

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033626**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.11

(21) Номер заявки
201590870

(22) Дата подачи заявки
2013.11.04

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) **АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДИНКАРБОКСАМИДЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ИХ**

(31) **12191201.8; 13/789,655; 13178248.4**

(32) **2012.11.05; 2013.03.07; 2013.07.26**

(33) **EP; US; EP**

(43) **2015.11.30**

(86) **PCT/EP2013/072891**

(87) **WO 2014/068099 2014.05.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БАЙЕР ФАРМА

АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(56) EP-A1-0266890
DE-A1-19642255
WO-A2-2010030538
JP-A-H01258674
WO-A2-2012143796
WO-A1-2011113606

(72) Изобретатель:

**Факалопулос Александрос,
Фольманн Маркус, Хартунг Инго,
Бухграбер Филипп, Яутелат Рольф,
Хассфельд Ёрма, Линднер Нильс,
Громов Алексей, Вундер Франк,
Сташ Ёханнес-Петер, Редлих Горден,
Ли Фолькарт Мин-Джиан, Бекер-
Пельстер Ева Мария, Кнорр Андреас
(DE)**

(74) Представитель:

Беляева Е.Н. (BY)

(57) Изобретение касается аминозамещенных имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидов, указанных в п.1 формулы изобретения. Другим объектом настоящего изобретения являются способы получения соединений согласно изобретению. Кроме того, объектами настоящего изобретения являются применение соединений согласно изобретению для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний кровеносных сосудов, почечной недостаточности, тромбозмобилических заболеваний и атеросклероза, а также лекарственное средство, содержащее соединение согласно изобретению для лечения и/или предупреждения вышеуказанных заболеваний.

B1**033626****033626****B1**

Данное изобретение касается аминзамещенных имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидов, способов их получения, их применения для приготовления лекарственных средств для лечения и/или предупреждения сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний кровеносных сосудов, почечной недостаточности, тромбоэмболических заболеваний и артериосклероза, а также лекарственного средства, содержащего указанные соединения для лечения и/или предупреждения вышеуказанных заболеваний.

Одной из важнейших клеточных систем передач в клетках млекопитающих является циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Вместе с монооксидом азота (NO), который выделяется из эндотелия и передает гормональные и механические сигналы, он образует NO/цГМФ-систему. Гуанилатциклазы катализируют биосинтез цГМФ из гуанозинтрифосфата (GTP). Ранее известных представителей этого рода можно разделить как по структурным признакам, так и по виду лиганд на две группы: отдельные, стимулируемые натрийуретическими пептидами гуанилатциклазы и растворимые, стимулируемые NO гуанилатциклазы. Растворимые гуанилатциклазы состоят из двух субъединиц и содержат, вероятнее всего, один гем на гетеродимер, который является частью регулирующего центра. Он имеет основное значение для механизма активации. NO может соединяться с атомом железа гема и таким образом значительно повышать активность фермента. Препарационные составы, не содержащие гема, напротив, не стимулируются NO. Оксид углерода (CO) также может соединяться с центральным атомом железа гема, причем стимуляция, вызываемая CO, значительно ниже, чем вызываемая NO.

Благодаря образованию цГМФ и вытекающей из него регуляции фосфодиэстеразы, ионных каналов и протеинкиназы гуанилатциклаза играет основную роль в разных физиологических процессах, в частности, при расслаблении и пролиферации гладких мышечных клеток, тромбоцитарной регуляции и адгезии, нейронной передаче сигнала, а также заболеваниях, которые основаны на нарушении ранее названных процессов. В патофизиологических условиях NO/цГМФ-система может угнетаться, что может привести, например, к повышенному кровяному давлению, активации тромбоцитов, повышенной пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу, стенокардии, сердечной недостаточности, инфаркту миокарда, тромбозу, апоплексическому удару и половой дисфункции.

Возможность лечения таких заболеваний, независимая от NO и направленная на воздействие цГМФ-сигнального пути в организме, является весьма перспективной по причине высокой ожидаемой эффективности и незначительных побочных эффектов.

Для терапевтической стимуляции растворимой гуанилатциклазы до этого момента применяли только такие соединения, как органические нитраты, действие которых основано на NO. Он образуется при биоконверсии и активизирует растворимую гуанилатциклазу при воздействии на центральный атом железа гема. Наряду с побочными действиями к основным недостаткам этого метода лечения относится развитие толерантности.

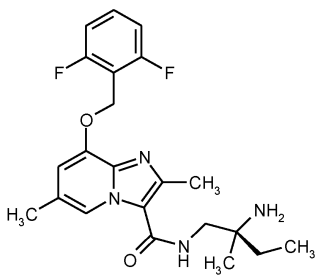
В последние годы были описаны некоторые вещества, которые стимулируют растворимую гуанилатциклазу напрямую, т.е. без предыдущего высвобождения NO, как, например, 3-(5'-гидроксиметил-2'-фурил)-1-бензилиндазол [YC-1; Wu и др., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch и др., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681], жирные кислоты [Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279], дифенилиодоний-гексафторфосфат [Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307], изоликвиригенин [Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587], а также различные замещенные производные пиразола (WO 98/16223).

В том числе в EP 0266890-A1, WO 89/03833-A1, JP 01258674-A [см. Chem. Abstr. 112:178986], WO 96/34866-A1, EP 1277754-A1, WO 2006/015737-A1, WO 2008/008539-A2, WO 2008/082490-A2, WO 2008/134553-A1, WO 2010/030538-A2, WO2011/113606-A1 и WO 2012/165399 A1 описаны различные производные имидазо[1,2-а]пиридина, которые можно использовать для лечения заболеваний.

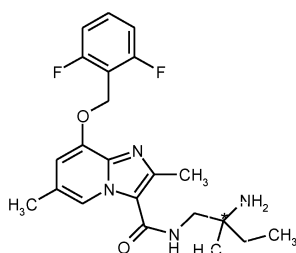
Задачей данного изобретения было получение новых веществ, которые действуют в качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы и подходят для лечения и/или предупреждения заболеваний.

Предметом настоящего изобретения являются следующие соединения:

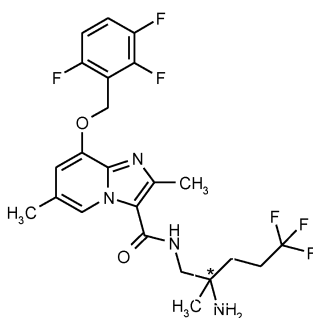
N-[(2S)-амино-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



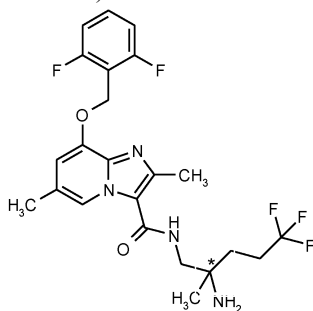
N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



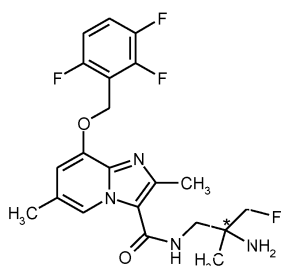
N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера В)



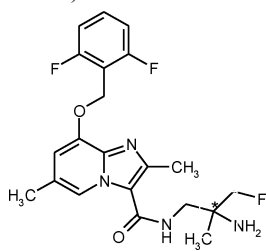
N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомеры А и В)



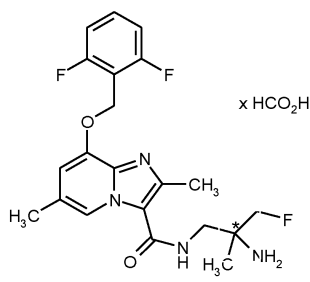
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера В)



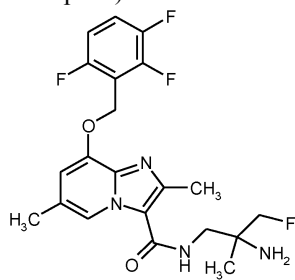
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомеры А и В)



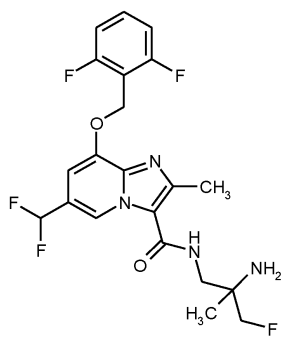
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиат (в виде рацемата)



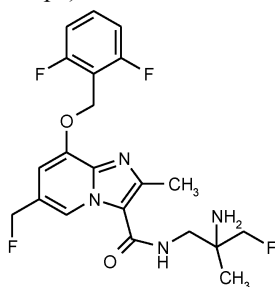
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера А)



N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомеры А и В)



N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера)



Соединениями согласно изобретению могут являться и соли вышеуказанных соединений.

В качестве возможных солей в рамках данного изобретения предпочтительными являются физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению. Также соли, которые сами не подходят для фармацевтического применения, однако, их можно использовать, например, для изолирования или очистки соединений согласно изобретению.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат присоединенные соли минеральных кислот, карбоновых и сульфоновых кислот, например, соли хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной кислоты, метансульфокислоты, этансульфокислоты, толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты, нафталиндисульфокислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат также соли обычных оснований, как например и предпочтительно соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, производные от аммиака или органических аминов с 1-16 С-атомами, как, например и предпочтительно этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, ди-

циклогексиламин, диэтиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин и N-метилпиперидин.

Соединения согласно изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или, при необходимости, также в виде конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереоизомеры, включая атропические изомеры). Поэтому данное изобретение содержит энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси. Из подобных смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров выделяют стереоизомерно единые составные части известным способом; предпочтительно здесь используют хроматографические способы, в частности высокоэффективную жидкостную хроматографию ахиральной или хиральной фазы.

Поскольку соединения согласно изобретению могут встречаться в таутомерных формах, то данное изобретение содержит все таутомерные формы.

Данное изобретение также содержит все подходящие изотопные варианты соединений согласно изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно изобретению здесь понимают соединение, в котором, по меньшей мере, один атом внутри соединения согласно изобретению меняют на другой атом с одинаковым порядковым номером, однако, с другой атомной массой с обычной или встречающейся преобладающей в природе атомной массой. Примерами изотопов, которые можно включать в соединение согласно изобретению, являются такие, как водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бром и йод, как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I и ^{131}I . Определенные изотопные варианты соединения согласно изобретению, как, в частности, те, в которых присоединяют один или несколько радиоактивных изотопов, могут приносить пользу, например, для исследования механизма действия или распределения биологически активного вещества в организме; по причине сравнительно легкого получения и обнаружения для этого подходят соединения, отмеченные ^3H - или ^{14}C -изотопами. Исходя из этого, введение изотопов, как, например, дейтерия, может привести к определенным терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, как, например, увеличению периода полураспада в организме или сокращению необходимой действующей дозы; поэтому такие модификации соединений согласно изобретению, при необходимости, также могут представлять собой предпочтительную форму выполнения данного изобретения. Изотопные варианты соединений согласно изобретению также можно получать известными специалисту способами, так, например, ниже описанными методами и далее продемонстрированными в описанных примерах выполнения способами, в то время как используют соответствующие изотопные модификации соответствующих реактивов и/или исходных соединений.

В рамках данного изобретения заместители, если не предусмотрено ничего другого, имеют следующие значения.

Алкил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный остаток с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, 1-метилпропил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, 1-этилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил.

Циклоалкил или карбоцикл в рамках изобретения означает моноциклический, насыщенный алкильный остаток с указанным соответственно количеством кольцевых атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Алкенил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный остаток с 2-6 атомами углерода и одной или двумя двойными связями. Предпочтительно представляет собой линейный или с разветвленной цепью алкениловый остаток с 2-4 атомами углерода и с одной двойной связью. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: винил, аллил, изопропенил и н-бут-2-ен-1-ил.

Алкинил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкинильный остаток с 2-6 атомами углерода и тройной связью.

Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: этинил, н-проп-1-ин-1-ил, н-проп-2-ин-1-ил, н-бут-2-ин-1-ил и н-бут-3-ин-1-ил.

Алкандиил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью дивалентный алкильный остаток с 1-4 атомами углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: метилен, 1,2-этилен, этан-1,1-диил, 1,3-пропилен, пропан-1,1-диил, пропан-1,2-диил, пропан-2,2-диил, 1,4-бутилен, бутан-1,2-диил, бутан-1,3-диил и бутан-2,3-диил.

В формуле группы, которая может означать R^3 или R^1 , конечная точка линии, на которой стоят значки * и #, означает не атом углерода или CH_2 -группу, а является компонентом крепления к названному атому, с которым соединены R^3 или R^1 .

Если остатки в соединениях согласно изобретению являются замещенными, то они могут, если не указано другого, быть одно- или многократно замещенными. В рамках данного изобретения действует для всех остатков, которые встречаются много раз, их значение является независимым друг от друга. Предпочтительным является замещение одним или двумя, или тремя одинаковыми или различными за-

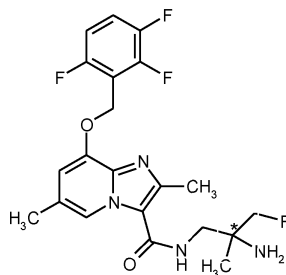
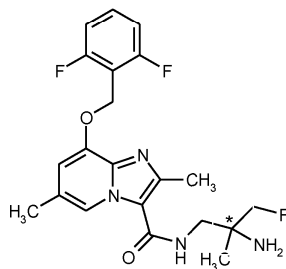
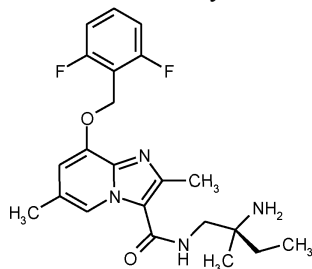
местителями.

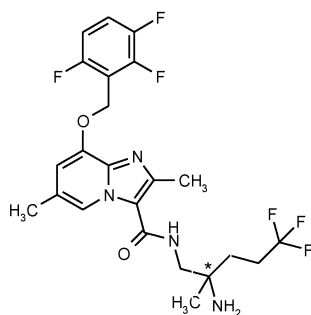
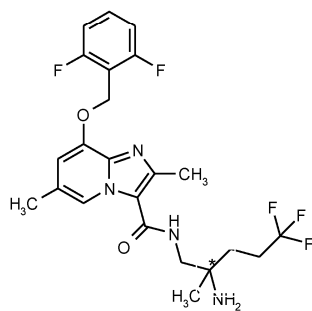
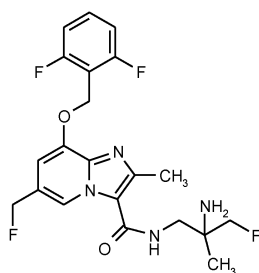
В данном изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить" включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, пресечение, подавление или излечение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, развития, течения или прогрессирования такого состояния и/или симптомов такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятию "лечение".

