и обрабатывали TFA (1 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре смесь концентрировали. Остаток обрабатывали избытком (20 мл) насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и полученную смесь экстрагировали хлороформом и EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, чтобы обеспечить получение вязкого масла. Масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюция с помощью смеси 7 N NH<sub>3</sub>/MeOH-хлороформ), чтобы обеспечить получение соединения, указанного в заголовке (74 мг, выход 36% в течение двух стадий) в виде твердого вещества. MS ESI (+)  $m/z$  419,3 (M+1).

#### Пример 25



#### 5-(8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-ил)оксазол

1. Получение трет-бутилового эфира 2-этинил-6-метоксифенилкарбаминовой кислоты

Стадия 1А: Получение трет-бутилового эфира 2-иод-6-метоксифенилкарбаминовой кислоты: К трет-бутиловому эфиру 2-метоксифенилкарбаминовой кислоты (24,1 г, 108 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (100 мл) при -20°C по каплям добавляли трет-бутиллитий (140 мл, 237 ммоль). В конце добавления прозрачный раствор становился мутным. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при -20°C, затем охлаждали до -100°C с помощью бани жидкий N<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O. К раствору добавляли йод (27,4 г, 108 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (250 мл). После добавления I<sub>2</sub> реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Затем в реакционную смесь добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (насыщенный раствор, 200 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O, и объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Добавляли DCM (50 мл), и затем гексаны (200 мл). Раствор концентрировали для удаления DCM. Продукт дробили на части, собирали фильтрованием и промывали гексанами (100 мл), чтобы получить неочищенный продукт (58%).

Стадия 1В: Получение трет-бутилового эфира 2-метокси-6-((триметилсилил)этинил)фенилкарбаминовой кислоты: К трет-бутиловому эфиру 2-иод-6-метоксифенилкарбаминовой кислоты (10,36 г, 29,67 ммоль), этинилтриметилсилану (3,20 г, 32,63 ммоль), иодиду меди(I) (0,28 г, 1,48 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,04 г, 1,48 ммоль) в THF (100 мл) добавляли триэтиламин (3,60 г, 35,6 ммоль) и затем перемешивали в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь затем концентрировали и смесь пропускали через силикагель с помощью смеси Hex/EtOAc (10:1), чтобы получить желаемый продукт (98%).

Стадия 1С: Получение трет-бутилового эфира 2-этинил-6-метоксифенилкарбаминовой кислоты: К трет-бутиловому эфиру 2-метокси-6-((триметилсилил)этинил)фенилкарбаминовой кислоты (4,21 г, 13,2 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,11 г, 65,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем фильтровали и промывали DCM (50 мл). Объединенные органические слои концентрировали и разводили DCM (20 мл), фильтровали, промывали второй раз DCM (50 мл), затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии через слой силикагеля с помощью смеси гексан/EtOAc (10:1) (500 мл), получая желаемый продукт (62%).

2. Получение N-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида

Стадия 2А: Получение этилового эфира 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты: этиловый эфир 2-хлор-3-оксопропановой кислоты (5,1 г, 33,9 ммоль, гетероциклы 1991, pg. 699) и 4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-амин (5,70 г, 33,9 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Необработанную реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/MeOH от 10:0 до 10:1), обеспечивая получение желаемого продукта (57%).

Стадия 2В: Получение 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты: К этиловому эфиру 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,01 г, 19,0 ммоль) в THF/EtOH (32/6 мл) добавляли гидроокись лития (37,9 мл, 37,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. К смеси добавляли HCl (57 ммоль, 2М в диэтиловом эфире), а затем концентрировали, чтобы получить желаемый продукт.

Стадия 2С: Получение N-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид: К EDCI (2,196 г, 11,45 ммоль) и HOBT-H<sub>2</sub>O (1,754 г, 11,45 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,480 г, 11,45 ммоль), с последующим добавлением гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (1,117 г, 11,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали для того, чтобы удалить основную часть DMF. Неочищенную смесь разводили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл)/EtOAc (40 мл). Водную фазу затем экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, чтобы получить желаемый продукт (72%).

3. Получение 5-(8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-ил)оксазола

Стадия 3А: Получение *трет*-бутилового эфира 2-метокси-6-(3-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-инил)фенилкарбаминовой кислоты: К *трет*-бутиловому эфиру 2-этинил-6-метоксифенилкарбаминовой кислоты (1,77 г, 7,18 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C добавляли бутиллитий (0,919 г, 14,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем в реакционную смесь по каплям добавляли N-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (1,67 г, 5,98 ммоль) в THF (55 мл). После добавления убирали охлаждающую баню и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 часа перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь выливали в холодный насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (40 мл) и EtOAc (50 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали. Остаток растирали с помощью DCM, чтобы получить продукт в виде твердого вещества. Раствор в DCM концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/MeOH от 10:0 до 10:1), чтобы обеспечить получение желаемого продукта.

Стадия 3В: Получение 4-иод-8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: К *трет*-бутиловому эфиру 2-метокси-6-(3-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-инил)фенилкарбаминовой кислоты (2,51 г, 5,39 ммоль) и иодида натрия (16,2 г, 108 ммоль) добавляли смесь уксусная кислота/муравьиная кислота (5 мл/5 мл). Сосуд с реакционной смесью продували N<sub>2</sub> и нагревали до 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разводили H<sub>2</sub>O/DCM (50 мл/100 мл) с последующей экстракцией с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/MeOH, 10:1), обеспечивая получение желаемого продукта (92%).

Стадия 3С: Получение 8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-винилхинолина: К 4-иод-8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолину (898 мг, 1,89 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (87 мг, 0,09 ммоль), трифуран-2-илфосфин (88 мг, 0,37 ммоль) и трибутил(винил)станнан (659 мг, 2,1 ммоль). Колбу с реакционной смесью продували N<sub>2</sub> и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Неочищенную смесь разводили EtOAc (30 мл), затем промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексан, 8:1), получая желаемый продукт (80%).

Стадия 3D: Получение 1-(8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-ил)этан-1,2-диола: К 8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-винилхинолину (656 мг, 1,75 ммоль) в DCM (20 мл) при 0 °C по каплям добавляли раствор хлорида триэтилбензиламмония (504 мг, 2,62 ммоль) и KMnO<sub>4</sub> (414 мг, 2,62 ммоль) в DCM (40 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и обрабатывали 3%-ным NaOH (30 мл). Смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (100 мл), с последующей экстракцией с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы получить желаемый продукт (44%).

Стадия 3Е: Получение 8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-карбальдегида: К силикагелю (1,5 г) в DCM (5 мл) по каплям добавляли периодат натрия (131 мкл, 0,850 ммоль), обеспечивая после добавления получение густой суспензии. К густой суспензии добавляли 1-(8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-ил)этан-1,2-диол (232 мг, 0,567 ммоль) в DCM (3 мл), а затем перемешивали в течение 30 минут. Смесь затем фильтровали, промывали с помощью DCM (10 мл) и концентрировали, чтобы получить желаемый продукт (100%).

Стадия 3F: Получение 5-(8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-ил)оксазола: К 8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-карбальдегиду (210 мг, 0,556 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензолу (130 мг, 0,668 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154 мг, 1,11 ммоль), с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/MeOH, 10:1), обеспечивая получение желаемого продукта (73%). MS APCI (+) m/z 417,2 (M+1).

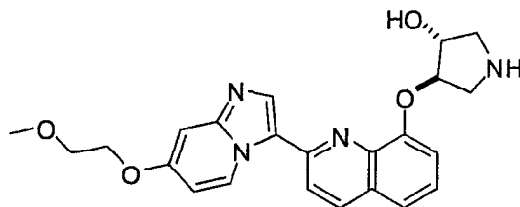
Стадия 3G: Получение 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(оксазол-5-ил)хинолин-8-ола: К 5-(8-метокси-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-ил)оксазолу (80 мг, 0,19 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли этантиолат натрия (162 мг, 1,9 ммоль). Реакционный сосуд плотно закрывали и нагревали до 150°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH, 10:1), обеспечивая получение желаемого продукта (39%).

Стадия 3H: Получение (транс)-трет-бутилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(оксазол-5-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: К 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(оксазол-5-ил)хинолин-8-олу (9 мг, 0,02 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли (цис)-трет-бутиловый эфир 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (13 мг, 0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 мг, 0,07 ммоль). Реакционный сосуд плотно закрывали и нагревали до 106°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Необработанный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH, 10:1), обеспечивая получение желаемого продукта (3%).

Стадия 3I: Получение 5-(8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-ил)оксазола: К (транс)-трет-

бутиловому эфиру 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(оксазол-5-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (4 мг, 0,007 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл) и затем перемешивали в течение 30 минут. Необработанную реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 10:1:0,1), обеспечивая получение желаемого продукта (60%). MS APCI (+) m/z 504,2 (M+1).

### Пример 26



(транс)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-3-ол

1. Получение нафтален-2-илметилового эфира 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты:

Стадия 1А: Получение нафтален-2-илметилового эфира 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоновой кислоты: к раствору 2,5-дигидро-1Н-пиррола (10 г, 144,7 ммоль) в смеси (1:1) насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (400 мл) и THF (400 мл) добавляли нафтален-2-илметилхлоркарбонат (31,93 г, 144,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов, конденсировали до небольшого объема, разводили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали с помощью 1 N HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и конденсировали, чтобы обеспечить получение 27,5 г желаемого продукта в виде твердого вещества.

Стадия 1В: Получение нафтален-2-илметилового эфира 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты: к раствору нафтален-2-илметилового эфира 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоновой кислоты (2,15 г, 8,52 ммоль) в хлороформе (35 мл) добавляли mCPBA (4,203 г, 17,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней. Реакционную смесь разводили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и хлороформом и органический слой промывали с помощью CHCl<sub>3</sub>, высушивали над сульфатом натрия и конденсировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 1% EtOAc/DCM до 15% EtOAc/DCM, чтобы обеспечить получение желаемого продукта в виде твердого вещества (1,0 г).

2. Получение 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола

Стадия 2А: Получение 8-(бензилокси)хинолин-2-ола: В колбу добавляли хинолин-2,8-диол (20,0 г, 124,1 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,15 г, 124,1 ммоль), бензилбромид (14,76 мл,

124,1 ммоль) и DMF (124,1 мл, 124,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65 °С в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 1000 мл воды и перемешивали в течение 5 часов, твердое вещество фильтровали и затем промывали с помощью 1000 мл диэтилового эфира, чтобы получить 26,5 г (выход 85 %) желаемого продукта.

Стадия 2В: Получение 8-(бензилокси)-2-хлорхинолина: В колбу загружали 8-(бензилокси)хинолин-2-ол (26,5 г, 105 ммоль) и DCE (105 мл, 105 ммоль). По каплям добавляли оксалилхлорид (18,4 мл, 211 ммоль) и затем добавляли пару капель DMF (0,5 мл, 105 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85 °С в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до масла. В масло добавляли DCM (300 мл) и органический слой промывали с помощью 300 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Разделяли слои и органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до масла. Масло кристаллизовали из толуола, чтобы получить 28,4 г желаемого продукта (количественный выход).

Стадия 2С: Получение 8-(бензилокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: 8-(бензилокси)-2-хлорхинолин (5,0 г, 18,5 ммоль), 7-(2-метоксиэтокси)-имидазо[1,2-а]пиридин (3,56 г, 18,5 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,07 г, 0,927 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,12 г, 37,1 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,208 г, 0,927 ммоль) добавляли в диоксан (74,1 мл, 18,5 ммоль) и воду (0,735 мл, 40,8 ммоль) и нагревали до 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили DCM и добавляли уголь (5 г) с последующим фильтрованием. Фильтрат концентрировали и затем растирали с помощью смеси (1:1) EtOAc/MTBE (30 мл). Полученное твердое вещество оставляли перемешиваться в течение 5 часов и затем фильтровали, чтобы отделить желаемый продукт в виде твердого вещества (5,4 г, выход 69%).

Стадия 2D: Получение 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола: Получали густую суспензию 8-(бензилокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина (5,00 г, 11,8 ммоль) в MeOH (118 мл). Добавляли формиат аммония (7,41 г, 117 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0,82 г, 0,59 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и к густой суспензии добавляли муравьиную кислоту до появления в растворе твердых частиц. Полученную смесь фильтровали и промывали с помощью 100 мл 10%-ной муравьиной кислоты в метаноле. Фильтрат концентрировали до масла. В масло добавляли избыток  $\text{NH}_3$  в метаноле и полученное твердое вещество концентрировали до сухого состояния. Добавляли воду и твердое вещество оставляли перемешиваться в течение 1 часа (рН по индикаторной бумаге был равен 6,5-7,0). Твердое вещество собирали с помощью фильтрования и затем помещали в толуол и

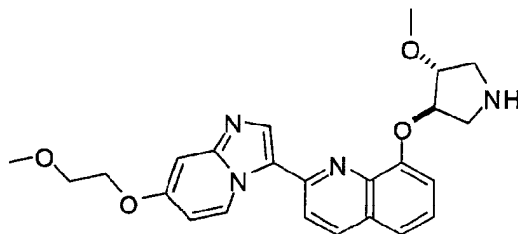
концентрировали до сухого состояния. Твердое вещество высушивали при пониженном давлении в течение 12 часов, чтобы получить 3,8 г (выход 96%) желаемого продукта.

### 3. Получение (транс)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-3-ола

Стадия 3А: Получение (транс)-нафтален-2-илметилового эфира 3-гидрокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты: к раствору 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола (0,294 г, 0,878 ммоль) и (цис)-нафтален-2-илметилового эфира 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (0,260 г, 0,966 ммоль) в DMF (4,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2201 г, 1,141 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи, затем охлаждали и выливали в 30 мл ледяной воды. Эту смесь экстрагировали с помощью 25% IPA в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и органический слой высушивали над сульфатом натрия и конденсировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 1% до 25% MeOH (с 6%-ным NH<sub>4</sub>OH) в EtOAc, чтобы собрать 223 мг желаемого продукта. MS APCI (+) m/z 605,1 (M+1).

Стадия 3В: Получение (транс)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-3-ола: Колбу объемом на 25 мл загружали (транс)-нафтален-2-илметиловым эфиром 3-гидрокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,165 ммоль), EtOH (1,6 мл), THF (1,6 мл), 2 N HCl (0,2 мл) и 10% Pd/C (тип Degussa, 0,018 г, 0,017 ммоль) и реакционную смесь помещали в камеру с H<sub>2</sub> и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали (бумага GF/F), фильтровальную бумагу промывали с помощью 2 N HCl и THF, водную фазу промывали с помощью DCM, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и затем экстрагировали DCM. Органический слой высушивали и конденсировали, чтобы обеспечить получение 14 мг желаемого продукта. MS APCI (+) m/z 421,2 (M+1).

### Пример 27



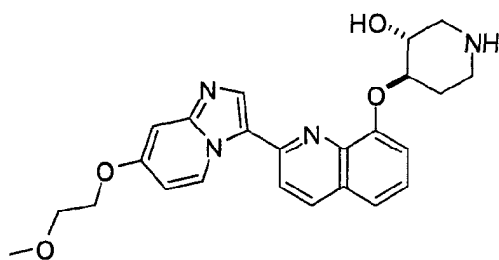
### 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((транс)-4-метоксипирролидин-3-илокси)хинолин



Стадия А: Получение (транс)-нафтаден-2-илметилового эфира 3-метокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты. Гидрид натрия (0,017 г, 0,43 ммоль) добавляли к раствору (транс)-нафтаден-2-илметилового эфира 3-гидрокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты (0,117 г, 0,194 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 20 минут. Добавляли йодметан (0,012 мл, 0,194 ммоль) и убирали ледяную баню. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью CHCl<sub>3</sub>. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и конденсировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, чтобы обеспечить получение 54 мг желаемого продукта. MS APCI (+) m/z 619,1 (M+1).

Стадия В: Получение 2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((транс)-4-метоксипирролидин-3-илокси)хинолина: Колбу загружали (транс)-нафтаден-2-илметилловым эфиром 3-метокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты (0,054 г, 0,087 ммоль), 2 N HCl (0,1 мл), THF (1 мл), EtOH (1 мл) и 10% Pd/C (тип Degussa, 0,0186 г, 0,0175 ммоль) и реакционную смесь помещали в камеру с H<sub>2</sub> и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и фильтровали (бумага GF/F). Фильтровальный кек промывали с помощью CHCl<sub>3</sub> и воды. Разделяли слои, водную фазу промывали с помощью хлороформа и органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и конденсировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, чтобы обеспечить 24 мг желаемого продукта. MS APCI (+) m/z 435,2 (M+1).

### Пример 28



(транс)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-3-ол

Стадия А: Получение нафтаден-2-илметилхлоркарбоната: раствор нафтаден-2-илметанола (51,2 г, 324 ммоль) в безводном THF (1 л) обрабатывали фосгеном (205 мл, 20%-ный раствор в толуоле, 388 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и затем концентрировали, чтобы обеспечить получение

желаемого продукта в виде твердого вещества, которое высушивали при пониженном давлении и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия В: Получение нафтаден-2-илметилового эфира 5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоновой кислоты: нафтаден-2-илметилхлоркарбонат (11,00 г, 49,85 ммоль) растворяли в THF (25 мл) и его по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору 1,2,3,6-тетрагидропиридина (3,79 мл, 41,5 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (4,18 г, 49,8 ммоль) в воде (88 мл). Сразу же в реакционной смеси образовывался осадок, поэтому после добавления, чтобы растворить реакционную смесь, добавляли дополнительное количество THF (63 мл). Раствор вынимали из бани и нагревали до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли метилсхлорид. Смесь разделяли, водный слой промывали с помощью метилсхлорида и объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение желаемого продукта в виде масла (11 г).

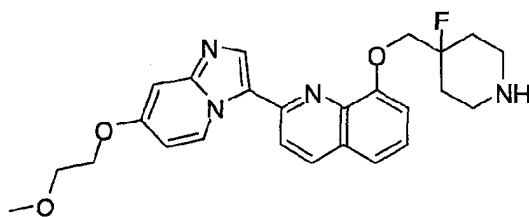
Стадия С: Получение нафтаден-2-илметилового эфира 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты: к охлажденному (0°C) раствору нафтаден-2-илметилового эфира 5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоновой кислоты (11 г, 41,5 ммоль), растворенного в метилсхлориде (33 мл) по каплям добавляли суспензию mCPBA (13,02 г, 58,13 ммоль), растворенную в метилсхлориде (50 мл). Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали с помощью 5%-ного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и затем разделяли слои. Органическую фазу промывали с помощью 5%-ного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, насыщенного NaCl, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении (9,5 г).

Стадия D: Получение (транс)-нафтаден-2-илметилового эфира 3-гидрокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1.2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: получали густую суспензию 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1.2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола (0,10 г, 0,309 ммоль) в DMA (1,0 мл) и обрабатывали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,201 г, 0,618 ммоль). Через 10 минут добавляли нафтаден-2-илметилсхлорид 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,355 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 40 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры затем по каплям добавляли в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (5 мл). Добавляли хлороформ (25 мл) и разделяли слои. Водный слой промывали с помощью CHCl<sub>3</sub> и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 1 до 20% (6%-ный

NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/этилацетат, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (111 мг). MS ESI (+) m/z 619,2 (M+1).

Стадия Е: Получение (транс)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-3-ола: (транс)-нафтален-2-илметилловый эфир 3-гидрокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,045 г, 0,072 ммоль) растворяли в смеси 95%-ный EtOH/этилацетат (1:1, 2 мл) и обрабатывали 10% Pd/C (тип Degussa, 20 мг). Реакционную смесь продували аргоном, затем подвергали воздействию водорода в камере под давлением. Через 19 часов реакционную смесь продували N<sub>2</sub> и обрабатывали свежей порцией катализатора (приблизительно 5 мг) и вновь подвергали воздействию водорода в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через нейлоновую мембрану (0,45 мкм) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 1–20% (6% NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/этилацетат. Твердое вещество извлекали после концентрирования при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали 4 M HCl в диоксане (0,5 мл). После перемешивания в течение 10 минут раствор концентрировали при пониженном давлении, затем три раза вновь растворяли в MeOH и концентрировали. Вещество, растворенное в MeOH (1 мл), затем по каплям добавляли к Et<sub>2</sub>O (40 мл). Формировался осадок, и после перемешивания в течение 20 минут этот осадок собирали с помощью фильтрования, промывали с помощью Et<sub>2</sub>O и высушивали в атмосфере азота (15 мг). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,72 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H). MS APCI (+) m/z 435,1 (M+1).

#### Пример 29



8-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Стадия А: Получение трет-бутилового эфира 4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоновой кислоты: 4-этиловый эфир 4-фтор-1-(1,1-диметилэтил)-1,4-пиперидиндикарбоновой кислоты (0,40 г, 1,45 ммоль) растворяли в THF

(1,5 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом литий-алюминия (1 М в THF, 2,90 мл, 2,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакцию останавливали с помощью последовательного добавления воды (110 мкл), 15%-ного раствора NaOH (110 мкл) и воды (330 мкл) и затем перемешивали в течение 20 минут. Густую суспензию разводили этилацетатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (0,303 г).

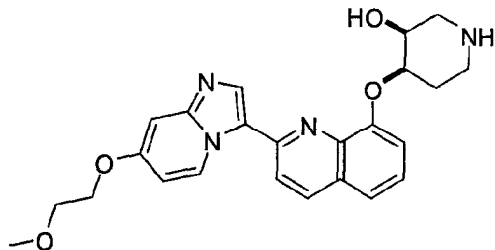
Стадия В: Получение *трет*-бутилового эфира 4-фтор-4-((метилсульфонилокси)метил)пиперидин-1-карбоновой кислоты: *трет*-бутиловый эфир 4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,643 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,8 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор обрабатывали триэтиламино (0,134 мл, 0,964 ммоль) и затем метансульфонилхлоридом (0,0547 мл, 0,707 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем разводили метилхлоридом и реакцию останавливали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и разделяли фазы. Органический слой промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, 6%-ным NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (200 мг).