Понятия "предупреждение" или "профилактика" в рамках данного изобретения могут использоваться как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытывать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждения или расстройства, связанные со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомов такого состояния.

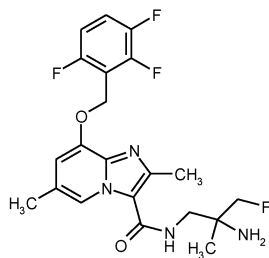
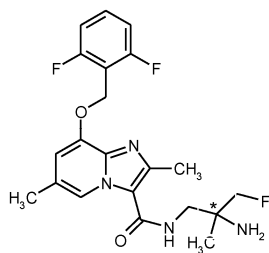
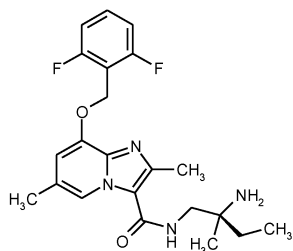
Лечение или предупреждение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, может быть полным или частичным.

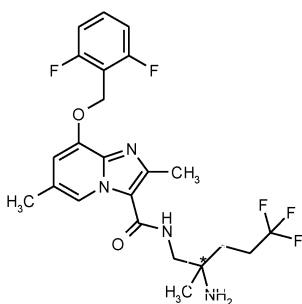
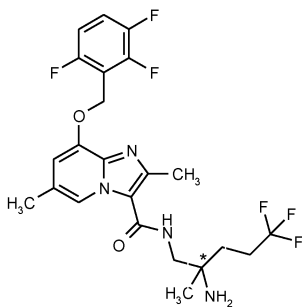
Особенно предпочтительными являются также следующие соединения:



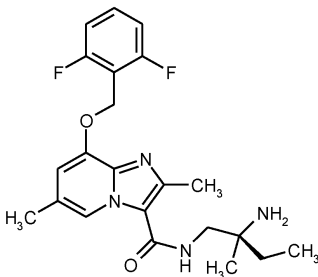


Особенно предпочтительными являются также следующие соединения:





Особенно предпочтительным является следующее соединение:



Также особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера В).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

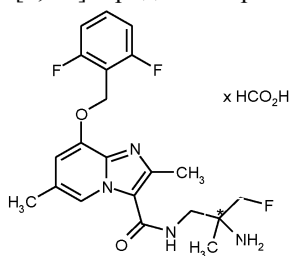
Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиат (в виде рацемата)



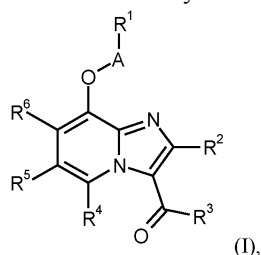
Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера А).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(диформетил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера В).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(диформетил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера А).

Особенно предпочтительным является соединение N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(форметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера).

Другим предметом изобретения является способ получения соединений формулы (I)



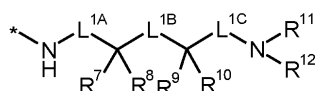
(I),

в которой А означает CH_2 ,

R^1 означает фенил, причем фенил замещен 2-3 фторами,

R^2 означает метил,

R^3 означает группу формулы



где * означает место присоединения к карбонильной группе,

$\text{L}^{1\text{A}}$ означает связь,

$\text{L}^{1\text{B}}$ означает связь,

$\text{L}^{1\text{C}}$ означает связь,

R^7 означает водород,

R^8 означает водород,

R^9 означает $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, причем $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил до 3 раз замещен фтором,

R^{10} означает метил или этил,

R^{11} означает водород,

R^{12} означает водород,

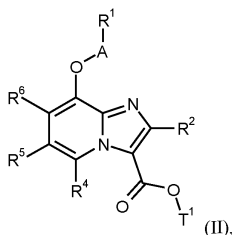
R^4 означает водород,

R^5 означает метил, фторметил или диформетил,

R^6 означает водород,

в котором

[А] соединение формулы (II)

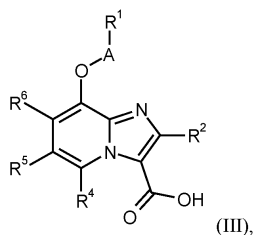


(II),

в которой А, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 и R^6 имеют соответственно вышеуказанные значения и

T^1 означает $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил или бензил,

в инертном растворителе в присутствии подходящего основания или кислоты превращают в карбоновую кислоту формулы (III)

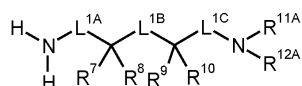


(III),

в которой А, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 и R^6 имеют соответственно вышеуказанные значения,

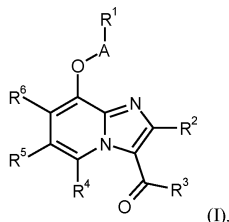
затем превращают в инертном растворителе в условиях амидного сочетания амином формулы (IV-

А)



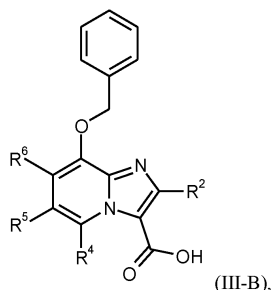
(IV-A)

в которой $\text{L}^{1\text{A}}, \text{L}^{1\text{B}}, \text{L}^{1\text{C}}, \text{L}^2, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ и R^{10} имеют соответственно вышеуказанные значения и $\text{R}^{11\text{A}}$ и $\text{R}^{12\text{A}}$ соответственно означают аминозащитную группу, и затем отщепляют аминозащитную группу с получением соединения формулы (I). Также предметом изобретения является способ получения соединения формулы (I)



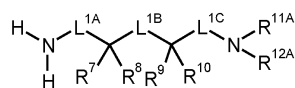
(I),

в которой $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ и R^6 имеют значения как определено выше, в котором [B] соединение формулы (III-B)



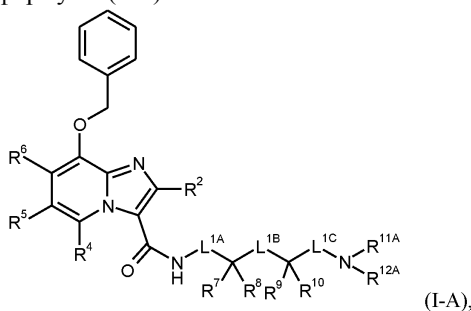
(III-B),

в которой $\text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^5$ и R^6 имеют соответственно указанные выше значения, в инертном растворителе в условиях амидного сочетания с амином формулы (IV-A)



(IV-A)

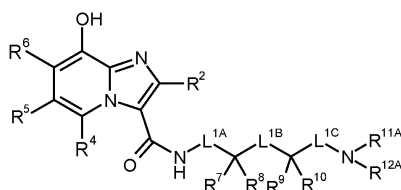
в которой $\text{L}^{1\text{A}}, \text{L}^{1\text{B}}, \text{L}^{1\text{C}}, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11\text{A}}$ и $\text{R}^{12\text{A}}$ имеют соответственно указанные выше значения, превращают в соединение формулы (I-A)



(I-A),

в которой $\text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{L}^{1\text{A}}, \text{L}^{1\text{B}}, \text{L}^{1\text{C}}, \text{L}^2, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11\text{A}}$ и $\text{R}^{12\text{A}}$ имеют соответственно вышеуказанные значения,

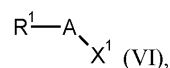
затем отщепляют бензильную группу и полученное соединение формулы (V-A)



(V-A)

в которой $\text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{L}^{1\text{A}}, \text{L}^{1\text{B}}, \text{L}^{1\text{C}}, \text{L}^2, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11\text{A}}$ и $\text{R}^{12\text{A}}$ имеют соответственно вышеуказанные значения,

превращают в инертном растворителе в присутствии подходящего основания соединением формулы (VI)



в которой А означает CH_2 ,

R^1 имеет вышеуказанное значение и

X^1 означает подходящую уходящую группу,

и затем отщепляют имеющиеся защитные группы с получением соединения формулы (I).

Предпочтительно в качестве аминозащитной группы используют трет-бутоксикарбонильную, бензилоксикарбонильную или бензильную группы.

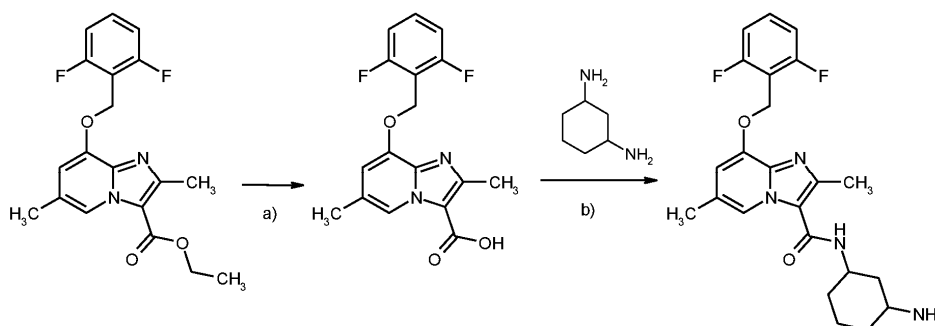
Предпочтительно в качестве подходящей уходящей группы используют хлор, бром, йод, мезилат, трифлат или тозилат.

Предпочтительно полученные соединения формулы (I) дополнительно превращают соответствующими кислотами или основаниями в их физиологически безопасные соли.

Соединения формулы (I-A) образуют подмножество соединений согласно изобретению формулы (I).

Представленные способы получения можно разъяснить примерами с помощью следующих схем синтеза (схема 1 и 2).

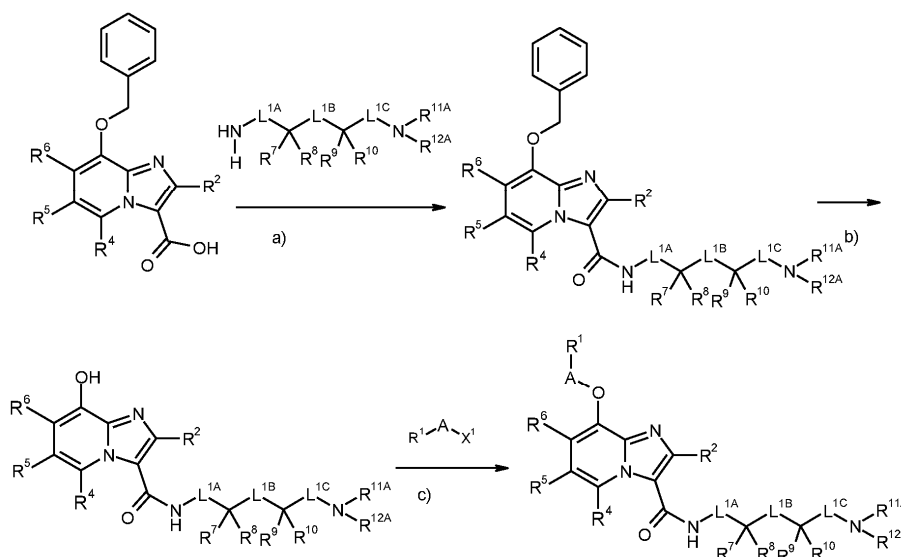
Схема 1



а) гидроксид лития, ТГФ/метанол/ H_2O , комн. темп.;

б) HATU, N,N-диизопропилэтиламин, ДМФ, комн. темп.

Схема 2



а) TBTU, N-метилморфолин, ДМФ;

б) H_2 , Pd/C, этиловый эфир уксусной кислоты;

с) CS_2CO_3 , ДМФ.

Соединения формул (IV-A) и (VI) имеются в продаже, известны в литературе или могут быть получены аналогично способам, известным в литературе.

Свободные основания (IV-A) можно высвобождать из соединений (IV-A), имеющих, при необходимости, защитные аминогруппы, например, при использовании таких кислот, как хлороводород и трифторуксусная кислота в таких подходящих растворителях, как диэтиловый эфир, дихлорметан, 1,4-диоксан, вода, метанол, этанол и их смеси.

Инертными растворителями для технологического этапа (III)+(IV)→(I) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как ацетон, этиловый эфир уксусной кислоты, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительными являются дихлорметан, тетрагидрофуран, диметилформамид или смеси этих растворителей.

В качестве средства для конденсации для образования амидов на технологическом этапе (III)+(IV)→(I) подходят, например, такие карбодиимиды, как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или N-(3-диметиламинопропил)-N,N'-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC), такие производные фосгена, как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), такие соединения 1,2-оксазолия, как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метил-оксазолий-перхлорат, ациламино-соединений, как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин, или изобутилхлорформат, ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР), 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-ен-1-амин, диэтиловый эфир цианофосфоновой кислоты, бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфоний-гексафторфосфат, бензотриазол-1-илокси-трис-(пирролидино)фосфоний-гексафторфосфат (PyBOP), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-тетрафторборат (TBTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2R)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат (TPTU), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (HATU) или O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат (TCTU), при необходимости, в комбинации с другими вспомогательными веществами, как 1-гидроксibenзотриазол (HOBt) или N-гидроксисукцинимид (HOSu), а также в качестве оснований - карбонаты щелочных металлов, например, карбонат натрия или калия, или гидрокарбонат, или такие органические основания, как триалкиламины, например, триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин или N,N-диизопропилэтиламин. Предпочтительным используют TBTU в соединении с N-метилморфолином, HATU в соединении с N,N-диизопропилэтиламином или 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-амином.

Конденсацию (III)+(IV)→(I) проводят в общем при температурах от -20 до 100°C, предпочтительно при 0-60°C. Превращение может происходить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0,5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Также альтернативно можно сначала переводить карбоновые кислоты формулы (III) в соответствующий хлорид карбоновой кислоты, и затем превращать его сразу или после отдельного превращения амином формулы (IV) в соединения согласно изобретению. Образование хлоридов карбоновых кислот из карбоновых кислот проводят методами, известными специалисту, например, с помощью обработки тионилхлорида, сульфурилхлорида или оксалилхлорида в присутствии подходящего основания, например, в присутствии пиридина, а также выборочно с использованием диметилформамида, выборочно в подходящем инертном растворителе.