Стадия С: Получение *трет*-бутилового эфира 4-фтор-4-((2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)пиперидин-1-карбоновой кислоты: 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ол (0,050 г, 0,149 ммоль) растворяли в DMA (0,5 мл) и обрабатывали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,097 г, 0,29 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут, добавляли *трет*-бутиловый эфир 4-фтор-4-((метилсульфонилокси)метил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,053 г, 0,171 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 40 часов. Реакционную смесь целиком наносили на колонку с SiO<sub>2</sub> и элюировали градиентом от 1 до 20% смеси (6%-ный NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/этилацетат, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (11 мг). MS ESI (+) m/z 551,1 (M+1).

Стадия D: Получение 8-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: *трет*-бутиловый эфир 4-фтор-4-((2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,011 г, 0,020 ммоль) растворяли в диоксане (0,5 мл) и обрабатывали 4 М хлористым водородом в диоксане (0,126 мл, 0,504 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и три раза вновь растворяли и концентрировали из MeOH. Неочищенное вещество наносили на колонку с SiO<sub>2</sub> и

элюировали градиентом от 1 до 20% смеси (6%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в  $\text{MeOH}$ )/этилацетат, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (3 мг).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,67 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 3H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 1H), MS APCI (+)  $m/z$  451,2 ( $M+1$ ).

### Пример 30



(цис)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-3-ол

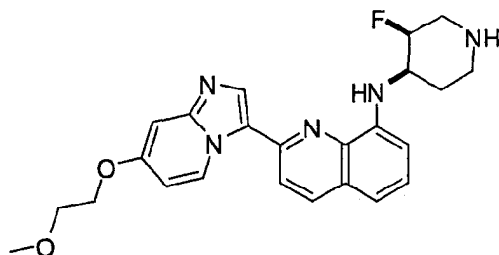
Стадия А: Получение (цис)-нафтален-2-илметилового эфира 3-(бензоилокси)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: (транс)-нафтален-2-илметилловый эфир 3-гидрокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (пример 28, стадии А-Д; 0,075 г, 0,121 ммоль) растворяли в THF (0,50 мл) и обрабатывали бензойной кислотой (0,022 г, 0,181 ммоль),  $\text{PPh}_3$  (0,036 г, 0,139 ммоль) и диизопропилазодикарбоновой кислотой (0,026 мл, 0,133 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов и затем реакционную смесь целиком наносили на колонку с  $\text{SiO}_2$  и элюировали градиентом от 1 до 20% смеси (6%-ный  $\text{NH}_4\text{OH}$  в  $\text{MeOH}$ )/этилацетат (75 мг). MS ESI (+)  $m/z$  723,2 ( $M+1$ ).

Стадия В: Получение (цис)-нафтален-2-илметилового эфира 3-гидрокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: (цис)-нафтален-2-илметил-3-(бензоилокси)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (0,075 г, 0,103 ммоль) растворяли в смеси THF/ $\text{MeOH}$ /вода (2:2:1, 0,5 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Раствор обрабатывали  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,008 г, 0,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакцию останавливали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили  $\text{CHCl}_3$  и разделяли фазы. Водный слой (рН около 8) дополнительно экстрагировали 3 раза с помощью  $\text{CHCl}_3$ . Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 1 до 20% смеси (6%-ный  $\text{NH}_4\text{OH}$  в

MeOH)/этилацетат, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (31,2 мг). MS ESI (+)  $m/z$  619,1 (M+1).

Стадия С: Получение (цис)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-3-ола: (цис)-нафтален-2-илметил-3-гидрокси-4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (0,030 г, 0,048 ммоль) растворяли в EtOH (1 мл), обрабатывали 10% палладия на угле (тип Degussa, 50 мг), помещали в атмосферу водорода (камера под давлением) и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через нейлоновую мембрану и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью препаративной TLC (10 см x 20 см x 0,5 мм), элюируя с помощью 20% смеси (6%-ный  $\text{NH}_4\text{OH}$  в MeOH)/этилацетат. Извлеченный продукт растворяли в MeOH и обрабатывали 4 М HCl в диоксане, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток три раза вновь растворяли в MeOH и концентрировали. Из остатка получали густую суспензию в MeOH (0,3 мл) и по каплям добавляли ее в Et<sub>2</sub>O (20 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали в атмосфере N<sub>2</sub>, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (3 мг). MS ESI (+)  $m/z$  435,1 (M+1).

### Пример 31



N-((цис)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-амин

1. Получение 2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ил трифторметансульфоната:

Стадия 1А: Получение 8-(бензилокси)хинолин-2-ола: В колбу загружали хинолин-2,8-диол (20,0 г, 124,1 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,15 г, 124,1 ммоль), бензилбромид (14,76 мл, 124,1 ммоль) и DMF (124,1 мл, 124,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65°C в течение ночи, затем выпаривали в 1000 мл воды и перемешивали в течение 5 часов. Твердое вещество фильтровали и промывали с помощью 1000 мл диэтилового эфира, чтобы получить 26,5 г (выход 85%) желаемого продукта.

Стадия 1В: Получение 8-(бензилокси)-2-хлорхинолина: В колбу загружали 8-(бензилокси)хинолин-2-ол (26,5 г, 105 ммоль) и DCE (105 мл, 105 ммоль). По каплям добавляли оксалилхлорид (18,4 мл, 211 ммоль), а затем несколько капель DMF (0,5 мл,

105 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до масла. К маслу добавляли DCM (300 мл) и органический слой промывали с помощью 300 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Разделяли слои и органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до масла. Масло кристаллизовали из толуола, чтобы получить 28,4 г желаемого продукта (количественный выход).

Стадия 1C: Получение 8-(бензилокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: 8-(бензилокси)-2-хлорхинолин (5,0 г, 18,5 ммоль), 7-(2-метоксиэтокси)-имидазо[1,2-а]пиридин (3,56 г, 18,5 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,07 г, 0,927 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,12 г, 37,1 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,208 г, 0,927 ммоль) добавляли в диоксан (74,1 мл, 18,5 ммоль) и воду (0,735 мл, 40,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь развели DCM и добавляли 5 г угля с последующим фильтрованием. Густую суспензию концентрировали и фильтрат растирали с помощью смеси EtOAc/MTBE (1:1) (30 мл). Полученные твердые вещества перемешивали в течение 5 часов и затем фильтровали, чтобы получить желаемый продукт в виде твердого вещества (5,4 г, выход 69%).

Стадия 1D: Получение 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола: Получали густую суспензию 8-(бензилокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина (5,0 г, 11,75 ммоль) в MeOH (117,5 мл). Добавляли формиат аммония (7,410 г, 117,5 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,8252 г, 0,5876 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждали до 20°C. В густую суспензию добавляли муравьиную кислоту до появления в растворе твердых частиц. Смесь фильтровали и фильтровальную бумагу промывали с помощью 10%-ной муравьиной кислоты в метаноле. Фильтрат концентрировали до масла. К маслу добавляли избыток NH<sub>3</sub> в метаноле и полученное твердое вещество концентрировали до сухого состояния. К твердому веществу добавляли воду и густую суспензию перемешивали в течение 1 часа (pH по индикаторной бумаге был равен 6,5-7,0). Твердое вещество собирали с помощью фильтрования и затем помещали в толуол и концентрировали до сухого состояния в вакуумной сушке в течение 12 часов, чтобы получить 3,8 г (выход 96%) желаемого продукта.

## 2. Получение N-((*цис*)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-амин

Стадия 2A: Получение *трет*-бутилового эфира 3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты: *трет*-бутиловый эфир 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты [van Niel, M.B.; et al.; J. Med. Chem. 1999, 42, 2087-2104] (52,27 г, 241 ммоль)

растворяли в безводном MeOH (600 мл), охлаждали до 0°C и по порциям обрабатывали боргидридом натрия (37,8 г, 361 ммоль) в течение 15 минут. После перемешивания при 0°C в течение 30 минут смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между насыщенным раствором хлорида аммония (400 мл) и EtOAc (400 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы обеспечить получение желаемого продукта в виде густого масла, которое медленно затвердевает при хранении (52,7 г).

Стадия 2B: Получение (транс)-трет-бутилового эфира 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: раствор трет-бутилового эфира 3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (52,76 г, 241 ммоль) растворяли в безводном метилхлориде (1 л) охлаждали до 0°C и обрабатывали триэтиламин (43,6 мл, 313 ммоль), а затем метансульфонилхлоридом (20,5 мл, 265 ммоль). Раствор оставляли медленно прогреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 часов. Смесь разделяли между насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (400 мл) и метилхлоридом (400 мл). Водный слой экстрагировали с помощью метилхлорида. Объединенные органические фазы промывали 1N HCl и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси гексаны:EtOAc, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (7,24 г).

Стадия 2C: Получение (цис)-трет-бутилового эфира 4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты: к раствору (транс)-трет-бутилового эфира 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (3,700 г, 12,44 ммоль), растворенного в DMF (25 мл), добавляли азид натрия (4,045 г, 62,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 115°C в течение 24 часов. Смесь охлаждали и разводили водой и метилхлоридом. После разделения органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (количественный выход).

Стадия 2D: Получение (цис)-трет-бутилового эфира 4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты: к раствору (цис)-трет-бутилового эфира 4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты (2,01 г, 8,23 ммоль), растворенного в THF и EtOH (1:1, 82 мл), добавляли палладий на угле (10%, 0,876 г, 0,823 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (камера под давлением) и перемешивали в течение 2 часов. Смесь фильтровали через бумагу GF/F и концентрировали при пониженном давлении. Амин

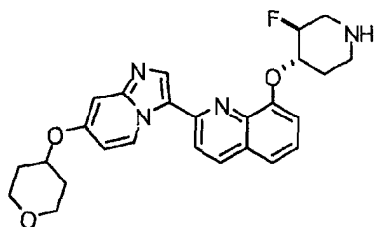


очищали на колонке Varian Bond Elut SCX, элюируя с помощью метиленхлорида, а затем раствора MeOH, содержащего 6%-ный водный NH<sub>4</sub>OH. Второй элюент концентрировали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (642 мг). MS ESI (+) m/z 218,8 (M+1).

Стадия 2E: Получение (цис)-трет-бутилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтоксид)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты: (цис)-трет-бутиловый эфир 4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты (0,040 г, 0,18 ммоль) смешивали с 2-(7-(2-метоксиэтоксид)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илтрифторметансульфонатом (стадии 1A-1D; 0,065 г, 0,140 ммоль), тонкодисперсным Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,064 г, 0,197 ммоль), рацемической смесью BINAP (0,0087 г, 0,014 ммоль) и Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,0064 г, 0,0070 ммоль). Смесь обрабатывали толуолом (0,75 мл), дегазированным с помощью аргона, и нагревали в обратном холодильнике в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, разводили CHCl<sub>3</sub> и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 1 до 20% смесью (6%-ный NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/этилацетат, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (82 мг). MS ESI (+) m/z 536,1 (M+1).

Стадия 2F: Получение N-((цис)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(7-(2-метоксиэтоксид)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-амин: (цис)-трет-бутиловый эфир 3-фтор-4-(2-(7-(2-метоксиэтоксид)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-иламино)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,093 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл), раствор обрабатывали 4 М хлористым водородом в диоксане (0,583 мл, 2,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток три раза вновь растворяли и концентрировали из MeOH. Это вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси (6%-ный NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/этилацетат, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (16 мг). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 4,89 (d, J = 49 Hz, 1H), 4,26-4,19 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,04-2,87 (dd, 1H), 2,79 (t, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,00-1,86 (brd, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H).