Гидролиз эфирной группы T¹ соединений формулы (II) проводят обычными методами при обработке сложных эфиров кислотами или основаниями в инертных растворителях, причем при последней обработке образовавшиеся первыми соли превращают в свободные карбоновые кислоты с помощью обработки кислотой. В случае трет-бутилового эфира расщепление сложного эфира предпочтительно проводят кислотами. В случае бензилового эфира расщепление сложного эфира предпочтительно проводят гидрогенолитически палладием на активированном угле или никелем Ренея. В качестве инертных растворителей для этой реакции подходят вода или обычные для расщепления сложного эфира органические растворители. К ним предпочтительно относятся такие спирты, как метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол, n-бутанол или трет-бутанол, или такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диоксан или гликольдиметиловый эфир, или другие растворители, как ацетон, дихлорметан, диметилформамид или диметилсульфоксид. Также можно применять смеси названных растворителей. В случае основного гидролиза сложных эфиров предпочтительными являются смеси воды с диоксаном, тетрагидрофураном, метанолом и/или этанолом.

В качестве оснований для гидролиза сложных эфиров подходят обычные неорганические основания. К ним предпочтительно относятся такие гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, как, например, гидроксид натрия, лития, калия или бария, или такие карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, как карбонат натрия, калия или кальция. Особенно предпочтительными являются гидроксид натрия или лития.

В качестве кислот для расщепления сложных эфиров в общем подходят серная кислота, хлороводород/соляная кислота, водородбромид/бромистоводородная кислота, фосфорная, уксусная, трифторуксусная кислота, толуолсульфокислота, метансульфокислота или трифторметансульфокислота или их смеси, при необходимости, с добавлением воды. Предпочтительными являются хлороводород или трифторуксусная кислота.

сусная кислота в случае трет-бутилового эфира, и соляная кислота в случае метилового эфира.

Расщепление сложных эфиров осуществляют в общем при температурах 0-100°C, предпочтительно 0-50°C.

Названные превращения можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Инертными растворителями для стадий технологического процесса (V)+(VI)→(I) являются, например, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, трихлорэтилен или хлорбензол, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклонексан или нефтяные фракции или другие растворители, как ацетон, метилэтилкетон, этиловый эфир уксусной кислоты, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропиленмочевина (ДМПМ), N-метилпирролидон (NMP) или пиридин. Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно используют диметилформамид или диметилсульфоксид.

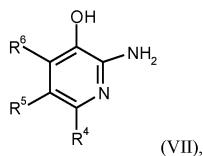
В качестве оснований для стадии технологического процесса (V)+(VI)→(I) подходят все обычные неорганические или органические основания. К ним предпочтительно относятся гидроксиды щелочных металлов, как, например, гидроксид лития, натрия или калия, карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, как карбонат лития, натрия, калия, кальция или цезия, при необходимости, с добавлением иодида щелочного металла, как, например, иодида натрия или калия, алкоголяты щелочных металлов, как метанолат натрия или калия, или трет-бутилат натрия или калия, гидриды щелочных металлов, как гидрид натрия или калия, амиды, как амид натрия, бис-(триметилсилил)амид лития или калия или диизопропиламид лития, или органические амины, как триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 4-(N,N-диметиламино)-пиридин (ДМАП), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO®). Предпочтительно применяют карбонат калия, цезия или метанолят натрия.

Реакцию осуществляют в общем при температурах 0-120°C, предпочтительно при 20-80°C, при необходимости, в микроволновой печи. Превращение можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар).

В качестве защитных аминогрупп предпочтительно используют трет-бутоксикарбонил (Boc) или бензилоксикарбонил (Z). В качестве защитных групп для гидроксид- или карбоксильной функции предпочтительно применяют трет-бутил или бензил. Отщепление этих защитных групп проводят обычными методами, предпочтительно реакцией с такими сильными кислотами, как хлороводород, бромид водорода или трифторуксусная кислота в таком инертном растворителе, как диоксан, диэтиловый эфир, дихлорметан или уксусная кислота; при необходимости, отщепление также можно проводить без дополнительного инертного растворителя. В случае бензила и бензилоксикарбонила в качестве защитной группы их также можно удалять с помощью деструктивного гидрирования в присутствии палладиевого катализатора. Отщепление названных защитных групп, при необходимости, можно проводить одновременно с помощью one-pot синтеза, или на отдельных стадиях реакции.

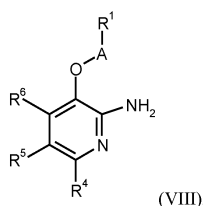
При этом отщепление бензильных групп на стадии реакции (I-B)→(V) проводят обычными, известными из химии защитных групп методами, предпочтительно деструктивным гидрированием в присутствии палладиевого катализатора, как, например, палладия на активированном угле, в инертном растворителе, как, например, этаноле или этиловом эфире уксусной кислоты [см. также, например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Уайли, Нью-Йорк, 1999].

Соединения формулы (II) известны из литературы или их можно получить при превращении соединения формулы (VII)

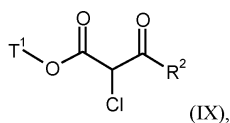


в которой R⁴, R⁵ и R⁶ имеют вышеуказанные значения,

в инертном растворителе в присутствии подходящего основания с соединением формулы (VI) превращают в соединение формулы (VIII)



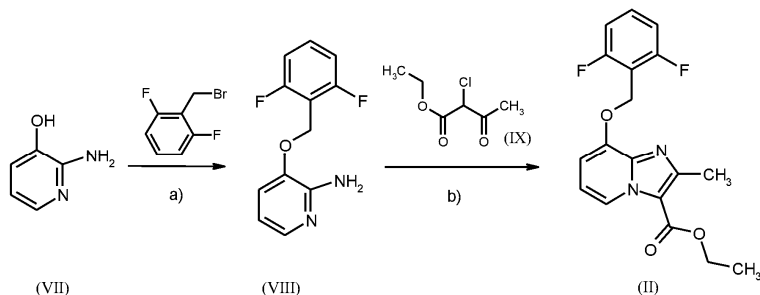
в которой R^1 , R^4 , R^5 и R^6 имеют соответственно вышеуказанные значения, и затем они в инертном растворителе вступают в реакцию с соединением формулы (IX)



в которой R^2 и T^1 имеют соответственно вышеуказанные значения.

Описанный способ может быть подробно показан на следующей схеме в качестве примера (схема 3).

Схема 3



a):

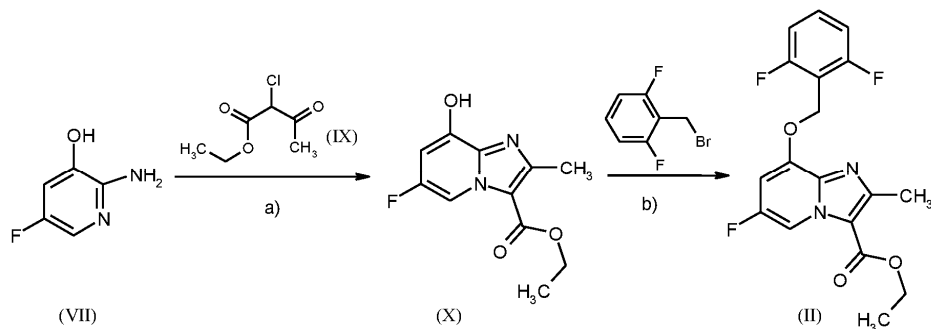
i) NaOMe, MeOH, комн. темп.;

ii) ДМСО, комн. темп.;

b) EtOH, молекулярное сито, обратный поток.

Показанную последовательность синтеза можно модифицировать соответствующим образом так, что соответствующие стадии реакции проводят в измененном порядке. Пример измененной последовательности синтеза показан на схеме 4.

Схема 4



a) EtOH, молекулярное сито, обратный поток;

b) Cs₂CO₃, ДМФ, 50°C.

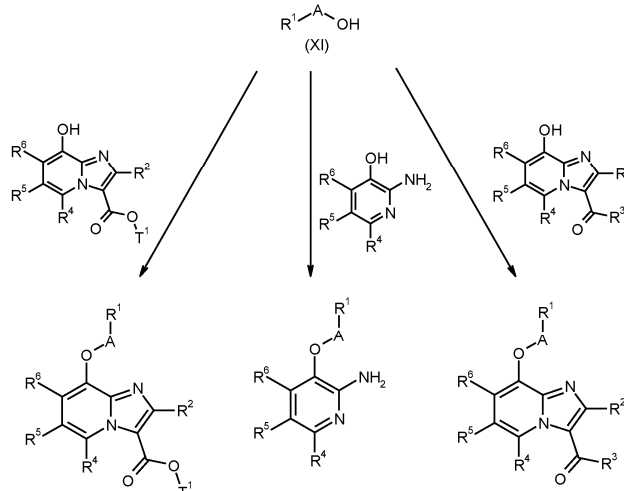
Инертными растворителями для обратного потока для имидазо[1,2-а]пиридинового скелета (VII)+(IX)→(II) или (VII)+(IX)→(X) являются обычные органические растворители. К ним предпочтительно относятся такие спирты, как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, н-пентанол или трет-бутанол, или такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диоксан или гликольдиметиловый эфир, или другие растворители, как ацетон, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, ацетонитрил, диметилформамид или диметилсульфоксид. Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно используют этанол.

Циклизацию проводят в общем при температурах 50-150°C, предпочтительно при 50-100°C, при необходимости, в микроволновой печи.

Циклизацию (VIII)+(IX)→(II) или (VII)+(IX)→(X) проводят выборочно в присутствии гигроскопических реакционных добавок, например, в присутствии молекулярного сита (4A величина пор) или с помощью водоотделителя. Превращение (VIII)+(IX)→(II) или (VII)+(IX)→(X) проводят при использовании избытков реагентов формулы (IX), например, с 1-20 экв. реагентов (IX), при необходимости, с добавлением оснований (как, например, гидрокарбоната натрия), причем добавление этого реактива можно проводить однократно или частями.

Альтернативно введению R^1 , показанному на схемах 1-4 при превращении соединений (V), (VII) или (X) соединениями формулы (VI), также можно - как показано на схеме 5 - превращать эти промежуточные соединения спиртами формулы (XI) в условиях реакции Мицунобу.

Схема 5

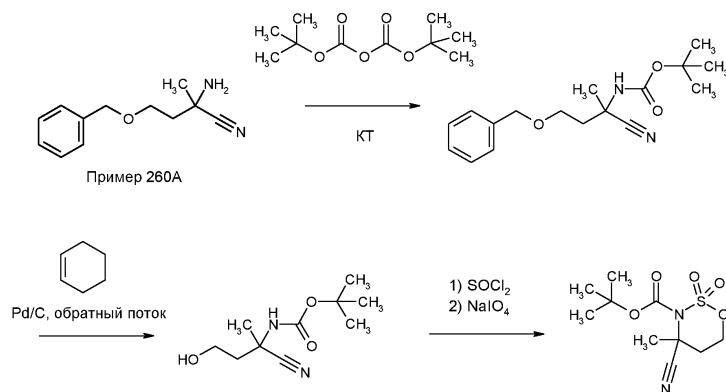


Типичные условия реакции для такой конденсации Мицунобу фенолов спиртами описаны в специальной литературе, например, Hughes, D.L. Org. React. 1992, 42, 335; Dembinski, R. Eur. J. Org. Chem. 2004, 2763. Обычно превращают активировавшим реагентом, например, диэтилазодикарбоксилатом (DEAD) или диизопропилазодикарбоксилатом (DIAD), а также фосфиновым реагентом, например, трифенилфосфином или трибутилфосфином, в инертном растворителе, например, ТГФ, дихлорметане, толуоле или ДМФ, при температуре 0 °С и точке кипения используемого растворителя.

Другие примеры выполнения можно получить с помощью методов синтеза, известных специалисту, как, например, представлено на следующих схемах 6-17.

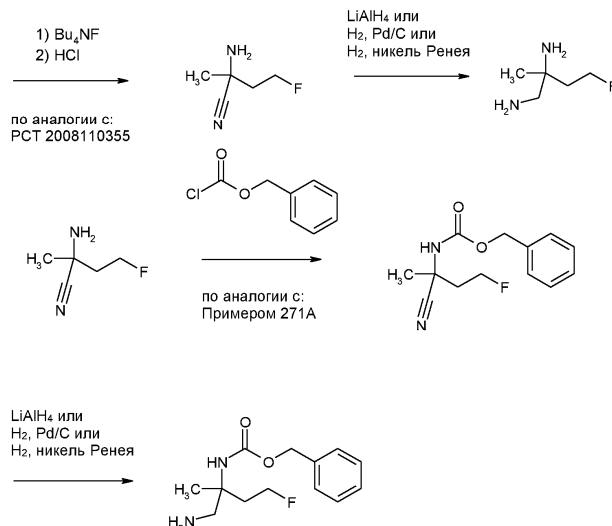
Получение аминов.