## Пример 32



8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

1. Получение (*транс*)-бензилового эфира 4-(2-хлорхинолин-8-илокси)-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты

Стадия 1А: Получение (*транс*)-*трет*-бутилового эфира 3-фтор-4-(хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: К раствору хинолин-8-ола (3,50 г, 24,1 ммоль) в 60 мл DMF добавляли карбонат цезия (23,6 г, 72,3 ммоль), а затем (*цис*)-*трет*-бутиловый эфир 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (8,24 г, 27,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали на песчаной бане при 100°C и перемешивали 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через бумагу GF/F, покрытую спрессованным целитом, промывали DMF и концентрировали. Необработанное вещество очищали на силикагеле (Biotage 40M, 9:1 DCM:EtOAc до полной элюции продукта, затем 2:1 DCM:EtOAc), чтобы получить (*транс*)-*трет*-бутиловый эфир 3-фтор-4-(хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,701 г, 2,02 ммоль, выход 42%). LC/MS ESI (+) m/z 347 (M+1).

Стадия 1В: Получение дигидрохлорида 8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолина: К раствору (*транс*)-*трет*-бутилового эфира 3-фтор-4-(хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (5,4 г, 15,6 ммоль) в 100 мл DCM добавляли чистый TFA (24,0 мл, 311,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего концентрировали. Полученный остаток растворяли в 40 мл DCM, и этот раствор по каплям через дополнительную воронку добавляли в колбу, содержащую энергично перемешиваемую 2 М HCl (60 мл) в диэтиловом эфире, в 500 мл диэтилового эфира, вызывая преципитацию. Твердое вещество отделяли с помощью фильтрования через воронку со средне-пористым стеклянным фильтром путем продавливания растворителя через стекло под давлением азота, промывали диэтиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении, чтобы получить дигидрохлорид 8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолина (6,6 г, 21 ммоль) в виде твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии. Регистрировали LC/MS ESI (+) m/z 247 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 1C: Получение (транс)-бензилового эфира 3-фтор-4-(хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: к охлажденному до 0°C раствору дигидрохлорида 8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолина (6,6 г, 26,8 ммоль) и ТЕА (18,7 мл, 134,0 ммоль) в 134 мл DCM добавляли бензилхлоркарбонат (4,4 мл, 29,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 минут при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 16 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Необработанное вещество очищали на силикагеле (Biotage 40M, наносили в смеси гексаны:этилацетат (4:1) и промывали 500 мл, затем смывали градиентом смеси гексаны:этилацетат (1:1)), чтобы получить (транс)-бензиловый эфир 3-фтор-4-(хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (5,2 г, 13,67 ммоль, выход 51,01%) в виде масла. Регистрировали MS APCI (+) m/z 381 (M+1).

Стадия 1D: Получение 8-((транс)-1-(бензилоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолин-1-оксида: К охлажденному до 0°C раствору (транс)-бензилового эфира 3-фтор-4-(хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,63 ммоль) в 20 мл CHCl<sub>3</sub> и 2 мл MeOH порциями 4 x 250 мг добавляли mCPBA (77% макс.). Реакционную смесь перемешивали 20 минут, затем добавляли другие порции 2 x 250 мг mCPBA (77% макс.) (всего mCPBA (77% макс.) – 1,51 г, 6,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 минут, нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа, после чего охлаждали до 0°C. Четверью равными порциями добавляли еще 2 эквивалента mCPBA (77% макс.), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, а затем насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Смесь перемешивали 10 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 30 минут. Добавляли твердый NaCl и смесь экстрагировали с помощью CHCl<sub>3</sub>. Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и высушивали при пониженном давлении, чтобы получить 8-((транс)-1-(бензилоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолин-1-оксид (1,0 г, 2,52 ммоль, выход 96,0%), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 1E: Получение (транс)-бензилового эфира 4-(2-хлорхинолин-8-илокси)-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты: К 4 мл охлажденного до 0°C раствора смеси DMF:толуол (1:1) добавляли чистый POCl<sub>3</sub> (0,360 мл, 3,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали 10 минут и затем охлаждали до 0°C. В реакционную смесь по каплям с помощью шприца добавляли раствор 8-((транс)-1-(бензилоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолин-1-оксида (1,04 г, 2,62 ммоль)

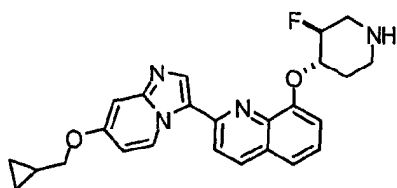
в 1,2 мл смеси DMF:толуол (1:1) и реакционную смесь нагревали на песчаной бане при 110°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли в перемешиваемую смесь лед/насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Смесь перемешивали 20 минут, затем экстрагировали DCM и объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Необработанное вещество очищали на силикагеле (Biotage 40S, наносили в смеси гексаны:этилацетат (12:1), промывали 300 мл, затем смывали градиентом смеси гексаны:этилацетат (5:1)), чтобы получить (*транс*)-бензиловый эфир 4-(2-хлорхинолин-8-илокси)-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты (0,563 г, 1,36 ммоль, выход 51,7%) в виде сиропа. MS APCI (+) m/z 415 (M+1).

## 2. Получение дигидрохлорида 8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина

Стадия 2А: Получение 7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)имидазо[1,2-а]пиридина: Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 1, стадии 1А–С, с использованием тетрагидро-2Н-пиран-4-ола вместо 2-метоксиэтанола. MS APCI (+) m/z 219 (M+1).

Стадия 2В: Получение (*транс*)-бензинового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: Получен в соответствии с процедурой, применяемой в примере 1, стадия D, с использованием 7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)имидазо[1,2-а]пиридина вместо 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридина и (*транс*)-бензинового эфира 4-(2-хлорхинолин-8-илокси)-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты вместо 2,8-дибромхинолина. MS APCI (+) m/z 597 (M+1).

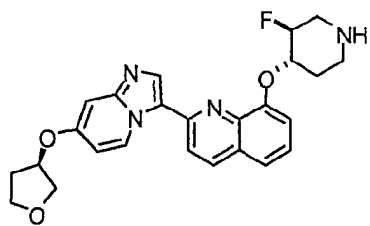
### Пример 33



## 2-(7-(циклопропилметокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 32, с использованием циклопропилметанола вместо тетрагидро-2Н-пиран-4-ола. MS APCI (+) m/z 433 (M+1).

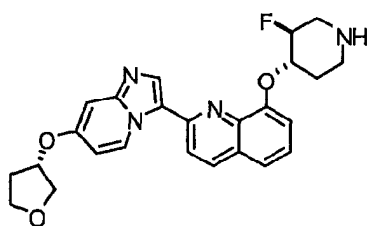
## Пример 34



8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-((*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 32, с использованием (*R*)-тетрагидрофуран-3-ола вместо тетрагидро-2Н-пиран-4-ола. Соединение, указанное в заголовке, получали в виде смеси (1:1) диастереоизомеров. MS APCI (+)  $m/z$  449 (M+1).

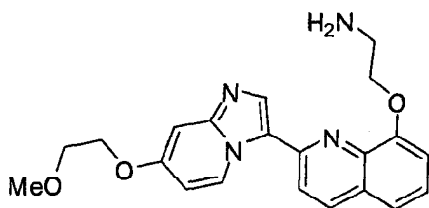
## Пример 35



8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-((*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 32, с использованием (*S*)-тетрагидрофуран-3-ола вместо тетрагидро-2Н-пиран-4-ола. Соединение, указанное в заголовке, было получено в виде смеси (1:1) *транс*-диастереоизомеров. MS APCI (+)  $m/z$  449 (M+1).

## Пример 36

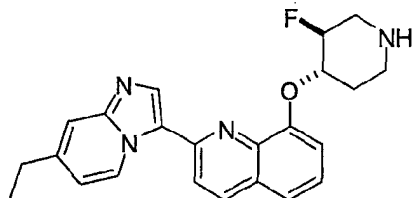


2-(2-(7-(2-метоксиэтоксид)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)этанамин

К 2-(7-(2-метоксиэтоксид)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-олу (50 мг, 0,15 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли молекулярное сито с диаметром пор, составляющим 4 ангстрема (2 г), *трет*-бутиловый эфир 2-бромэтилкарбаминовой кислоты (40 мг, 0,18 ммоль), иодид *трет*-бутиламмония (3 мг) и гидрат гидроокиси цезия (50 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разводили смесью EtOAc/H<sub>2</sub>O (10 мл/10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали, чтобы

получить неочищенный N-Вос-защищенный продукт, к которому добавляли DCM (1 мл) и TFA (1 мл). Эту смесь перемешивали в течение 30 минут и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (10:1:0,1), чтобы обеспечить получение желаемого продукта (20 мг). APCI (+) m/z 379,2 (M+1).

### Пример 37



2-(7-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолин

#### 1. Получение 2-(7-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола

Стадия 1А: Получение 7-этилимидазо[1,2-а]пиридина: Смесь 4-этилпиридин-2-амин (3,21 г, 8,19 ммоль) и хлорацетальдегида (50%-ный водный раствор, 2,6 мл, 10,5 ммоль) в EtOH (10 мл) энергично нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток суспендировали в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и EtOAc, и объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (1,18 г, выход 98%) в виде вязкого масла. MS APCI (+) m/z 147,2 (M+1).

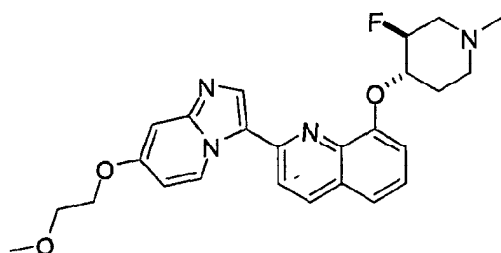
Стадия 1В: Получение 8-(бензилокси)-2-(7-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: Смесь 7-этилимидазо[1,2-а]пиридина (1,18 г, 8,06 ммоль), 8-бензилокси-2-хлорхинолина (2,17 г, 8,06 ммоль), карбоната калия (2,23 г, 16,2 ммоль), ацетата палладия (II) (90,5 мг, 0,40 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (466 мг, 0,40 ммоль), 1,4-диоксана (33 мл) и воды (0,33 мл) нагревали в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и EtOAc и объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы обеспечить получение желаемого продукта (3,45 г) в виде твердого вещества. MS APCI (+) m/z 380,2 (M+1).

Стадия 1С: Получение 2-(7-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола: Суспензию 8-(бензилокси)-2-(7-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина (3,06 г, 8,06 ммоль), катализатора Перлмана (20% по массе Pd, 283 мг) и формиата аммония (5,08 г, 80,6 ммоль) в MeOH (50 мл) дегазировали в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение трех часов, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь выливали в избыточное количество воды и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Необработанный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью смеси  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), чтобы получить смесь исходных веществ и желаемого продукта. Эту смесь повторно помещали в исходные условия реакции и нагревали с обратным холодильником в течение четырех часов. Реакционную смесь выливали в избыточное количество воды и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, чтобы обеспечить получение соединения, указанного в заголовке (768 мг, выход 33%) в виде твердого вещества. MS APCI (+)  $m/z$  290,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(7-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолина: Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 16, с использованием (цис)-трет-бутилового эфира 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты вместо трет-бутилового эфира 2-((метилсульфонилокси)метил)морфолин-4-карбоновой кислоты и 2-(7-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола вместо 2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола. MS APCI (+)  $m/z$  391,2 (M+1).