Схема 6



Пример 260A

по аналогии с:
Т.А. Moss и др. Прикладная Химия Межд. Изд, 2010, 49, 56
и F. Galaud и др., Гетероциклы 2008, том 76, № 2, 112



по аналогии с:
PCT 2008110355

по аналогии с:
Примером 271A

LiAlH₄ или
H₂, Pd/C или
H₂, никель Ренея

Схема 7

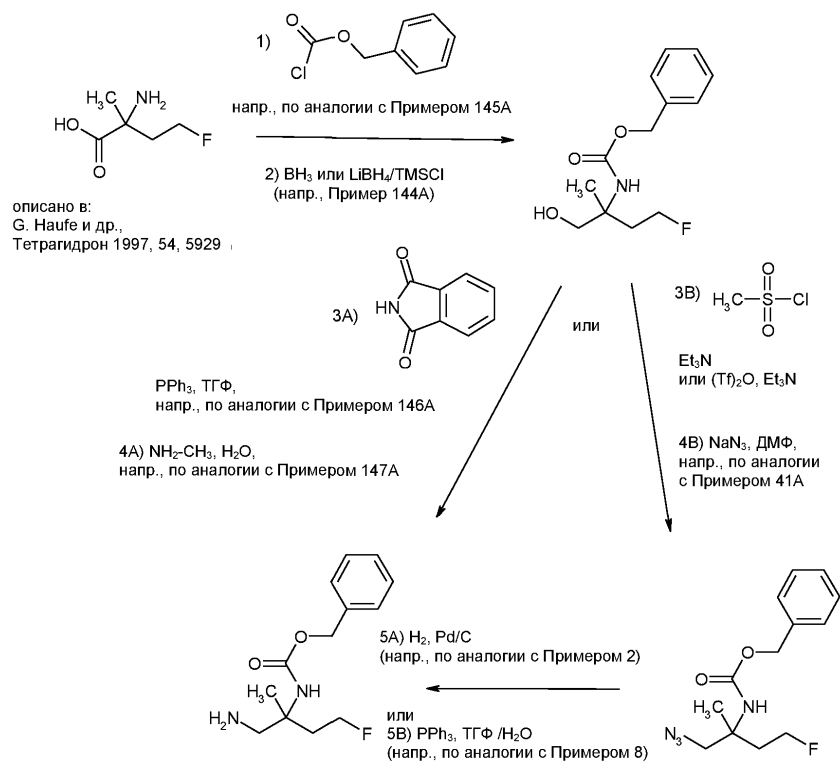


Схема 8

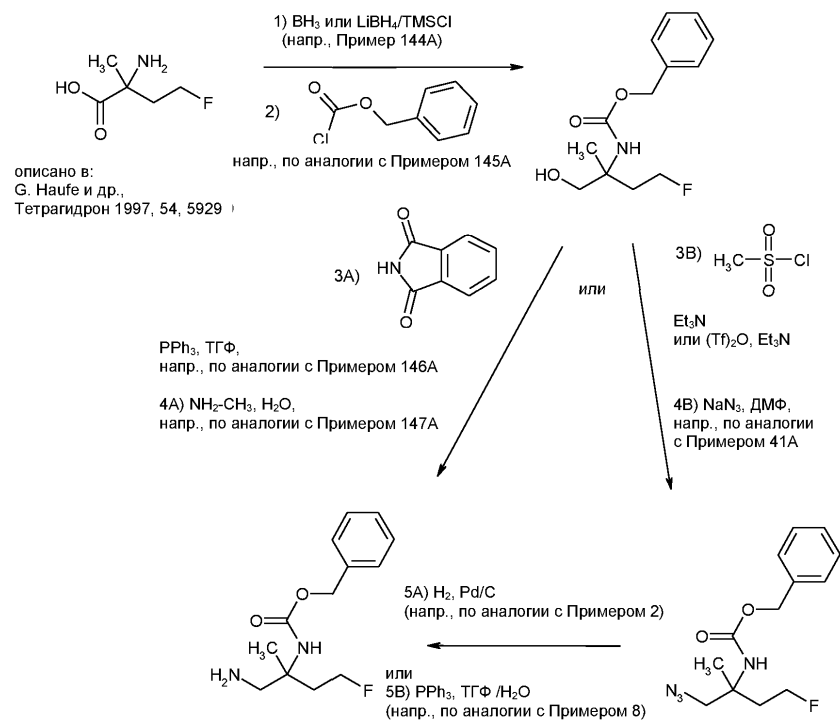


Схема 9

по аналогии с:

A. Perosa и др. J.Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1999, 2485 или
 J. O. Opio и др. Synthetic Communications 1991, 21, 1743

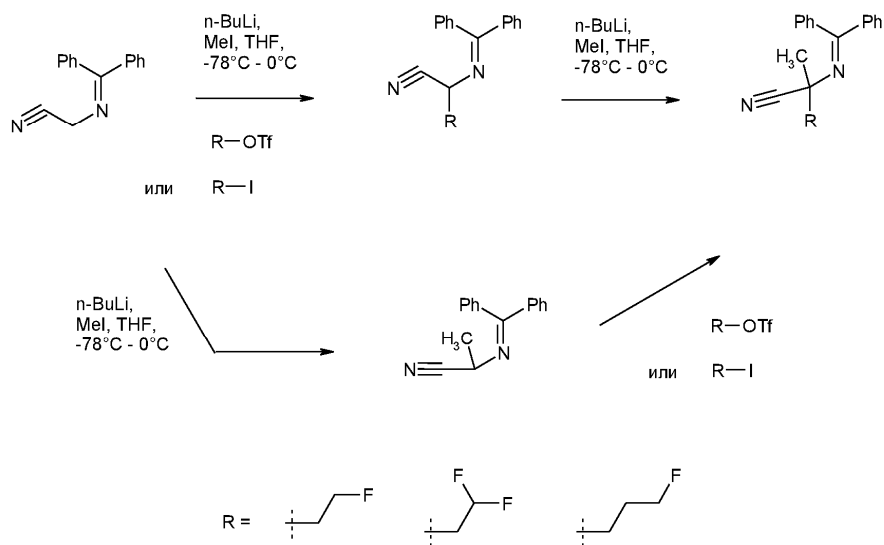


Схема 10

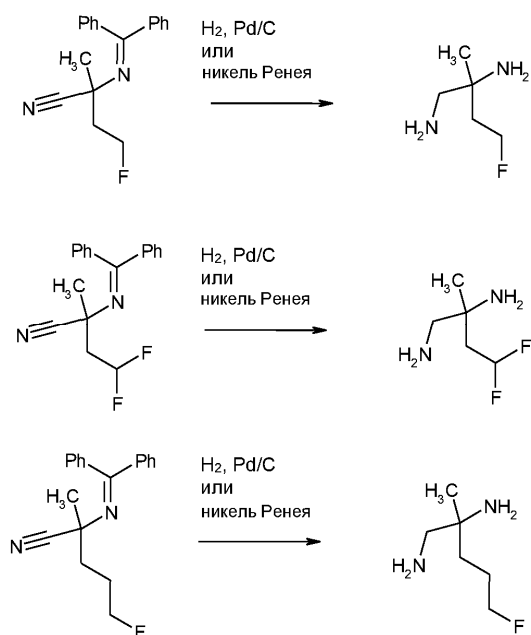


Схема 11

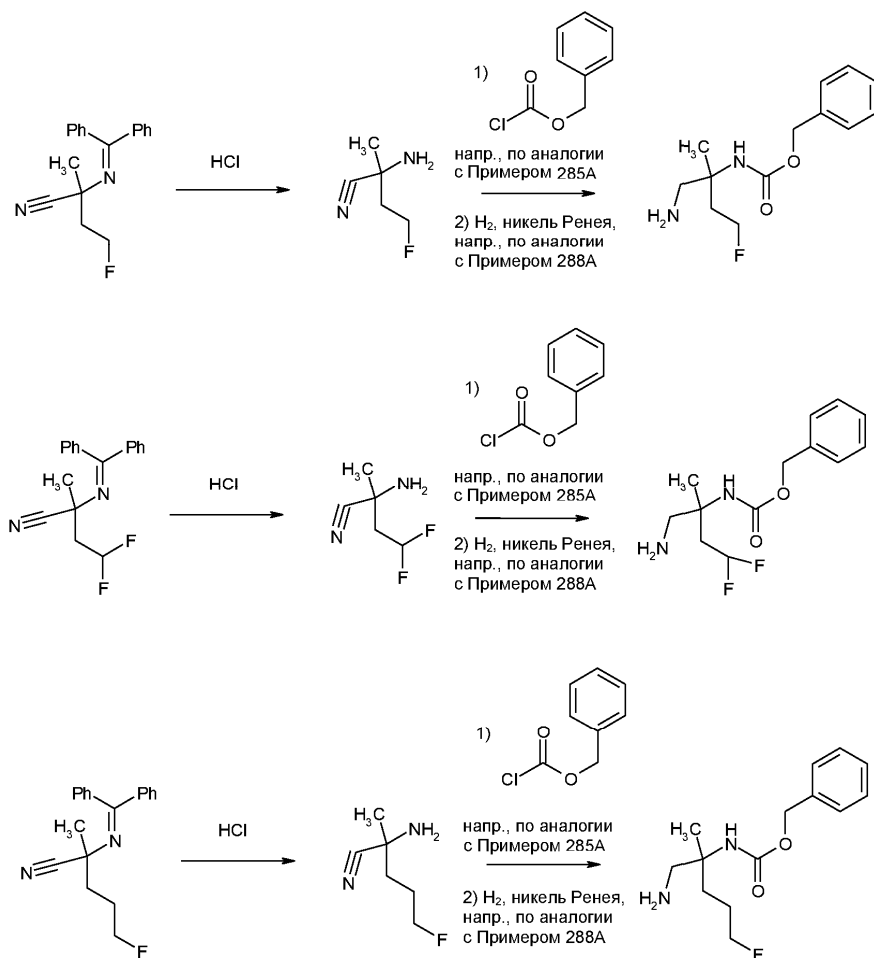


Схема 12

по аналогии с:
 А. Perosa и др. J.Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1999, 2485 или
 J. O. Opio и др. Synthetic Communications 1991, 21, 1743 или
 O. Tsuge и др. Bulletin of the Chemical Society 1987, 60, 3347

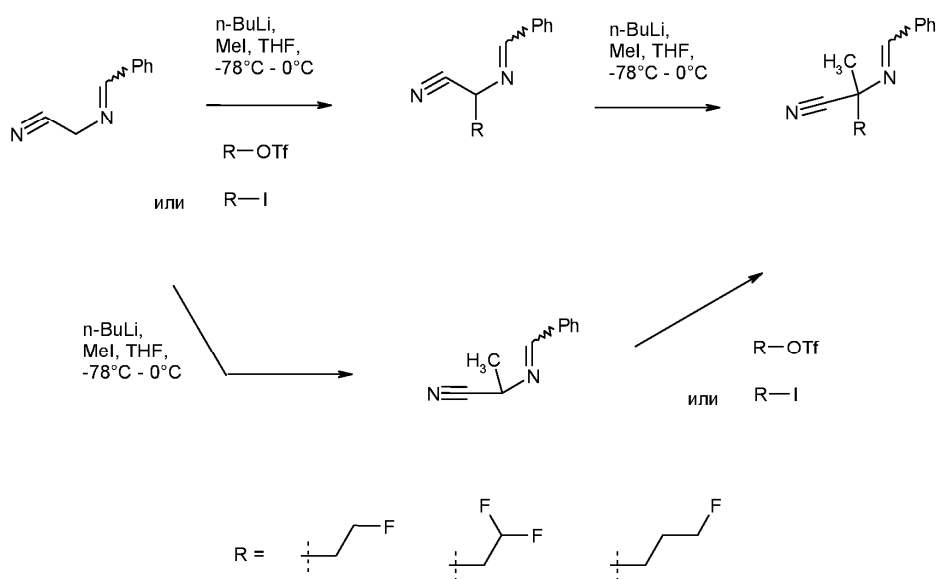


Схема 13

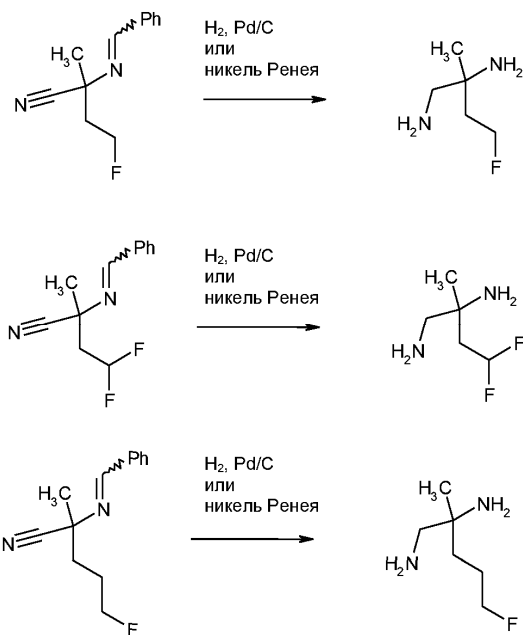
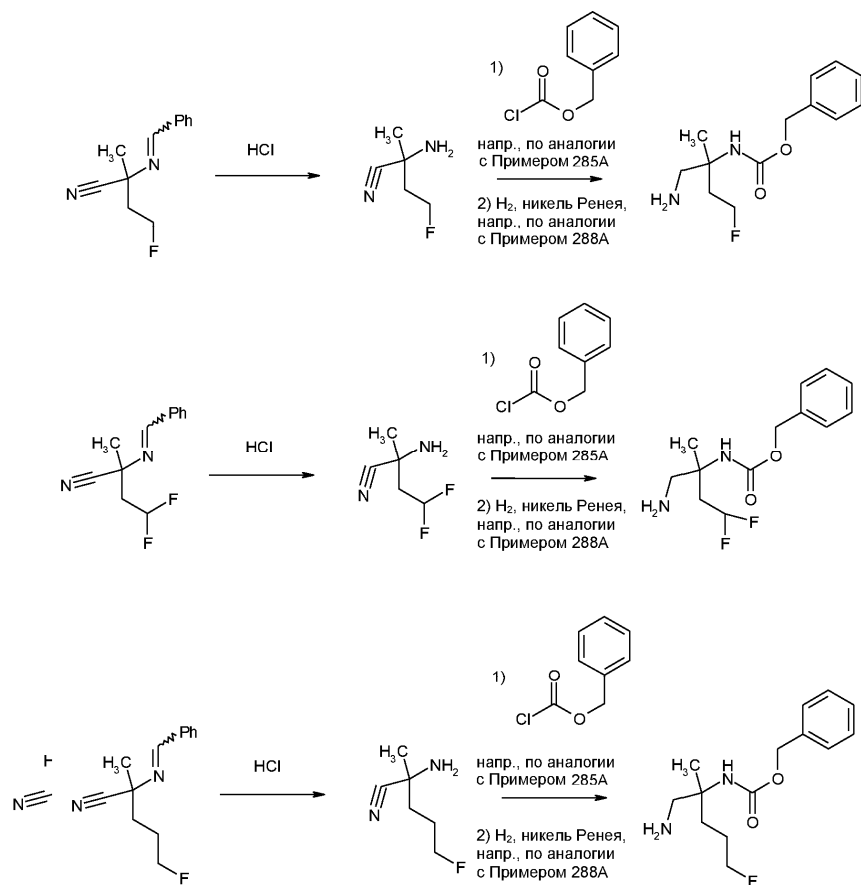
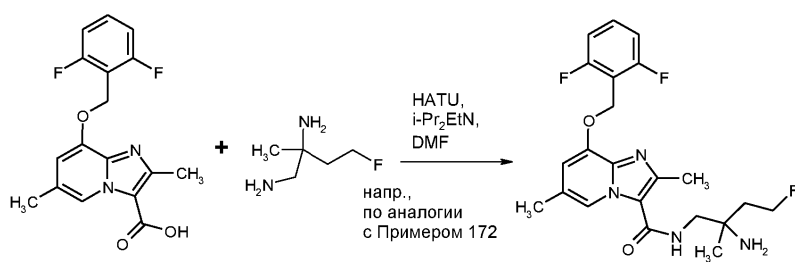


Схема 14



Получение примеров выполнения.