### Пример 38

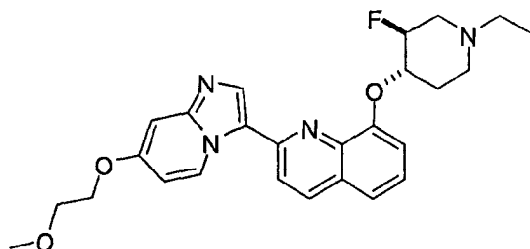


8-((транс)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

К раствору 8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина (пример 20; 185 мг, 0,42 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляли формальдегид (316 мкл, 37%-ный раствор в воде, 4,2 ммоль), а затем уксусную кислоту (30 мкл, 0,51 ммоль) и триэтоксисборгидрид натрия (270 мг, 1,27 ммоль). Смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, затем обрабатывали 10%-ным водным раствором  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентной элюции (от  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до 2%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и до 5%

MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) затем растворяли в CHCl<sub>3</sub> (5 мл) и обрабатывали смесью 4 N HCl/диоксан (2 мл). После перемешивания в течение 20 минут при комнатной температуре смесь концентрировали. Остаток растирали в порошок с помощью эфира, фильтровали и высушивали при пониженном давлении, чтобы обеспечить получение 136 мг (61%) желаемого продукта в форме дихлорида в виде твердого вещества. MS APCI (+) m/z 451.2 (M+1).

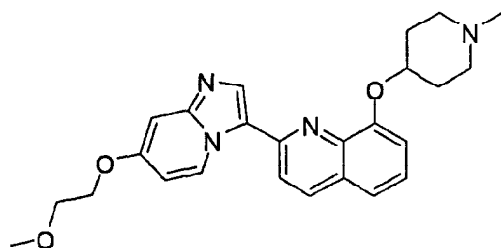
### Пример 39



8-((*trans*)-1-этил-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Получен из 8-((*trans*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина в соответствии с процедурой, описанной в примере 29, с использованием ацетальдегида вместо формальдегида. MS APCI (+) m/z 465,1 (M+1).

### Пример 40

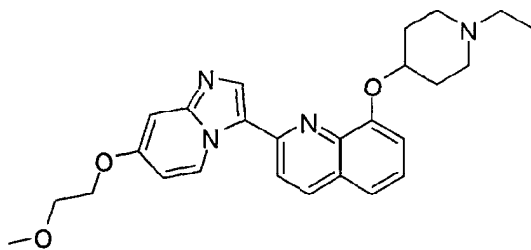


2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(1-метилпиперидин-4-илокси)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 38, с использованием 2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-4-илокси)хинолина (полученного как в примере 3), вместо 8-((*trans*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина. MS APCI (+) m/z 433,2 (M+1).



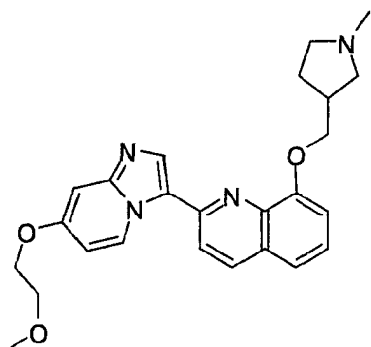
## Пример 41



8-(1-этилпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 38, с использованием ацетальдегида вместо формальдегида. MS APCI (+)  $m/z$  447,1 ( $M+1$ ).

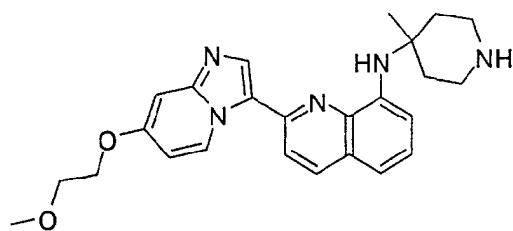
## Пример 42



2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)хинолин

К раствору 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола (300 мг, 0,90 ммоль) в безводном THF (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли трифенилфосфин (352 мг, 1,34 ммоль), (1-метилпирролидин-3-ил)метанол (155 мг, 1,34 ммоль) и диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты (0,21 мл, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, чтобы обеспечить получение необработанного продукта. Необработанный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюция с помощью 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), чтобы обеспечить получение частично очищенного продукта. Это вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 10% 7N  $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), чтобы обеспечить получение соединения, указанного в заголовке (34,2 мг, выход 9%) в виде твердого вещества. MS ESI (+)  $m/z$  433,2 ( $M+1$ ).

## Пример 43

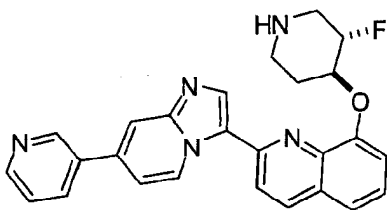


2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-метилпиперидин-4-ил)хинолин-8-амин

Стадия А: Получение трет-бутилового эфира 4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-иламино)-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты: Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 31, стадия 2Е, с использованием трет-бутилового эфира 4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (Barth, W.E.; et al.; WO 0140217) вместо (*cis*)-трет-бутилового эфира 4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты. MS APCI (+) m/z 532,1 (M+1).

Стадия В: Получение 2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-метилпиперидин-4-ил)хинолин-8-амин: Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 31, стадия 2F, с использованием трет-бутилового эфира 4-(2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-иламино)-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,43-3,30 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), MS APCI (+) m/z 432,0 (M+1).

## Пример 44



8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Стадия А: Получение 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина: раствор 4-бромпиридин-2-амин (1,00 г, 5,78 ммоль) и 2-хлорацетальдегида (50%-ный масс/масс водный раствор, 1,83 мл, 14,45 ммоль) в абсолютном этаноле (9,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и осторожно ресуспендировали в насыщенном водном растворе бикарбоната

(100 мл). Полученную смесь полностью экстрагировали с помощью DCM и EtOAc, и объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы обеспечить получение 1,31 г твердого вещества. Твердое  
 5 вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 3% MeOH-хлороформ), чтобы обеспечить получение желаемого соединения (0,808 г, выход 71%). MS APCI (+)  $m/z$  197,1 и 199,1 ( $M+1$  для каждого изотопа).

10 Стадия В: Получение 7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридина: Суспензию карбоната калия (0,351 г, 2,54 ммоль), пиридин-3-илборной кислоты (68,6 мг, 0,558 ммоль),  
 15 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина (0,100 г, 0,508 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (29,3 мг, 0,025 ммоль) в 6,5 мл смеси вода:диметилформамид:ацетонитрил (1:1:4,5) полностью дегазировали в атмосфере азота и нагревали при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном и EtOAc. Объединенные органические экстракты  
 20 высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы обеспечить получение твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя с помощью 6% MeOH-хлороформ), чтобы обеспечить получение желаемого соединения (74,1 мг, выход 75%). MS APCI (+)  $m/z$  196,3 ( $M+1$ ).

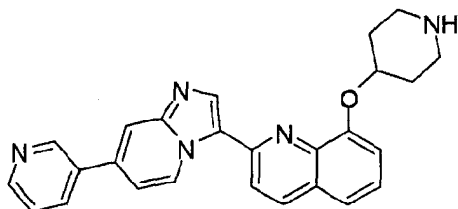
25 Стадия С: Получение 2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола: Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 31, стадии 1A–1D, с использованием 7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридина вместо 7-(2-метоксиэтокси)-  
 30 имидазо[1,2-а]пиридина.

Стадия D: Получение трет-бутилового эфира транс-3-фтор-4-(2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты:  
 35 Смесь 2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола (30,2 мг, 0,089 ммоль), трет-бутилового эфира цис-3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (39,8 мг, 0,134 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,6 мг, 0,134 ммоль) в DMA (7,78 мг, 0,089 ммоль) нагревали до 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до  
 40 комнатной температуры и разводили водой и EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC, элюируя с помощью 10% MeOH, 0,5% NH<sub>4</sub>OH в DCM, чтобы  
 45 обеспечить получение желаемого продукта (22 мг, выход 46%).

Стадия Е: Получение 8-(транс-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: трет-бутиловый эфир транс-3-фтор-4-(2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой  
 50 кислоты (22 мг, 0,041 ммоль) добавляли к 2 мл DCM при комнатной температуре.

Добавляли TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разводили DCM и водой. Смесь промывали с помощью 1 N NaOH и экстрагировали DCM, с последующей экстракцией с помощью 20% IPA/хлороформ. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC, элюируя с помощью 15% MeOH/0,5% NH<sub>4</sub>OH в DCM, чтобы обеспечить получение желаемого продукта в виде пленки (5,6 мг, выход 31%). MS APCI (+) m/z 440,1(M+1).

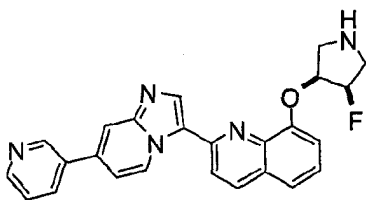
#### Пример 45



#### 8-(пиперидин-4-илокси)-2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Соединение было выделено во время очистки соединения, полученного в соответствии с примером 44. MS APCI (+) m/z 422,1 (M+1).

#### Пример 46



#### 8-((*транс*)-4-фторпирролидин-3-илокси)-2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Стадия А: Получение (*транс*)-нафтален-2-илметилового эфира 3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты: В пластиковую бутылку (HDPE) загружали нафтален-2-илметилловый эфир 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (945 мг, 3,509 ммоль) и HF-пиридин (264 мкл, 10,527 ммоль) в DCM (17,55 мл, 3,509 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 36 часов при комнатной температуре. Реакцию медленно останавливали с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и разводили водой и DCM. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, чтобы получить продукт в виде масла (237 мг, выход 23,3%).

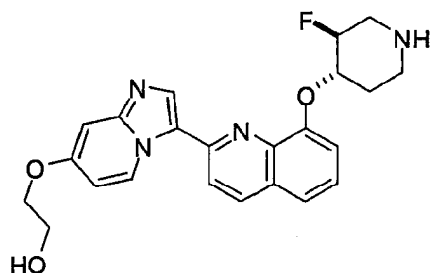
Стадия В: Получение (*транс*)-нафтален-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(тозилокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты: В колбу загружали (*транс*)-нафтален-2-илметилловый эфир 3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты (237 мг, 0,819 ммоль), TEA (0,343 мл, 2,458 ммоль) и DMAP (10,0 мг, 0,082 ммоль) в DCM (4,3 мл, 0,86

ммоля). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (234 мг, 1,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя с помощью 0-5% MeOH в DCM, чтобы получить продукт в виде масла (160 мг, выход 44%).

Стадия С: Получение (цис)-нафтаден-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты: В колбу загружали 2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ол (97,7 мг, 0,289 ммоль), (транс)-нафтаден-2-илметилловый эфир 3-фтор-4-(тозилокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты (160 мг, 0,361 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (282 мг, 0,866 ммоль) в DMF (1443 мкл, 0,289 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 4 часов, затем разводили водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, чтобы получить желаемый продукт (50 мг, выход 28%). MS APCI (+) m/z 610,2 (M+1).