Схема 15



или

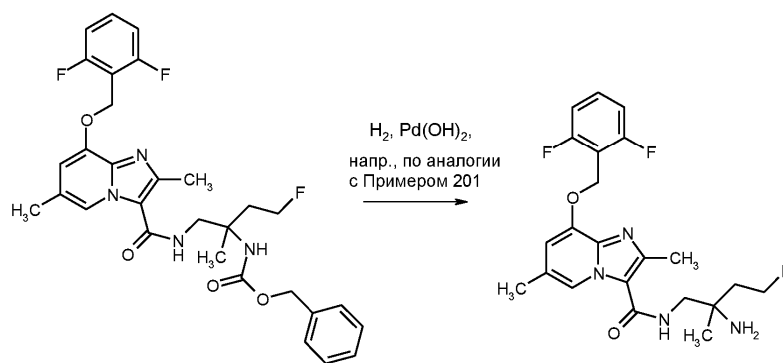
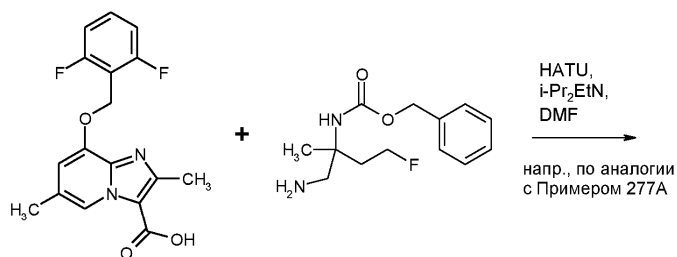
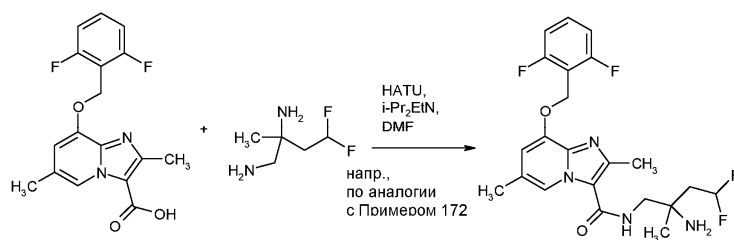


Схема 16



или

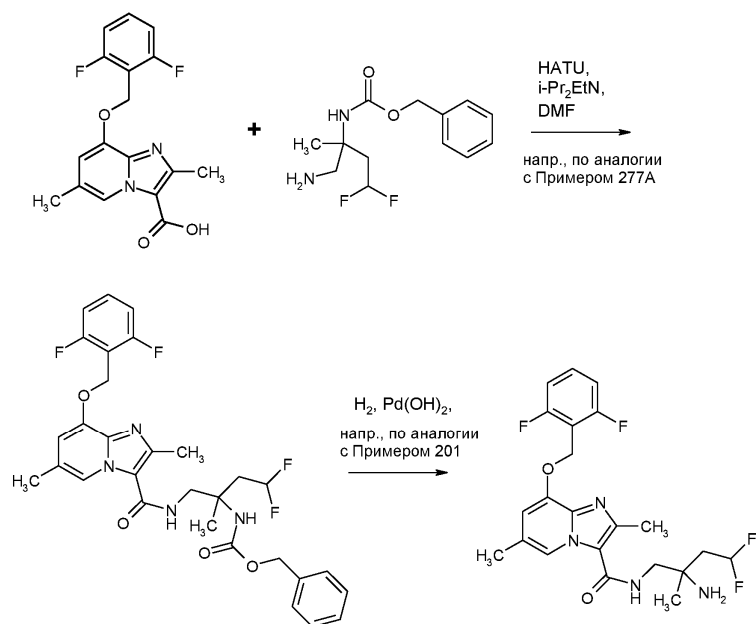
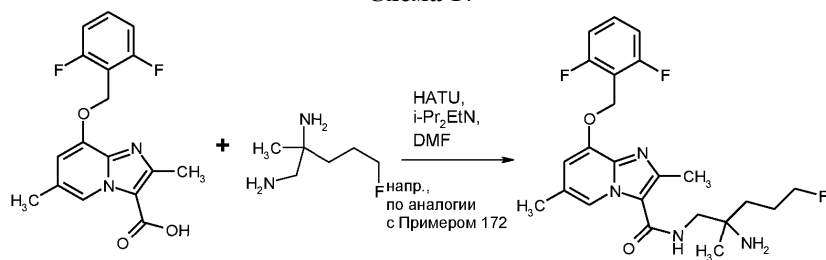
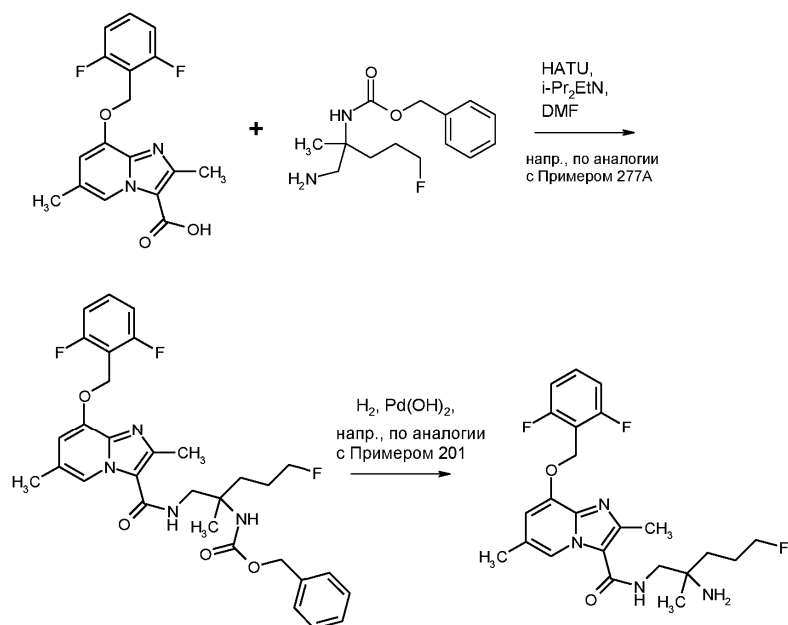


Схема 17



ИЛИ



Другие соединения согласно изобретению также, при необходимости, можно получить во время превращения функциональных групп отдельных заместителей, в частности, названных среди R^3 , исходя из соединений формулы (I), полученных вышеупомянутыми способами. Эти превращения проводят обычными, известными специалисту способами, они включают, например, такие реакции, как нуклеофильное и электрофильное замещение, окисление, восстановление, гидрогенизацию, реакции сочетания, катализируемые переходными металлами, реакции элиминирования, алкилирование, аминирование, этерификацию, расщепление сложных эфиров, перэтерификацию, расщепление простых эфиров, образование карбоамидов, а также введение и удаление временных защитных групп.

Соединения согласно изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут применяться для предупреждения и лечения различных заболеваний людей и животных. Соединения согласно изобретению открывают другие альтернативы лечения и, таким образом, представляют собой обогащение фармацевтики.

Соединения согласно изобретению способствуют расслаблению сосудов и торможению агрегации тромбоцитов и ведут к снижению кровяного давления, а также к усилению коронарного кровотока. Эти действия способствуют прямой стимуляции растворимой гуанилилциклазы и подъему внутриклеточного уровня цГМФ. Кроме того, соединения согласно изобретению усиливают действие веществ, которые увеличивают уровень цГМФ, как, например, EDRF (эндотелий производные расслабляющий фактор), донаторы NO, протопорфирин IX, арахидоновая кислота или производные фенилгидразина.

Соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или предупреждения сердечно-сосудистых, легочных, тромбоэмболических и фибротических заболеваний.

Поэтому соединения согласно изобретению можно применять в лекарственных средствах для лечения и/или предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, как, например, повышенное кровяное давление (гипертония), резистентная гипертония, острая и хроническая сердечная недостаточность, коронарные заболевания сердца, стабильная и нестабильная стенокардия, заболевания периферических сосудов и сердечно-сосудистые заболевания, аритмия, фибрилляция предсердий, а также нарушения проводимости, как, например, атриовентрикулярная блокада I-III степени (АВ-блокада I-III), наджелудочковая тахикардия, мерцание, трепетание предсердий, мерцание, трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, пируэтная тахикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, АВ-узловая экстрасистолия, синдром синусового узла, синкопе, АВ-узловая тахикардия типа риентри, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ОКС), аутоиммунные сердечные заболевания (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатии), шок, как кардиогенный шок, септический и анафилактический шок, аневризмы, экстрасистолия (преждевременные желудочковые сокращения (ПЖС)), для лечения и/или предупреждения тромбоэмболии и ишемии, как миокардиальная ишемия, инфаркт миокарда, апоплексия, гипертрофия сердца, транзиторные и ишемические атаки, преэклампсия, воспалительные заболевания сердца, спазмы коронарных и периферических артерий, образование отека, как, например, легочных отеков, отек головного мозга, почечный отек и отеки, вызванный сердечной недостаточностью, нарушения периферического кровообращения, реперкуссионные нарушения, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, сердечная слабость, эндотелиальная дисфункция, для предупреждения рестеноза, как после тромболитической терапии, чрескожной транслуминальной ангиопластики (ЧТА), чрескожной транслуминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), пересадки сердца и операций коронарного шунтирования, а также микро- и макрожелудочковых осложнений (васкулита), повышенного уровня фибриногена и липопротеинов низкой плотности, а также повышенной концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), а также для лечения и/или предупреждения эректильной и женской сексуальной дисфункции.

В значении данного изобретения понятие сердечная недостаточность включает как острые, так и хронические формы проявления сердечной недостаточности, также как специфические или родственные формы заболеваний, как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правого желудочка сердца, недостаточность левого желудочка, полная сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, врожденный порок сердца, клапанные пороки сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, стеноз трехстворчатого клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированный митральный порок сердца, миокардит (воспаление миокарда), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность при сахарном диабете, токсическая алкогольная кардиомиопатия, болезни накопления, диастолическая сердечная недостаточность, а также систолическая сердечная недостаточность и острые фазы обострения существующей сердечной недостаточности (ухудшение сердечной недостаточности).

Кроме того, соединения согласно изобретению также можно применять для лечения и/или предупреждения артериосклерозов, нарушения липидного обмена, гиперлипотеинемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, абеталипопротеинемии, ситостеролемии, ксантоматоза, болезни Танжера, ожирения, тучности (общего ожирения) и комбинированной гиперлипидемии, а также метаболического синдрома.

Помимо этого, соединения согласно изобретению можно использовать для лечения и/или предупреждения первичного и вторичного феномена Рейно, нарушений микрокровообращения, хромоты, периферической и автономной невропатии, диабетической микроангиопатии, диабетической ретинопатии, трофических язв на конечностях, гангрены, КРЕСТ-синдрома, эритематоза, онихомикоза, ревматических заболеваний, а также для ускорения заживления ран.

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения урологических заболеваний, как, например, доброкачественный простатический синдром (ДПС), доброкачественная простатическая ги-

перплазия (ДПГ), доброкачественное увеличение простаты (ДУП), нарушения опорожнения мочевого пузыря (ВОО), дисфункция нижних мочевыводящих путей (ДНМП, включая кошачий урологический синдром (FUS)), заболеваний мочеполовой системы, включая нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) и (ИЦ), недержание (UI), как, например, смешанное, ургентное, стрессовое, или экстрауретральное недержание (MUI, UII, SUI, OUI), тазовые боли, доброкачественные и злокачественные заболевания органов мочеполовой системы мужчин и женщин.

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или предупреждения заболеваний почек, в частности, острой и хронической почечной недостаточности. В значении данного изобретения понятие почечная недостаточность охватывает как острые, так и хронические формы проявления почечной недостаточности, также как основные или родственные заболевания почек, как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатия, как первичные и врожденные заболевания почек, нефрит, иммунологические заболевания почек, как отторжение трансплантированной почки, заболевания почек, вызванные иммунными комплексами, нефропатия, вызванная действием ядовитых веществ, нефропатия, вызванная применением контрастных веществ, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, киста почки, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые могут диагностически характеризоваться, например, аномально низким выделением креатинина и/или воды, аномально высокой концентрацией в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активностью энзимов в почках, как, например, глутаминсинтетазы, измененной молярностью или количеством урины, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, поражениями гломерул и артериол, тубулярной дилатацией, гиперфосфатемией и/или необходимостью диализа. Данное изобретение также включает применение соединений согласно изобретению для лечения и/или предупреждения последствий почечной недостаточности, как, например, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия), нарушение метаболизма костной ткани и нарушение углеводного обмена.

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или предупреждения асматических заболеваний, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и других видов легочной гипертензии (ЛГ), включая заболевания левой половины сердца, ВИЧ, дрепанцитоз, тромбоэмболию (СТЕРН), саркоидоз, СОРД или легочную гипертензию, объединенную с фиброзом легких, хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ), острый обструктивный синдром дыхательных путей (ООСДП), синдром острого повреждения легких (СОПЛ), дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AD), фиброз легких, эмфизему легких (например, эмфизема легких, вызванная курением) и кистозный фиброз (КФ).

Соединения, описанные в данном изобретении, также представляют собой вещества для лечения заболеваний центральной нервной системы, которые характеризуются нарушением NO/cGMP-системы. В частности, они подходят для улучшения ощущений, способности сосредоточиваться, обучаемости или улучшения памяти после когнитивных расстройств, которые, в частности, возникают во время ситуаций/болезней/синдромов, как, например, "умеренное когнитивное расстройство", проблемы обучаемости и памяти, встречающиеся в старческом возрасте, амнезия людей старческого возраста, сосудистая деменция, черепно-мозговая травма, апоплексический удар, деменция, которая возникает после апоплексического удара ("постинсультная деменция"), посттравматические осложнения после черепно-мозговой травмы, общее нарушение концентрации, нарушение концентрации у детей с проблемами обучаемости и памяти, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, деменция с атрофией лобных долей, включая синдром Пика, болезнь Паркинсона, прогрессивный ядерный паралич, деменция с кортикобазальной дегенерацией, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Хантингтона, демиелинизация, множественный склероз, таламическая дегенерация, деменция при болезни Крейтцфельда-Якоба, ВИЧ-деменция, шизофрения с деменцией или Корсаковский психоз. Также они подходят для лечения и/или предупреждения заболеваний центральной нервной системы, как фобии, тревога и депрессивные состояния, сексуальные дисфункции и расстройства сна, обусловленные центральной нервной системой, а также для регулирования патологических расстройств приема пищи и наркотических средств.

Далее соединения согласно изобретению также подходят для регуляции церебрального кровоснабжения и представляют тем самым эффективное средство лечения мигрени. Также они подходят для предупреждения и предотвращения последствий апоплексии мозга, как апоплексии, церебральной ишемии и черепно-мозговой травмы. Также соединения согласно изобретению можно для подавления болезненных состояний и ушного шума.

Кроме того, соединения согласно изобретению обладают противовоспалительным действием и поэтому могут применяться в качестве противовоспалительных средств для лечения и/или предупреждения сепсиса (ССВО), множественного отказа органов (синдром полиорганной недостаточности (СПОН), полиорганная недостаточность (ПОН)), воспалительных заболеваний почек, хронического воспаления кишечника (воспалительные заболевания кишечника (IBD), болезнь Крона, язвенный колит (UC)), панкреатита, перитонита, ревматических заболеваний, воспалительных заболеваний кожи, а также воспалительных заболеваний глаз.