Стадия D: Получение 8-((цис)-4-фторпирролидин-3-илокси)-2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: Раствор цис-нафтаден-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты (2,0 мг, 0,003 ммоль) в 1 мл DCM охлаждали до 0°C и добавляли 1 мл TFA. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC, элюируя с помощью 15% MeOH/0,5% NH<sub>4</sub>OH в хлороформе, чтобы получить соединение, указанное в заголовке в виде пленки (1,1 мг, выход 78%). MS APCI (+) m/z 426,2 (M+1).

#### Пример 47

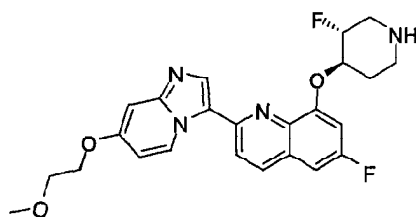


2-(3-(8-(транс-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)этанол

В колбу, содержащую 8-(3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин (полученный в соответствии с

примером 20; 0,062 г, 0,14 ммоль), добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 мл), и раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли  $\text{BBr}_3$  (1,0 М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,71 мл, 0,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, затем медленно нагревали до  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 часа. Реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл), и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (6%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , линейный градиент от 2% до 20%), чтобы обеспечить получение 0,015 г (0,25%) соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества. Регистрировали MS APCI (+)  $m/z$  423,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 48



6-фтор-8-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Стадия 1А: Получение 6-фтор-2-метилхинолин-8-ола: 2-амино-5-фторфенол (13,0 г, 102 ммоль) растворяли в 6 N  $\text{HCl}$  (78 мл) и нагревали до температуры дефлегмации. Раствор обрабатывали (Е)-бут-2-еналем (8,8 мл, 107 ммоль) порциями по 1 мл в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 13 часов. Реакционную смесь охлаждали и pH раствора довели до 8 с помощью концентрированного  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Реакционную смесь разводили этилацетатом, перемешивали в течение 30 минут, затем фильтровали через нейлоновую мембрану (0,45 мкм). Фильтрат разделяли и водную фазу промывали с помощью этилацетата. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении до густого темного масла (19 г). MS APCI (+)  $m/z$  178,1 (M+1).

Стадия 1В: Получение 6-фтор-2-метил-8-(триизопропилсилилокси)хинолина: 6-Фтор-2-метилхинолин-8-ол (19,0 г, 107 ммоль) растворяли в метиленхлориде (300 мл) и обрабатывали 1Н-имидазолом (10,9 г, 160 ммоль) и триизопропилсилилтрифторметансульфонатом (33,1 мл, 123 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакцию останавливали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и разделяли фазы. Органический слой дважды промывали

насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении (35 г).

Стадия 1C: Получение 6-фтор-8-(триизопропилсилилокси)хинолин-2-карбальдегида: 6-фтор-2-метил-8-(триизопропилсилилокси)хинолин (1,76 г, 5,29 ммоль) растворяли в диоксане (58 мл) и воде (0,49 мл). Реакционную смесь обрабатывали диоксидом селена (0,76 г, 6,8 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 13 часов. Смесь охлаждали и фильтровали через бумагу GF/F. Отфильтрованное твердое вещество промывали  $\text{Et}_2\text{O}$ , затем все фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь хроматографировали на силикагеле, элюируя с помощью градиента 1–5%  $\text{Et}_2\text{O}$ /гексаны, (0,515 г).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,14–7,08 (m, 1H), 7,06–7,00 (m, 1H), 1,52–1,41 (m, 3H), 1,16 (d, 18H).

Стадия 1D: Получение 6-фтор-2-(2-метоксивинил)-8-(триизопропилсилилокси)хинолина: хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (8,355 г, 24,37 ммоль) растворяли в THF (130 мл), охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и обрабатывали по каплям раствором 1 М KOtBu в THF (26,5 мл, 26,5 ммоль). Смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли раствор 6-фтор-8-(триизопропилсилилокси)хинолин-2-карбальдегида (7,70 г, 22,1 ммоль), растворенный в THF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сразу же наносили на колонку с  $\text{SiO}_2$ , элюируя с помощью ступенчатого градиента 1–4%  $\text{Et}_2\text{O}$ /гексаны, (4,75 г).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,93 (dd,  $J_1 = 2,8$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz, 1H), 6,88 (dd,  $J_1 = 2,7$  Hz,  $J_2 = 10,2$  Hz, 1H), 6,02 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,47–1,38 (m, 3H), 1,15 (d, 18H).

Стадия 2A: Получение 2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)пиридина: Смесь 2-хлор-4-нитропиридина (43,6 г, 275 ммоль) и 2-метоксиэтанола (325 мл, 425 ммоль) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (35,7 г, 302 ммоль), и полученную смесь перемешивали по мере того, как она нагревалась до комнатной температуры, в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем разводили 500 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении для того, чтобы получить желаемое соединение в виде масла (50,2 г). MS APCI (+)  $m/z$  188 и 189,9 ( $M+1$  для каждого изотопа).

Стадия 2B: Получение 4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-амин: через смесь 2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)пиридина (50,1 г, 267 ммоль),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (4,89 г, 5,34 ммоль), XPHOS

(5,09 г, 10,7 ммоль) и тетрагидрофурана (445 мл) в течение 10 минут пропускали постоянный поток азота. К полученной дегазированной смеси добавляли бис(триметилсилил)амид лития (561 мл, 561 ммоль). После добавления полученную смесь нагревали до 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 1 N соляной кислотой (200 мл). Полученный раствор дважды промывали с помощью 500 мл метил-*трет*-бутилового эфира. pH водного слоя доводили до 11 с помощью 6 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении для того, чтобы получить соединение, указанное в заголовке (35 г) MS APCI (+) m/z 169 (M+1).

Стадия 2С: Получение 6-фтор-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ола: 6-фтор-2-(2-метоксивинил)-8-(триизопропилсилилокси)хинолин (2,5 г, 6,6 ммоль) растворяли в THF (10,3 мл) и воде (2,6 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор по каплям обрабатывали раствором свежеперекристаллизованного N-бромсукцинимид (1,24 г, 6,99 ммоль), растворенного в THF (7 мл) и воде (1,75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь обрабатывали 4-(2-метоксиэтокс)пиридин-2-амином (1,12 г, 6,65 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали, и в колбе происходило формирование твердых частиц. Чтобы диспергировать твердое вещество, добавляли хлороформ (50 мл), этилацетат (300 мл) и воду (50 мл), а нерастворившиеся твердые частицы собирали с помощью фильтрования и промывали с помощью этилацетата и воды, затем высушивали на воздухе (1,2 г). Регистрировали MS APCI (+) m/z 354,1 (M+1).

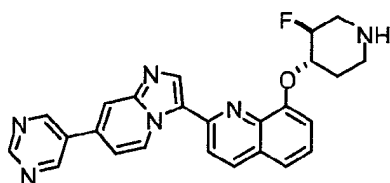
Стадия А: Получение (3R,4R)-нафтаден-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(6-фтор-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: (3R,4S)-нафтаден-2-илметилвый эфир 3-фтор-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (170 мг, 0,44 ммоль) (пример 20, стадия F, получен из пика 2), 6-фтор-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-ол (173 мг, 0,49 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (290 мг, 0,89 ммоль) взвешивали в колбе и суспендировали в 10 мл DMA. Реакционную смесь затем нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, а затем смешивали с водой и EtOAc. Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, а затем проводили колоночную флэш-хроматографию (1–10% MeOH/DCM), обеспечивая получение желаемого продукта в виде полутвердого вещества коричневого цвета (270 мг, 0,43 ммоль, выход 95%). Регистрировали MS APCI (+) m/z



639,2 и 640,1 (M+1/+3).

Стадия В: Получение 6-фтор-8-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: Pd/C (10% влажности, 45 мг, 0,042 ммоль) добавляли к раствору (3R,4R)-нафтален-2-илметилового эфира 3-фтор-4-(6-фтор-2-(7-(2-метоксиэтоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (270 мг, 0,42 ммоль) в смеси EtOH/EtOAc (1:1) (10 мл) и 500 мкл 6 N HCl. Смесь продували H<sub>2</sub> и затем оставляли перемешиваться в камере с водородом в течение 48 часов. Смесь фильтровали через бумагу GF, извлекая соль желаемого продукта в виде осадка вместе с палладиевым катализатором. Объединенное твердое вещество промывали в химическом стакане 30 мл MeOH, палладий удаляли с помощью последующего фильтрования через фильтровальную бумагу GF. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, затем проводили колоночную флэш-хроматографию (1–20% MeOH/DCM (4% NH<sub>4</sub>OH). Полученный продукт растворяли в хлороформе и подвергали воздействию четырех эквивалентов 4 M HCl в диоксане. Желаемый продукт затем получали в виде бис-хлоридной соли. MS APCI (+) m/z 455,2 (M+1).

#### Пример 49



8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

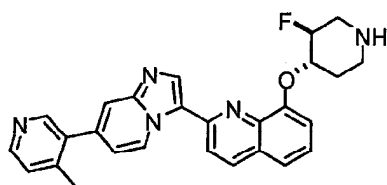
Стадия А: Получение 7-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина: Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 44, стадия В, с использованием пиримидин-5-илборной кислоты вместо пиридин-3-илборной кислоты. MS APCI (+) m/z 197 (M+1).

Стадия В: Получение бензилового эфира транс-3-фтор-4-(2-(7-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: Получен в соответствии с процедурами, описанными в примере 44, стадии С–D, с использованием 7-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина вместо 7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридина. MS APCI (+) m/z 575 (M+1).

Стадия С: Получение 8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: К раствору (транс)-бензилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-

карбоновой кислоты (0,005 г, 0,009 ммоль) в 0,80 мл THF:EtOH (1:1) добавляли 5% Pd/C (0,009 г, 0,004 ммоль). Через реакционную смесь пропускали водород и реакционную смесь перемешивали в камере с водородом в течение 15 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь затем фильтровали с помощью вакуума через спрессованный целит, промывали MeOH и фильтрат концентрировали и высушивали при пониженном давлении. Полученную твердую фазу растворяли в 1 мл DCM и этот раствор по каплям добавляли к энергично перемешиваемому раствору 1 мл 2 М HCl в диэтиловом эфире, в 10 мл диэтилового эфире, вызывая формирование осадка. Смесь концентрировали и высушивали при пониженном давлении, чтобы получить соединение, указанное в заголовке в форме дигидрохлоридной соли (0,002 г, 0,003 ммоль, выход 40%) в виде твердого вещества. MS APCI (+) m/z 441 (M+1).

### Пример 50

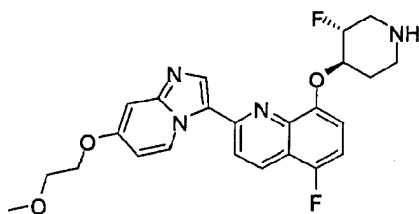


8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(4-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Стадия А: Получение (*транс*)-бензилового эфира 3-фтор-4-(2-(7-(4-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты: Получен в соответствии с процедурами, описанными в примере 44, стадии А–D, с использованием 4-метил-пиридин-3-илборной кислоты вместо пиридин-3-илборной кислоты. MS APCI (+) m/z 588 (M+1).