Далее соединения согласно изобретению можно также применять для лечения и/или предупрежде-

ния аутоиммунных заболеваний.

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или предупреждения фибротических заболеваний внутренних органов, как, например, легких, сердца, почек, костного мозга и, в частности, печени, а также дерматологических фиброзов и фибротических заболеваний глаз. В значении данного изобретения понятие фибротические заболевания, в частности, охватывает следующие понятия: фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, фиброз эндомикарда, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный фиброз почек, фибротические повреждения вследствие диабета, фиброз костного мозга и аналогичные фибротические заболевания, склеродермия, ограниченная склеродермия, келоиды, гипертрофированное рубцевание (также после хирургического вмешательства), невус, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз).

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения послеоперационных рубцеваний, например, после операции глаукомы.

Соединения согласно изобретению также можно применять в косметических целях для стареющей и ороговевшей кожи.

Кроме этого соединения согласно изобретению можно применять для лечения и/или предупреждения гепатита, новообразований, остеопороза, глаукомы и пареза желудка.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения сердечной недостаточности, стенокардии, гипертензии, легочной гипертензии, ишемии, заболеваний кровеносных сосудов, почечной недостаточности, тромбоэмболических заболеваний и артериосклероза.

Соединения согласно изобретению можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с другими биологически активными веществами.

Другим предметом данного изобретения является лекарственное средство, содержащие соединения согласно изобретению для лечения и/или предупреждения сердечной недостаточности, стенокардии, гипертензии, легочной гипертензии, ишемии, заболеваний кровеносных сосудов, почечной недостаточности, тромбоэмболических заболеваний и артериосклероза в комбинации с одним инертным, нетоксичным, фармацевтически пригодным вспомогательным веществом.

Лекарственное средство можно применять в комбинации биологически активных веществ. В качестве подходящих комбинаций биологически активных веществ, например, и предпочтительно должны быть названы:

органические нитраты и донаторы NO, как, например, натрия нитропруссид, нитроглицерин, изосорбид мононитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также NO для ингаляций;

соединения, которые препятствуют разложению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), например, ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2 и/или 5, в частности, ФДЭ 5-ингибиторов, как силденафил, варденафил и тадалафил;

антитромботические средства, например, и предпочтительно из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ;

биологически активные вещества, понижающие давление, например, и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретиков; и/или

биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно из группы антагонистов тиреоидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как, например и предпочтительно ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерина эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов альфа-, гамма- и/или дельта-рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов).

Под антитромботическими средствами, понимают, например, соединения из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антитромботическим средством, как, например и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с ингибитором тромбина, как, например и предпочтительно с ксимелатраном, дабигатраном, мелагатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистом гликопротеинов (ГП) IIb-IIIa, как, например и предпочтительно с тирофибаном или абиксимабом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с ингибитором фактора Ха, как, например и предпочтительно с ривароксабаном

(BAY 59-7939), DU-176b, апиксабаном, отамиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного гепарина (LMW).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистом витамина К, как, например и предпочтительно с кумарином.

Под средствами, понижающими давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретических средств.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистом кальция, как, например и предпочтительно с нифедипином, амлодипином, верапамилем или дилтиаземом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, как, например и предпочтительно с празозином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с блокатором бета-1-рецептора, как, например и предпочтительно с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландилолом, небивололом, эпанололом или буциндололом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистом ангиотензина АП, как, например и предпочтительно с лосартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбурсатаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистом кальция, как, например и предпочтительно с эналаприлом, капторприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фосиноприлом, квиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистом эндотелина, как, например и предпочтительно с бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситакссентаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с ингибитором ренина, как, например и предпочтительно с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистами минералокортикоидных рецепторов, как, например и предпочтительно со спиронолактоном и эплереном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с петлевым диуретиком, как, например, фуросемид, торасемид, буметанид и пиретанид, с калийсберегающим диуретиком как, например, амилорид и триамтерен, с антагонистом альдостерона, как, например, спиронолактон, калия канреноат и эплеренон, а также тиазидным диуретиком, как, например, гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид и индапамид.

Под веществами, влияющими на жировой обмен, предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов переноса сложного холестерина эфиров, антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, агонистов PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта, блокаторов поглощения холестерина, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с ингибитором переноса сложного холестерина эфиров, как, например и предпочтительно с далцетрапибом, BAY 60-5521, анацетрапибом, или вакциной CETP (CETi-1).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистом тироидных рецепторов, как, например и предпочтительно с D-тироксинном, 3,5,3'-триодотиронинном (Т3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, как, например и предпочтительно с ловастатином, симвастатином, правастатином, флювастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут вы-

пускаться в комбинации с ингибитором сквален-синтазы, как, например и предпочтительно с BMS-188494 или TAK-475.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, как, например и предпочтительно с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с ингибитором микросомного белка переноса триглицерида, как, например и предпочтительно с имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с агонистом PPAR-гамма, как, например и предпочтительно с пиоглитазоном или розиглитазоном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с агонистом PPAR-дельта, как, например и предпочтительно с GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с блокатором поглощения холестерина, как, например и предпочтительно с эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с ингибитором липазы, как, например и предпочтительно с орлистатом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, как, например и предпочтительно с холестирамином, коlestиолом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот, как, например и предпочтительно с ингибиторами ASBT (= IBAT), как, например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению могут выпускаться в комбинации с антагонистом липопротеина, как, например и предпочтительно с гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Соединения согласно изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно применять любым подходящим для этого способом, как, например, оральным, парентеральным, легочным, назальным, сублингвальным, язычным, буккальным, ректальным, дермальным, трансдермальным способом, закапыванием лекарственных средств в глаза, ушной канал, или в качестве имплантата или стента.

Для этих способов применения соединения согласно изобретению можно выпускать в подходящей для этого форме применения.

Для орального способа применения соединения согласно техническому положению подходят быстродействующие и/или модифицированные соединения в таких формах применения, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, как, например, таблетки (таблетки с оболочкой или без оболочки, например, устойчивые к действию желудочного сока или медленно растворимые или нерастворимые оболочки, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстро растворяющиеся в ротовой полости таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, вещество в гранулах, гранулы, порошок, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное применение может происходить, не завися от ступени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрипозвоночно или внутрипояснично), или включая ступень всасывания (например, внутримышечно, путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции, чрескожной или внутрибрюшинной инъекции). Для парентерального применения подходят формы применения и др. препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других способов применения подходят, например, лекарственные формы для ингаляций (и др. порошковые ингаляторы, распылители), капли, растворы или спреи для назального применения, таблетки, пленки/облатки или капсулы, принимаемые язычным, сублингвальным, или буккальным способом, суппозитории, препараты для ушей или для глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (обычные лосьоны, суспензии или лосьоны с небольшим содержанием жира), жирорастворимые суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

Предпочтительным является оральное или парентеральное применение, в частности, оральное применение.

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать в указанные формы применения. Это можно осуществить известным способом при смешивании с инертными, нетоксичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам относятся и другие

наполнители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергаторы или смачивающие вещества (например, натрий додецилсульфат, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиокислители, как, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, как, например, окись железа) и вещества, улучшающие вкус и/или запах.

Предпочтительно при парентеральном применении используют количество примерно 0.001-1 мг/кг, особенно предпочтительно 0.01-0.5 мг/кг массы тела для достижения желаемого результата. При оральном применении дозировка составляет примерно 0.001-2 мг/кг, предпочтительно примерно 0.001-1 мг/кг массы тела.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так в некоторых случаях может быть достаточно применять меньше указанного минимального количества, в то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано, разделить его на большее количество разовых доз в день.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

Процентные показания в следующих испытаниях и примерах являются, если не указано ничего другого, массовыми процентами; части являются массовыми частями. Соотношение растворителя, степень разбавления и данные о концентрации жидкости в растворах относятся соответственно к объему.

А. Примеры.

Сокращения и аббревиатуры:

abs.	абсолютный (= сухой)
aq.	водный раствор
br.	Расширенный сигнал (ЯМР-сочетающий образец)
δ	Сдвиг в спектре ЯМР (данные в ppm (ч/млн.))
d	дублет (ЯМР-сочетающий образец)
DCI	прямая химическая ионизация (при MS)
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
ДМФ	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
d. Th.	теор. выход
энт	без энантиомеров
eq.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электроспреем (при MS)
Et	этил
h	час(ы)
HATU	(1-[бис(диметиламино)метиленил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторофосфат)
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления, высокоэффективная жидкостная хроматография.
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
конц.	концентрированный
LC/MS	жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
LiHMDS	литийгексаметилдисилазид
m:	мультиплет
Me	метил
мин	минута (минуты)
MS	масс-спектрометрия
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
Ph	фенил
q: означает	квартет (ЯМР-сочетающий образец)
quint.	квинтет (ЯМР-сочетающий образец)

гас	рацемический
КТ	комнатная температура
R _t	время удерживания (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии)
s:	синглет (ЯМР-сочетающий образец)
t:	триплет (ЯМР-сочетающий образец)
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТВТУ	(бензотриазол-1-илокси)бисдиметиламинометилийфторборат
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
об/об	объем соотношению объема (раствора)
ХРНOS	дициклогексил-(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)-фосфин

ЖХ/МС- и ВЭЖХ-методы.

Метод 1 (ЖХ-МС).

Прибор: Micromass Quattro Premier с Waters UPLC Acquity; колонки: Thermo Hypersil GOLD 1.9 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А→0.1 мин 90% А→1.5 мин 10% А→2.2 мин 10% А; печь: 50°C; поток: 0.33 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм.

Метод 2 (ЖХ-МС).

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 мм×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А→1.2 мин 5% А→2.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210-400 нм.

Метод 3 (ЖХ-МС).

Тип прибора масс-спектрометрии: Waters Micromass Quattro Micro; тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1100 серия; колонки: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20 мм×4 мм; элюент А: 1 л воды + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 100% А→3.0 мин 10% А→4.0 мин 10% А→4.01 мин 100% А (поток 2.5 мл/мин)→5.00 мин 100% А; печь: 50°C; поток: 2 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм.

Метод 4 (DCI-MS).

Прибор: Thermo Fisher-Scientific DSQ; химическая ионизация; реакционный газ NH₃; температура источника: 200°C; энергия ионизации 70eV.

Метод 5 (ЖХ-МС).

Тип прибора МС: Waters (Micromass) Quattro Micro; тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1100 серия; колонки: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20×4 мм; элюент А: 1 л воды + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 100% А→3.0 мин 10% А→4.0 мин 10% А; печь: 50°C; поток: 2 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм.

Метод 6 (GC-MS).

Прибор: Micromass GCT, GC6890; колонки: Restek RTX-35, 15 м×200 мкм×0.33 мкм; постоянный поток с гелием: 0.88 мл/мин; печь: 70°C; вход: 250°C; градиент: 70°C, 30°C/мин→310°C (3 мин выдерживали).

Метод 7 (ЖХ-МС).

Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 30×2 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А→1.2 мин 5% А→2.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.60 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 208-400 нм.

Метод 8 (ЖХ-МС).

Прибор MS: Waters SQD; прибор ВЭЖХ: Waters UPLC; колонки: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 мм×2.1 мм, 1.8 мкм; элюент А: вода + 0.025% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил (ULC) + 0.025% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 98% А - 0.9 мин 25% А - 1.0 мин 5% А - 1.4 мин 5% А - 1.41 мин 98% А - 1.5 мин 98% А; печь: 40°C; поток: 0.600 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: DAD; 210 нм.

Метод 9 (препаративная ВЭЖХ).

Колонки: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus. Интенсивность потока: 25 мл/мин, градиент: А = вода + 0.1% конц. водный аммиак, В = метанол, 0 мин = 30% В, 2 мин = 30% В, 6 мин = 100% В, 7 мин = 100% В, 7.1 мин = 30% В, 8 мин = 30% В, интенсивность потока 25 мл/мин, ультрафиолетовая индикация 220 нм.

Метод 10 (FIA/MS. ES).

Прибор: Waters ZQ 2000; электрораспылительная ионизация; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной

муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; 25% А, 75% В; поток: 0.25 мл/мин.

Метод 11.

Прибор МС: Waters (Micromass) Quattro Micro; прибор ВЭЖХ: Agilent 1100 Serie; колонки: YMC-Triart C18 3 мкм 50×3 мм; элюент А: 1 л воды + 0.01 моль карбоната аммония, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 100% А→2.75 мин 5% А→4.5 мин 5% А; печь: 40°C; поток: 1.25 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм.

Метод 12 (препаративная LC-MS).

Прибор МС: Waters, прибор ВЭЖХ: Waters (Колонки Waters X-Bridge C18, 18 мм ×50 мм, 5 мкм, элюент А: вода + 0.05% триэтиламина, элюент В: ацетонитрил (ULC) + 0.05% триэтиламина, градиент: 0.0 мин 95% А - 0.15 мин 95% А - 8.0 мин 5% А - 9.0 мин 5% А; поток: 40 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: DAD; 210-400 нм); или

Прибор МС: Waters, прибор ВЭЖХ: Waters (Колонки Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100A, AXIA Tech. 50×21.2 мм, элюент А: вода + 0.05% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил (ULC) + 0.05% муравьиной кислоты, градиент: 0.0 мин 95% А - 0.15 мин 95% А - 8.0 мин 5% А - 9.0 мин 5% А; поток: 40 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: DAD; 210-400 нм).

Метод 13.

Прибор: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; колонки: Thermo Hypersil GOLD 1.9 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.5 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 97% А→0.5 мин 97% А→3.2 мин 5% А→4.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.3 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм.

Метод 14.

Прибор: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; колонки: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 мкм x 0.33 мкм; постоянный поток с гелием: 1.20 мл/мин; печь: 60°C; вход: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин→300°C (3.33 мин выдерживали).

Метод 15.

Прибор МС: Waters (Micromass) QM; прибор ВЭЖХ: Agilent 1100 Serie; колонки: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0×50 мм 3.5-Micron; элюент А: 1 л воды + 0.01 моль карбоната аммония, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 98% А→0.2 мин 98% А→3.0 мин 5% А→4.5 мин 5% А; печь: 40°C; поток: 1.75 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм.

Метод 16 (ЖХ-МС).

Прибор: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А→0.3 мин 90% А→1.7 мин 5% А→3.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 1.20 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 205-305 нм.

При очистке соединений согласно изобретению с помощью препаративной ВЭЖХ вышеописанными методами, в которых элюенты содержат такие добавки, как, например, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или аммиак, могут возникать соединения согласно изобретению в виде соли, например, в виде трифторацетата, формиата или соли аммония, если соединения согласно изобретению содержат достаточно основных или кислотных функциональностей. Такую соль можно превратить различными, известными специалисту методами, в соответствующее свободное основание или кислоту.

Соли могут присутствовать в виде насыщенной или бедной смеси, в частности, при наличии амина или карбоновой кислоты. Дополнительно в имеющихся имидазопиридинах в кислотных условиях могут всегда присутствовать соли, также в виде насыщенной смеси, хотя они не заметны в ¹H-ЯМР и не имеют особых данных и сведений в соответствующих ИЮПАК-названиях и структурных формулах.

Все данные в ¹H-ЯМР-спектрах показывают химические сдвиги 8 в ч./млн.

Мультиплетности протоновых сигналов в ¹H-ЯМР-спектрах, названные в следующих параграфах, передают соответственно обнаруженную форму сигнала и не учитывают феномены сигнала более высокого порядка.

Метильная группа химической системы "2-метилимидазо[1,2-а]пиридин" появляется в ¹H-ЯМР-спектрах в виде синглета (часто в ДМСО-d₆ и в пределах 2.40-2.60 ч./млн) и либо четко распознается, перекрыта сигналами растворителя, или полностью лежит под сигналами растворителя. Данные этого сигнала в ¹H-ЯМР-спектрах можно предугадать.

Рентгеноструктурный анализ:

Трансмиссионный дифрактометр: дифрактометр Bruker с детектором Apex-II-CCD;

Излучение: медь, К альфа;

Первичный монохроматор: фокусирующее рентгеновское зеркало;

Предел измерений: 4.73-67.08°;

Комнатная температура: 20°C.

Общие технологические инструкции

Показательная технологическая инструкция 1.

Восстановление аминокислот с применением боргидрида лития и хлортриметилсилана.

1.7-2.5 экв. боргидрида лития поместили в ТГФ (примерно 0.1-0.5 М относительно аминокислоты) и смешали с 3.4-5.0 экв. хлорметилсилана (при 0°C или комн. темп.), размешивали 5-30 мин при комнатной температуре. Затем осторожно частями добавили 1 экв. аминокислоты при 0°C или при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре.

Примерная переработка реакционной смеси: Добавили метанол и сгустили смесь. Остаток смешали с 20%-ным раствором гидроксида калия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

Показательная технологическая инструкция 2.

Образование амидов с применением TBUTU в качестве сочетающего реагента.

1 экв. сочетаемой карбоновой кислоты (например, пример 3А), 1.1-1.5 экв. (бензотриазол-1-илоксибисдиметиламинометилфторбората (TBUTU)) и 3-6 экв. 4-метилморфолина поместили в ДМФ или дихлорметан (примерно 0.1-0.2 М относительно сочетаемой карбоновой кислоты). Затем добавили 1.1-1.5 экв. сочетаемого амина и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Примерная переработка реакционной смеси. Реакционный раствор смешали с водой, вымешивали образовавшийся осадок еще 0.5-1.0 ч, отфильтровали, хорошо промыли водой и высушивали в течение ночи при комнатной температуре в высоком вакууме. Альтернативно сразу сгустили реакционную смесь, затем очистили с помощью ВЭЖХ и высушивали в течение ночи в высоком вакууме.

При необходимости, от реакционной смеси отфильтровали осадок, промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме.

При необходимости, реакционную смесь разбавили диэтиловым эфиром, отфильтровали осадок и распределили между этиловым эфиром уксусной кислоты, или дихлорметаном и насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу промыли насыщенным, водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили фильтрат и высушили в высоком вакууме.

Показательная технологическая инструкция 3.

Образование амидов с применением HATU в качестве сочетающего реагента.

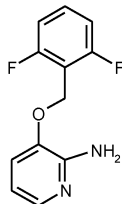
1 экв. сочетаемой карбоновой кислоты (например, пример 3А, 6А, 11А, 16А, 19А, 21А, 25А, 28А или 30А), 1.1-2.5 экв. О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридийгексафторфосфата (HATU) и 3-4 экв. N,N-диизопропилэтиламина поместили в ДМФ (примерно 0.2 М относительно сочетаемой карбоновой кислоты), смешали с 1.2-2.0 экв. сочетаемого амина и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Примерная переработка реакционной смеси. Реакционный раствор смешали с водой, вымешивали образовавшийся осадок еще 30 мин, отфильтровали, хорошо промыли водой и высушивали в течение ночи при комнатной температуре в высоком вакууме. Затем альтернативно очистили реакционную смесь или сразу сгущения в вакууме, или после экстрактивной переработки с помощью препаративной ВЭЖХ.

Исходные соединения и промежуточные соединения

Пример 1А.

3-[(2,6-Дифторбензил)окси]пиридин-2-амин

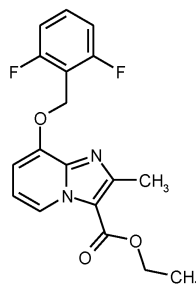


51 г метанолат натрия (953 ммоль, 1.05 экв.) поместили в 1000 мл метанола при КТ, разбавили 100 г 2-амино-3-гидрокси-пиридина (908 ммоль, 1 экв.) и дополнительно перемешивали 15 мин при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, осадок растворили в 2500 мл ДМСО и разбавили 197 г 2,6-дифторбензилбромидом (953 ммоль, 1.05 экв.). Через 4 ч при КТ реакционную смесь вылили в 20 л воды, размешивали в течение 15 мин, и отфильтровали твердую фазу. Повторно промыли твердую фазу 1 л воды, а также 100 мл изопропанола и 500 мл петролейного эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 171 г указанного в заголовке соединения (78% теор. выхода).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 5.10 (s, 2H); 5.52 (br. s, 2H), 6.52 (dd, 1H); 7.16-7.21 (m, 3H); 7.49-7.56 (m, 2H).

Пример 2А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



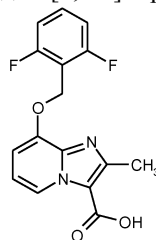
170 г 3-[(2,6-дифторбензил)окси]пиридин-2-амина (пример 1А; 719 ммоль, 1 экв.) поместили в 3800 мл этанола, разбавили 151 г порошкообразного молекулярного сита 3Å и 623 г этил-2-хлорацетата (3.6 моль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали в течение 24 ч с обратным холодильником, затем отфильтровали через силикагель и концентрировали в вакууме. Выдерживали 48 ч при КТ, и отфильтровали образовавшуюся твердую фазу. Затем трижды перемешивали с небольшим количеством изопропанола и затем отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Получили 60.8 г (23% теор. выхода) указанного в заголовке соединения. Объединенные фильтраты этапа фильтрации сгустили, и осадок хроматографировали на силикагеле с циклогексаном/диэтиловым эфиром в качестве элюента. Получили дополнительные 46.5 г (18% теор. выхода; общий выход: 41% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESpos): $m/z = 347$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.36$ (t, 3H); 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 4.36 (q, 2H); 5.33 (s, 2H); 7.11 (t, 1H); 7.18-7.27 (m, 3H); 7.59 (quint, 1H); 8.88 (d, 1H).

Пример 3А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



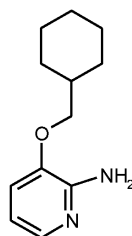
107 г этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 2А; 300 ммоль, 1 экв.) растворили в 2.8 л ТГФ/метанола (1:1), разбавили 1.5 л 1N водного раствора гидроксида лития (1.5 моль, 5 экв.) и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Органический растворитель удалили в вакууме, и полученный в результате водный раствор на ледяной бане с 1N водного раствора соляной кислоты довели до уровня pH 3-4. Полученную в результате твердую фазу отфильтровали, дополнительно промыли водой и изопропанолом и высушили в вакууме. Получили 92 г (95% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 319.1$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.55$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 5.32 (s, 2H); 7.01 (t, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.23 (t, 2H); 7.59 (quint, 1H); 9.01 (d, 1H).

Пример 4А.

3-(Циклогексилметокси)пиридин-2-амин

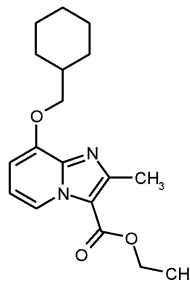


96 г 45%-ного водного раствора гидроксида натрия (1081 ммоль, 1 экв.) поместили в 1170 мл метанола при КТ, разбавили 119 г 2-амино-3-гидроксипиридина (1080 ммоль, 1 экв.) и дополнительно перемешивали 10 мин при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, осадок растворили в 2900 мл ДМСО и разбавили 101 г циклогексилметилбромида (1135 ммоль, 1.05 экв.). Через 16 ч при КТ реакционную смесь медленно добавили к 6 л воды, водный раствор экстрагировали дважды каждый раз по 2 л этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли по 1 л насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и воды, высушили, отфильтровали и сгустили. Осадок перемешали с 500 мл н-пентана, отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 130 г (58% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 3): $R_t = 1.41$ мин; MS (ESpos): $m/z = 207.1$ ($M+H$)⁺.

Пример 5А.

Этил-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



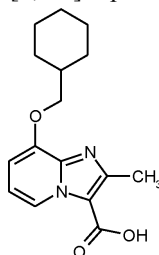
130 г 3-(циклогексилметокси)пиридин-2-амин (пример 4А; 630 ммоль, 1 экв.) поместили в 3950 мл этанола и разбавили 436 мл этил-2-хлорацетата (3.2 моль, 5 экв.). Нагревали 24 ч с обратным холодильником и затем сгустили в вакууме. Полученный таким образом исходный продукт хроматографировали на силикагеле циклогексаном/ диэтиловым эфиром в качестве элюента и получили 66.2 г (33% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESpos): $m/z = 317.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.02$ -1.31 (m, 5H); 1.36 (t, 3H); 1.64-1.77 (m, 3H); 1.79-1.90 (m, 3H); 2.60 (s, 3H); 3.97 (d, 2H); 4.35 (q, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.03 (t, 1H); 8.81 (d, 1H).

Пример 6А.

8-(Циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



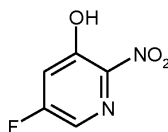
50 г этил-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 5А; 158 ммоль, 1 экв.) растворили в 600 мл 1,4-диоксана, разбавили 790 мл 2N раствора едкого натра (1.58 моль, 10 экв.) и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Разбавили 316 мл 6N соляной кислоты и сгустили до около 1/5 общего объема. Полученную в результате твердую фазу отфильтровали, дополнительно промыли водой и трет-бутилметилловым эфиром и высушили в вакууме. Получили 35 г (74% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.81$ мин; MS (ESpos): $m/z = 289.0$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.03$ -1.44 (m, 5H); 1.64-1.78 (m, 3H); 1.81-1.92 (m, 3H); 2.69 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 7.30-7.36 (m, 2H); 9.01 (d, 1H).

Пример 7А.

5-Фтор-2-нитропиридин-3-ол



5 г 5-фторпиридин-3-ола (44 ммоль, 1 экв.) растворили при ледяном охлаждении в 43 мл концентрированной серной кислоты и при 0°C разбавляли в течение 5 мин 2.8 мл концентрированной азотной кислоты. Реакцию нагревали до КТ и дополнительно перемешивали в течение ночи. Добавили до 100 г льда и размешивали в течение 30 мин. Полученную твердую фазу отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 5.6 г (81% теор. выхода) указанного в заголовке соединения и использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

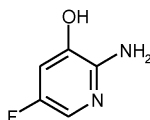
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.45$ мин.

MS (ESneg): $m/z = 156.9$ ($M-H$)⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.5$ (dd, 1H); 8.08 (d, 1H); 12.2 (br. s, 1H).

Пример 8А.

2-Амино-5-фторпиридин-3-ол



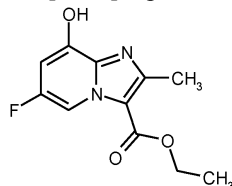
5.6 г 5-фтор-2-нитропиридин-3-ола (пример 7А; 36 ммоль) растворили в 2 л этанола, разбавили каталитическим количеством палладия на активированном угле (10%-ный) и гидрировали 16 ч при давлении водорода - нормальном давлении. Отфильтровали через силикагель и фильтрат сгустили (партия продукта 1). Фильтровальный осадок подвергли последующей промывке метанолом до тех пор, пока фильтрат переставал иметь желтоватый цвет. Фильтрат сгустили и получили вторую партию продукта. Получили 4.26 г (85% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.17$ мин; MS (ESpos): $m/z = 128.9$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 5.4$ (br. s, 2H); 6.8 (dd, 1H); 7.4 (d, 1H).

Пример 9А.

Этил-6-фтор-8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



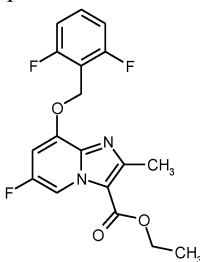
3.2 г 2-амино-5-фторпиридин-3-ола (пример 8А; 25 ммоль, 1 экв.) поместили в 155 мл этанола, разбавили 1.5 г порошкообразного молекулярного сита 3Å и 20.6 г этил-2-хлорацетата (125 ммоль, 5 экв.) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор сгустили и хроматографировали (Biotage Isolera Four; SNAP Cartridge KP-Sil 50 г; циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты градиент; в последующем дихлорметан-метанол-градиент). Исходный продукт растворили в небольшом количестве метанола и разбавили трет-бутилметиловым эфиром. Твердую фазу отфильтровали и промыли трет-бутилметиловым эфиром. Получили 570 мг (10% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин; MS (ESpos): $m/z = 239.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.39$ (t, 3H); 2.64 (s, 3H); 4.40 (q, 2H); 7.20 (br. d, 1H); 8.9 (dd, 1H); 12.5 (br. s, 1H).

Пример 10А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



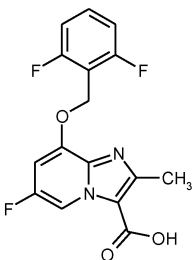
560 мг этил-6-фтор-8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 9А; 2.4 ммоль, 1.0 экв.), 1.7 г карбоната цезия (5.17 ммоль, 2.2 экв.) и 535 мг 2,6-дифторбензилбромид (2.6 ммоль, 1.1 экв.) поместили в 34 мл сухого ДМФ и нагревали в течение 15 мин до 50°C. Разбавили водой, размешивали 30 мин, твердую фазу отфильтровали и промыли водой. Получили 560 мг указанного в заголовке соединения (65% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.18$ мин; MS (ESpos): $m/z = 365.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.37$ (t, 3H); 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 4.38 (q, 2H); 5.89 (s, 2H); 7.23 (t, 2H); 7.44 (dd, 1H); 7.60 (q, 1H); 8.90 (dd, 1H).