Стадия В: Получение 8-((*транс*)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(4-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина: Чтобы получить соединение, указанное в заголовке, группу Cbz можно удалить, используя условия, описанные в примере 49, стадия С.

### Пример 51

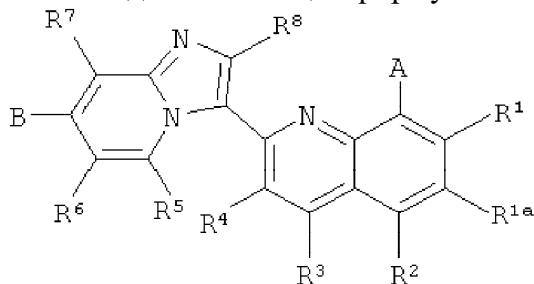


5-фтор-8-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин

Получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 48, с использованием 2-амино-4-фторфенола вместо 2-амино-5-фторфенола.

# Формула изобретения

1. Соединение общей формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой  $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ ,  $-Z-(hetCyc^{2b})$ ,  $Z-R^{10}$  или  $Z-R^{11}$ ;

Z представляет собой O или NH;

p равен 0, 1 или 2;

hetCyc<sup>2a</sup> представляет собой 5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в своем составе 1-2 гетероатома, независимо выбираемых из N или O, необязательно замещенное одной или двумя группами R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> представляет собой 7-12-членную мостиковую гетеробициклическую систему, имеющую в своем составе 1-2 гетероатома, независимо выбираемых из N или O;

R<sup>10</sup> представляет собой (1-6C)алкил, замещенный NR'R'';

R<sup>11</sup> представляет собой (5-6C)циклоалкил, замещенный NR'R'';

B представляет собой OR<sup>h</sup>, hetAr<sup>2</sup> или (1-3C)алкил;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо являются H, F, Cl или hetAr<sup>3</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой H, F или Cl;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> являются H;

каждую группу R<sup>9</sup> независимо выбирают из галогена, (1-6C)алкила, OR<sup>a</sup> и C(O)<sub>2</sub>(1-6Cалкила);

каждая группа R<sup>a</sup> независимо является H или (1-6C)алкилом;

R<sup>h</sup> представляет собой (1-6Cалкил)-(3-6Cциклоалкил), (1-6Cалкил)-O-(1-6Cалкил);

hetCyc<sup>4</sup> является 5 или 6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим в своем составе атом кислорода;

hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в своем составе 1-2 атома азота;

hetAr<sup>3</sup> является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим в своем составе атом азота, и необязательно имеющее второй гетероатом, выбираемый из N или O; и R' и R'' независимо являются H или (1-6C)алкилом.

2. Соединение по п.1, где A представляет собой  $-NH(hetCyc^{2a})$ ,  $-NH-(CH_2)-hetCyc^{2a}$  или  $-NH-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ , где указанная группа hetCyc<sup>2a</sup> необязательно замещена одной или двумя группами R<sup>9</sup>.

3. Соединение по п.1, где A представляет собой  $-O-hetCyc^{2a}-O-(CH_2)-hetCyc^{2a}$

или  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-hetCyc}^{2a}$ , где указанная группа  $\text{hetCyc}^{2a}$  необязательно замещена одной или двумя группами  $\text{R}^9$ .

4. Соединение по п.4, где группа  $\text{hetCyc}^{2a}$  необязательно замещена одной или двумя группами  $\text{R}^9$ , независимо выбираемыми из F, метила, OH,  $-\text{C}(\text{O})_2\text{Me}$  и OMe.

5. Соединение по п.1, где группа  $\text{hetCyc}^{2a}$  представляет собой пирролидинильное, пиперидинильное или морфолинийное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами  $\text{R}^9$ .

6. Соединение по п.1, где А представляет собой  $-\text{O-hetCyc}^{2a}$  и  $\text{hetCyc}^{2a}$  представляет собой пиперидинильное кольцо, замещенное фтором.

7. Соединение по п.1, где А представляет собой  $-\text{NH}(\text{hetCyc}^2)$  или  $-\text{O}(\text{hetCyc}^{2b})$ .

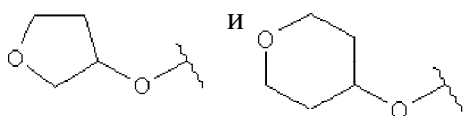
8. Соединение по п.7, где  $\text{hetCyc}^{2b}$  представляет собой 7-11-членный мостиковый аза- или диаза-гетероцикл.

9. Соединение по п.1, где А представляет собой  $\text{Z-R}^{10}$ .

10. Соединение по п.1, где А представляет собой  $\text{Z-R}^{11}$ .

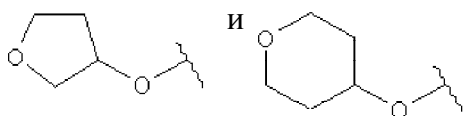
11. Соединение по п.1, где В выбирают из  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$-\text{OCH}_2$ (циклопропила), этила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила,



12. Соединение по п.1, где В представляет собой  $\text{OR}^h$ .

13. Соединение по п.12, где В выбирают из  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2$ (циклопропила),



14. Соединение по п.13, где В представляет собой  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

15. Соединение по п.1, где В представляет собой  $\text{hetAr}^2$ .

16. Соединение по п.15, где В выбирают из 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила и 2-пиримидила.

17. Соединение по п.16, где В представляет собой 3-пиридил.

18. Соединение по п.1, где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой H или F.

19. Соединение по п.1, где  $\text{R}^2$  представляет собой H или F.

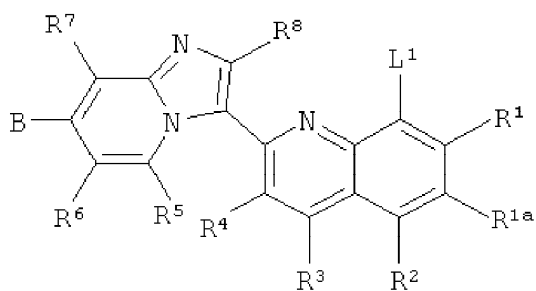
20. Соединение по п.1, где  $\text{R}^3$  представляет собой H, метил или оксазол.

21. Соединение по п.1, где каждая из групп  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^4$  представляет собой водород.

22. Фармацевтическая композиция для применения при лечении рака или фиброза, которая включает эффективное количество соединения формулы I, по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

23. Способ получения соединения по п.1, который включает:

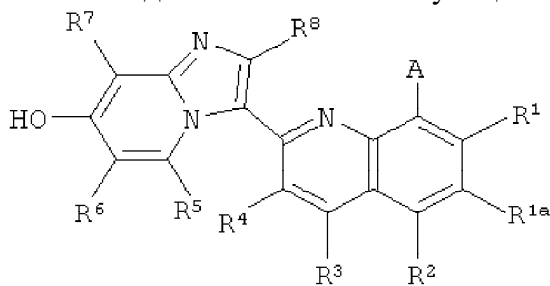
(а) для соединения формулы I, где А представляет собой  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$ ,  $-\text{NH}-(\text{hetCyc}^{2b})$ ,  $\text{NHR}^{10}$  или  $\text{NHR}^{11}$ , реакцию сочетания соответствующего соединения формулы II



II

где  $L^1$  представляет собой уходящую группу или атом, с соединением формулы  $H_2N(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ ,  $H_2N-hetCyc^{2b}$ ,  $NH_2R^{10}$  или  $NH_2^{11}$ , с помощью палладиевого катализатора и лиганда в присутствии основания; или

(b) для соединения формулы I, где В представляет собой  $OR^{11}$ , взаимодействие соответствующего соединения формулы III

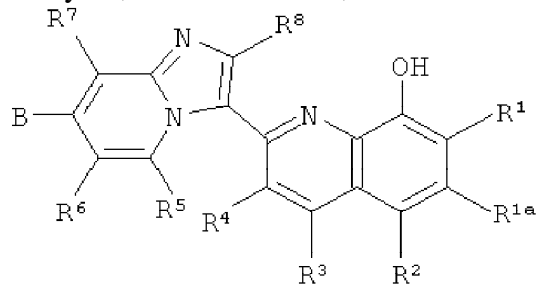


III

с соединением формулы  $R^h-L^2$ , где  $L^2$  представляет собой уходящую группу, в присутствии основания; или

(c) для соединения формулы I, где В представляет собой  $OR^h$ , взаимодействие соответствующего соединения формулы III с соединением формулы  $R^h-OH$  в присутствии реагента сочетания; или

(d) для соединения формулы I, где А представляет собой  $-O-(CH_2)_nhetCyc^{2a}$ ,  $-O-hetCyc^{2b}$ ,  $OR^{10}$  или  $OR^{11}$ , взаимодействие соответствующего соединения формулы IV



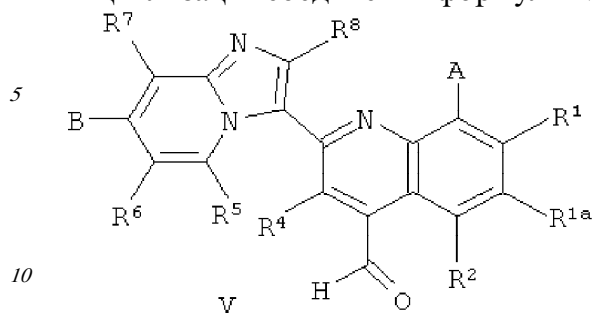
IV

с соответствующим соединением формулы  $HO-(CH_2)_nhetCyc^{2a}$ ,  $HO-hetCyc^{2b}$ ,  $HOR^{10}$  или  $HOR^{11}$ , в присутствии агента сочетания и трифенилфосфина в подходящем растворителе; или

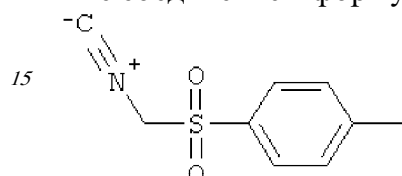
е) для соединения формулы I, где А представляет собой  $-O-(CH_2)_nhetCyc^{2a}$ , взаимодействие соединения формулы IV с соединением формулы  $MeSO_2-O(CH_2)_nhetCyc^{2a}$  в присутствии основания; или

(f) для соединения формулы I, где  $R^3$  представляет собой  $hetAr^3$  и  $hetAr^3$

представляет собой оксазолил,  
циклизация соединения формулы V

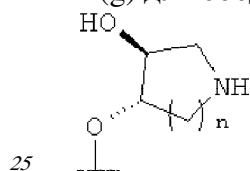


с соединением формулы

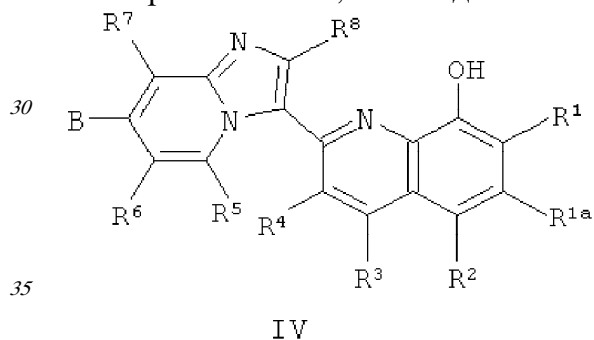


в присутствии основания; или

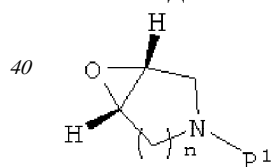
(g) для соединения формулы I, где А представляет собой



и n равен 1 или 2, взаимодействие соответствующего соединения формулы IV

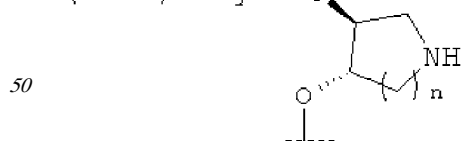


с соединением формулы



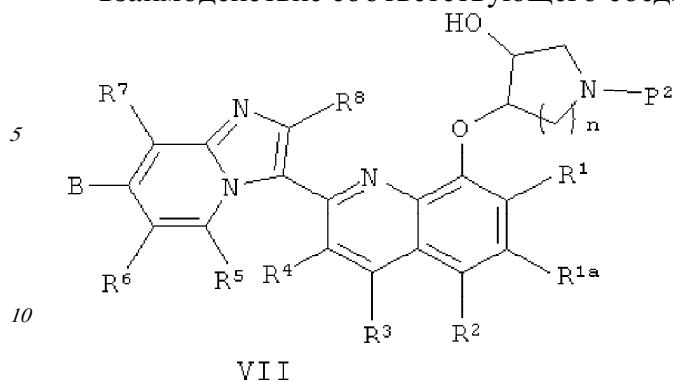
где n равен 1 или 2 и P<sup>1</sup> представляет собой группу, защищающую амин, в  
присутствии основания; или

(h) для соединения формулы I, где А представляет собой:  
(1-6C) alkyl—O—



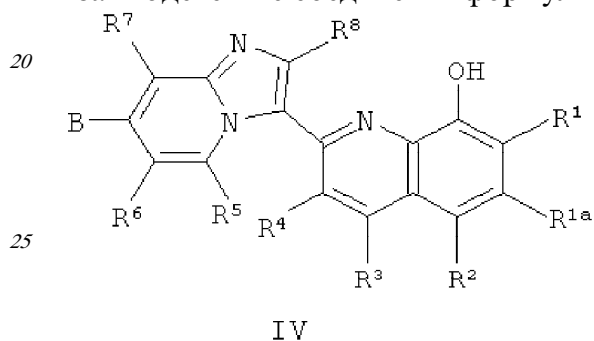
и n равен 1 или 2,

взаимодействие соответствующего соединения формулы VII



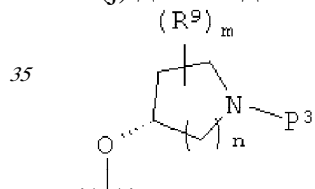
15 где n равен 1 или 2 и P<sup>2</sup> представляет собой H или группу, защищающую амин, с соединением формулы (1-6Салкил)L<sup>3</sup>, где L<sup>3</sup> представляет собой уходящую группу или атом в присутствии основания; или

(i) для соединения формулы I, где А представляет собой O-(1-6Салкил)NR'R", взаимодействие соединения формулы IV

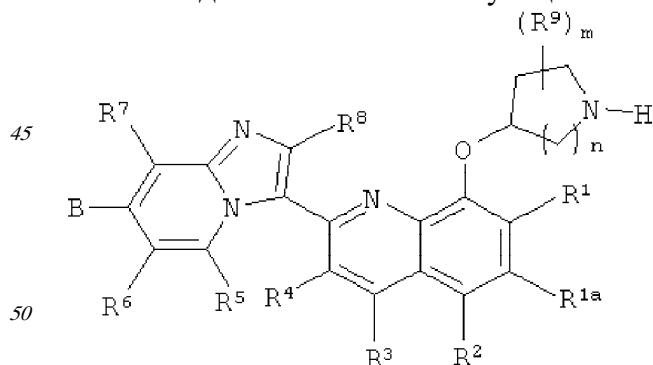


30 с соединением формулы L<sup>4</sup>-(1-6Салкил)NR'R", где L<sup>4</sup> представляет собой уходящую группу или атом, в присутствии основания и необязательно в присутствии катализатора межфазного переноса; или

(j) для соединения формулы I, где А представляет собой:



40 m равен 0, 1 или 2 и n равен 1 или 2, P<sup>3</sup> представляет собой H или (1-6С)алкил, взаимодействие соответствующего соединения формулы VIII



с соединением формулы HC(O)P<sup>3a</sup>, где P<sup>3a</sup> представляет собой H или (1-6С)алкил,

в присутствии восстановителя; и

удаление любой защитной группы или групп и необязательно образование фармацевтически приемлемой соли.

24. Соединение по п.1, которое выбирают из:

- 5 (R)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)хинолин-8-амин;
 (S)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)хинолин-8-амин;
 10 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-4-илокси)хинолина;
 (R)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-3-илокси)хинолина;
 (S)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-3-илокси)хинолина;
 15 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(2-(пиперидин-2-ил)этокси)хинолина;
 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-3-илметокси)хинолина;
 20 8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;
 3-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)-2,2-диметилпропан-1-амин;
 25 (1R,4R)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)циклогексанамин;
 (2S,4R)-метил4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-2-карбоксилата;
 (2S,4S)-метил4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-2-карбоксилата;
 30 (S)-3-((2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)морфолина;
 8-((цис)-4-фторпирролидин-3-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;
 35 3-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)-N,N,2,2-тетраметилпропан-1-амин;
 2-((2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)метил)морфолина;
 40 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-4-илметокси)хинолина;
 7-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]ионаин;
 45 8-((цис)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;
 8-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;
 50 8-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;
 (S)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-3-илокси)хинолина;



(R)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пиперидин-3-илокси)хинолина;

(R)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-2-илметокси)хинолина;

5 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(пирролидин-3-илметокси)хинолина;

5-(8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-ил)оксазола;

10 (транс)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пирролидин-3-ола;

2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((транс)-4-метоксипирролидин-3-илокси)хинолина;

15 (транс)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-3-ола;

8-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

20 (цис)-4-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)пиперидин-3-ола;

N-((цис)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-амин;

8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

25 2-(7-(циклопропилметокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолина;

8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

30 8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

2-(2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-8-илокси)этанамина;

2-(7-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолина;

35 8-((транс)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

8-((транс)-1-этил-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил)хинолина;

40 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-(1-метилпиперидин-4-илокси)хинолина;

8-(1-этилпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

45 2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)хинолина;

2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-метилпиперидин-4-ил)хинолин-8-амин;

8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

50 8-(пиперидин-4-илокси)-2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

8-((цис)-4-фторпирролидин-3-илокси)-2-(7-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

2-(3-(8-(транс-3-фторпиперидин-4-илокси)хинолин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)этанола;

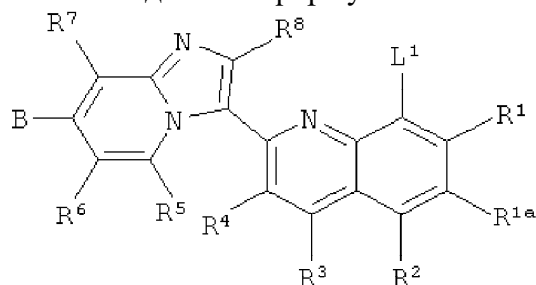
6-фтор-8-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(пиридин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина;

8-((транс)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(4-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина; и

5-фтор-8-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-илокси)-2-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина.

25. Соединение формулы:



где

$L^1$  представляет собой уходящий атом или уходящую группу;

$B$  представляет собой  $OR^h$ ,  $hetAr^2$  или (1-3C)алкил;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо являются H, F, Cl или  $hetAr^3$ ;

$R^{1a}$  представляет собой H, F или Cl;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  являются H;

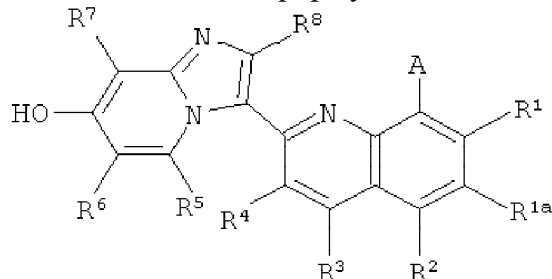
$R^h$  представляет собой (1-6Салкил)-(3-6Сциклоалкил), (1-6Салкил)-О-(1-6Салкил) или  $hetCyc^4$ ;

$hetCyc^4$  является 5 или 6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим в своем составе атом кислорода;

$hetAr^2$  представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в своем составе 1-2 атома азота; и

$hetAr^3$  представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в своем составе атом азота и необязательно имеющее второй гетероатом, выбираемый из N или O.

26. Соединение формулы:



где

$A$  представляет собой  $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ ,  $-Z-(hetCyc^{2b})$ ,  $Z-R^{10}$  или  $Z-R^{11}$ ;

$Z$  представляет собой O или NH;

$p$  равен 0, 1, или 2;

hetCyc<sup>2a</sup> представляет собой 5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в своем составе 1-2 гетероатома, независимо выбираемые из N или O, необязательно замещенное одной или двумя группами R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> представляет собой 7-12-членную мостиковую гетеробициклическую систему, имеющую в своем составе 1-2 гетероатома, независимо выбираемые из N или O;

R<sup>10</sup> представляет собой (1-6C)алкил, замещенный NR'R'';

R<sup>11</sup> представляет собой (5-6C)циклоалкил, замещенный NR'R'';

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо являются H, F, Cl или hetAr<sup>3</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой H, F или Cl;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> являются H;

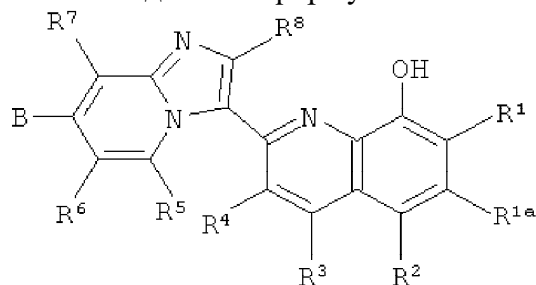
каждую группу R<sup>9</sup> независимо выбирают из галогена, (1-6C)алкила, OR<sup>3</sup> и C(O)O(1-6Салкила);

каждая группа R<sup>3</sup> независимо является H или (1-6C)алкилом;

hetAr<sup>3</sup> является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим в своем составе атом азота, и необязательно имеющее второй гетероатом, выбираемый из N или O; и

R' и R'' независимо являются H или (1-6C)алкилом.

27. Соединение формулы:



где

B представляет собой OR<sup>h</sup>, hetAr<sup>2</sup> или (1-3C)алкил;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо являются H, F, Cl или hetAr<sup>3</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой H, F или Cl;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> являются H;

R<sup>h</sup> представляет собой (1-6Салкил)-(3-6Сциклоалкил), (1-6Салкил)-O-(1-6Салкил) или hetCyc<sup>4</sup>;

hetCyc<sup>4</sup> является 5 или 6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим в своем составе атом кислорода;

hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в своем составе 1-2 атома азота; и

hetAr<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в своем составе атом азота и необязательно имеющее второй гетероатом, выбираемый из N или O.