Пример 11А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



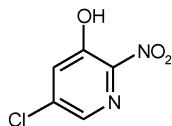
550 мг этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 10А; 1.5 ммоль, 1 экв.) растворили в 64 мл ТГФ и 12 мл метанола, разбавили 7.5 мл 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили 8 мл 1N водного раствора соляной кислоты и сгустили в вакууме. Полученную твердую фазу отфильтровали и дополнительно промыли водой. Получили 429 мг указанного в заголовке соединения (80% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.90$ мин; MS (ESpos): $m/z = 337.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 2.54$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 5.84 (s, 2H); 7.23 (t, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.51 (q, 1H); 8.92 (dd, 1H); 13.28 (br. s, 1H).

Пример 12А.

5-Хлор-2-нитропиридин-3-ол



30 г 5-хлорпиридин-3-ола (232 ммоль, 1 экв.) растворили при ледяном охлаждении в 228 мл концентрированной серной кислоты и при 0°C медленно разбавили 24 мл концентрированной азотной кислоты. Реакцию нагревали до КТ, перемешивали в течение ночи и затем подмешали в смесь воды и льда и размешивали в течение 30 мин. Твердую фазу отфильтровали, повторно промыли холодной водой и высушили на воздухе. Получили 33 г (82% теор. выхода) указанного в заголовке соединения и использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

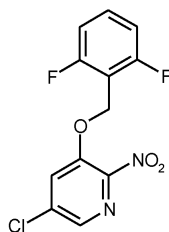
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин.

MS (ESneg): $m/z = 172.9/174.9$ ($M-H$)⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 7.71$ (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 12.14 (br, 1H).

Пример 13А.

5-Хлор-3-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-нитропиридин

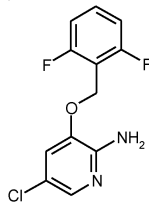


33 г 5-хлор-2-нитропиридин-3-ола (пример 12А; 189 ммоль, 1 экв.) и 61.6 г карбоната цезия (189 ммоль, 1 экв.) поместили в 528 мл ДМФ, разбавили 40.4 г 2,6-дифторбензилбромида (189 ммоль, 1 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь подмешали в воду/1N водного раствора соляной кислоты. Твердую фазу отфильтровали, дополнительно промыли водой и высушили на воздухе. Получили 54.9 г (97% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 5.46$ (s, 2H); 7.22 (t, 2H); 7.58 (q, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.47 (d, 1H).

Пример 14А.

5-Хлор-3-[(2,6-дифторбензил)окси]пиридин-2-амин



59.7 г 5-хлор-3-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-нитропиридина (пример 13А; 199 ммоль, 1 экв.) поместили в 600 мл этанола, разбавили 34.4 г железного порошка (616 ммоль, 3.1 экв.) и нагревали с обратным холодильником. Медленно по каплям добавили к 152 мл концентрированной соляной кислоты и далее кипятили с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охладили и подмешали в смесь воды и льда. Полученную в результате смесь с ацетатом натрия довели до уровня pH 5. Твердую фазу отфильтровали, дополнительно промыли водой и высушили на воздухе и затем в вакууме при 50°C. Получили 52.7 г (98% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

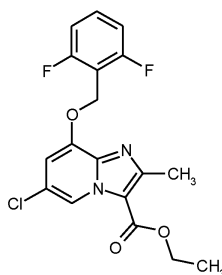
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.93$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 271.1/273.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 5.14$ (s, 2H); 5.82 (br. s, 2H); 7.20 (t, 2H); 7.35 (d, 1H); 7.55 (q, 1H); 7.56 (d, 1H).

Пример 15А.

Этил-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



40 г 5-хлор-3-[(2,6-дифторбензил)окси]пиридин-2-амин (пример 14А; 147.8 ммоль; 1 экв.) поместили в 800 мл этанола, разбавили 30 г порошкообразного молекулярного сита 3Å и 128 г этил-2-хлорацетата (739 ммоль, 5 экв.) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь сгустили, осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и отфильтровали. Фазу этилового эфира уксусной кислоты промыли водой, высушили, отфильтровали и сгустили. Получили 44 г (78% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

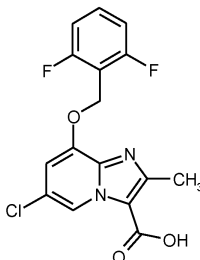
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.27$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 381.2/383.2$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.36$ (t, 3H); 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 4.37 (q, 2H); 5.36 (s, 2H); 7.26 (t, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.62 (q, 1H); 8.92 (d, 1H).

Пример 16А.

6-Хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



44 г этил-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 15А; 115 ммоль, 1 экв.) растворили в 550 мл ТГФ и 700 мл метанола, разбавили 13.8 г гидроксида лития (растворили в 150 мл воды; 577 ммоль, 5 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Разбавили 1N водного раствора соляной кислоты и сгустили в вакууме. Полученную твердую фазу отфильтровали и дополнительно промыли водой. Получили 34 г указанного в заголовке соединения (84% теор. выхода).

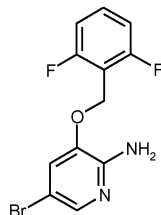
ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.03$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 353.0/355.0$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.54$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 5.36 (s, 2H); 7.26 (t, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.61 (q, 1H); 8.99 (d, 1H); 13.36 (br. s, 1H).

Пример 17А.

5-Бром-3-[(2,6-дифторбензил)окси]пиридин-2-амин



32.6 г 3-[(2,6-дифторбензил)окси]пиридин-2-амин (пример 1А; 138 ммоль, 1 экв.) суспендировали в 552 мл 10%-ной серной кислоты и охладили до 0°C. 8.5 мл брома (165 ммоль, 1.2 экв.) растворили в 85 мл уксусной кислоты и затем в течение 90 мин охлаждали льдом, по каплям добавляли реакционный раствор. После осуществленного добавления размешивали 90 мин при 0°C, затем разбавили 600 мл этилового эфира уксусной кислоты, и отделили водную фазу. Водную фазу экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органические фазы объединили, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили и сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этиловый эфир уксусной кислоты градиент в качестве элюента). Получили 24 г (55% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

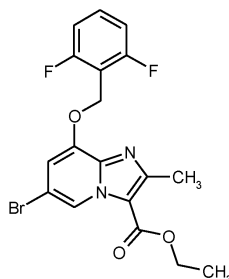
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.96$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 315.1/317.1$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 5.14$ (s, 2H); 5.83 (br. s, 2H); 7.20 (t, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.54 (q, 1H); 7.62 (d, 1H).

Пример 18А.

Этил-6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



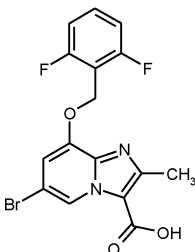
24 г 5-бром-3-[(2,6-дифторбензил)окси]пиридин-2-амин (пример 17А; 76.2 ммоль; 1 экв.) в 400 мл этанола разбавили 16 г порошкообразного молекулярного сита 3Å и 52.7 мл этил-2-хлорацетата (380.8 ммоль; 5 экв.) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Дополнительно добавили 8 г молекулярного сита и нагревали с обратным холодильником в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь сгустили в вакууме, осадок растворили в дихлорметане и хроматографировали на силикагеле (дихлорметан/метанол 20:1 в качестве элюента). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок перемешивали с 100 мл диэтилового эфира 30 мин. Затем отфильтровали, промыли небольшим количеством диэтилового эфира и высушили. Получили 15 г (45% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.43$ мин.MS (ESpos): $m/z = 414.9/416.8$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.36$ (t, 3H); 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 4.37 (q, 2H); 5.36 (s, 2H); 7.25 (t, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.61 (q, 1H); 9.00 (d, 1H).

Пример 19А.

6-Бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



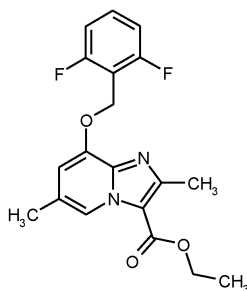
1.5 г этил-6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 18А; 3.5 ммоль, 1 экв.) растворили в 72 мл ТГФ/метанола 5:1, разбавили 17.6 мл 1N водного раствора гидроксида лития (17.6 ммоль, 5 экв.), нагрели до 40°C и перемешивали в течение 6 ч при данной температуре. Затем с 6N водного раствора соляной кислоты довели до уровня pH 4 и сгустили в вакууме. Образовавшуюся твердую фазу разбавили водой, вымешали, отфильтровали, дополнительно промыли водой и высушили в вакууме. Получили 1.24 г указанного в заголовке соединения (88% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.93$ мин.MS (ESpos): $m/z = 397.0/399.1$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.54$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 5.36 (s, 2H); 7.25 (t, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.61 (q, 1H); 9.06 (d, 1H); 13.35 (br. s, 1H).

Пример 20А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



20.00 г (85.38 ммоль) этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 239А, 19.44 г (93.91 ммоль) 2,6-дифторбензилбромида и 61.20 г (187.83 ммоль) карбоната цезия в 1.18 л ДМФ перемешивали 5 ч при 60°C. Затем реакционную смесь вылили в 6.4 л 10%-ного водного раствора хлорида натрия и затем дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли 854 мл 10%-ного водного раствора хлорида натрия, высушили, сгу-

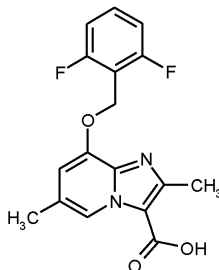
стили и сушили в течение ночи в глубоком вакууме при КТ. Получили 28.2 г (92% теор. выхода; чистота около 90%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.05$ мин; MS (ESpos): $m/z = 361.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.38$ (t, 3H); 2.36 (s, 3H); 4.35 (q, 2H); 5.30 (s, 2H); 7.10 (s, 1H); 7.23 (t, 2H); 7.59 (q, 1H); 8.70 (s, 1H).

Пример 21А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



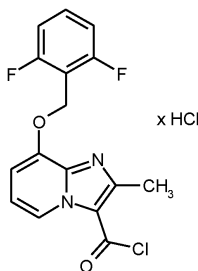
220 мг этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 20А; 0.524 ммоль, 1 экв.) растворили в 7 мл ТГФ/метанола 1:1, разбавили 2.6 мл 1N водного раствора гидроксида лития (2.6 ммоль, 5 экв.) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Сгустили в вакууме, и осадок подкислили 1N водного раствора соляной кислоты и перемешивали 15 мин. Твердую фазу отфильтровали, дополнительно промыли водой и высушили в вакууме. Получили 120 мг указанного в заголовке соединения (60% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 333.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.34$ (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.23 (t, 2H); 7.58 (q, 1H); 8.76 (s, 1H); 13.1 (br. s, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт сигналом ДМСО].

Пример 22А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонилхлорид-гидрохлорида

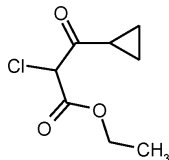


К 2.0 г 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (6.28 ммоль, 1 экв.) в 25 мл сухого ТГФ по каплям добавили 4 капли ДМФ и затем 3.19 г дихлорида щавелевой кислоты (25.14 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь 3 ч перемешивали при комнатной температуре. Повторно добавили 0.80 г дихлорида щавелевой кислоты (6.28 ммоль, 1 экв.), и далее перемешивали реакцию 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили, трижды выпарили с толуолом, и высушили осадок в высоком вакууме. Получили 2.43 г указанного в заголовке соединения (103% теор. выхода).

DCI-MS (метод 4): MS (ESpos): $m/z = 437$ ($M-HCl+H$)⁺.

Пример 23А.

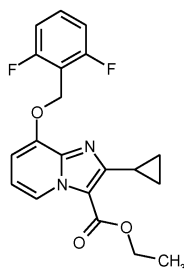
Этил-2-хлор-3-циклопропил-3-оксопропаноат



3.1 мл сульфурилхлорида (38.2 ммоль, 1.05 экв.) поместили в 21 мл дихлорметана и по каплям разбавили на водяной бане 5.68 г этил-3-циклопропил-3-оксопропаноата (36.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Затем промыли водой, 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили. Исходный продукт (6.8 г) использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Пример 24А.

Этил-2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



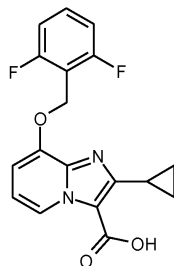
1.69 г 3-[(2,6-дифторбензил)окси]пиридин-2-амин (пример 1А; 7.13 ммоль, 1 экв.) поместили в 44.4 мл этанола, разбавили 425 мг порошкообразного молекулярного сита 3А и 6.8 г этил-2-хлор-3-циклопропил-3-оксопропаноата (исходный продукт из примера 23А). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником 48 ч, затем сгустили в вакууме и осадок хроматографировали (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты в качестве растворителя для вымывания). Содержащие продукт фракции объединили и сгустили в вакууме. Полученный таким образом осадок растворили в метаноле, ДМСО и воде. Полученную твердую фазу отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 410 мг (15.4% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESpos): $m/z = 373.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.95$ -1.05 (m, 4H); 1.39 (t, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.70-2.80 (m, 1H); 4.39 (q, 2H); 5.30 (s, 2H); 7.08 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.20 (t, 2H); 7.59 (q, 1H); 8.88 (d, 1H).

Пример 25А.

2-Циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



410 мг этил-2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 24А, 1.1 ммоль, 1 экв.) поместили в 15 мл метанола/ТГФ (1:1) и разбавили 5.5 мл 1N водного раствора гидроксида лития (5.5 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Опять добавили 5.5 мл 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали еще одну ночь при КТ. Затем сгустили в вакууме, осадок растворили в воде и подкислили 1N водного раствора соляной кислоты.

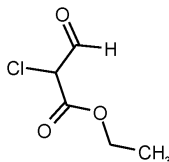
Выпавший в осадок продукт отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 293 мг (77% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.83$ мин; MS (ESpos): $m/z = 345.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.95$ -1.02 (m, 4H); 2.80 (q, 1H); 5.30 (s, 2H); 7.02 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.22 (t, 2H); 7.59 (q, 1H); 8.92 (s, 1H); 13.3 (br. s, 1H).

Пример 26А.

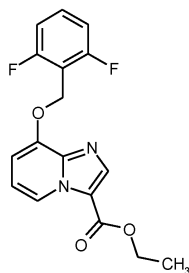
Этил-2-хлор-3-оксопропаноат



139 мл 21%-ного раствора натрийметилата в этаноле (371 ммоль, 0.91 экв.) поместили в 200 мл диэтилового эфира и при КТ примешали по каплям к раствору из 43.7 мл хлорэтилового эфира уксусной кислоты (408 ммоль, 1 экв.) и 32.9 мл этилового эфира муравьиной кислоты (408 ммоль, 1 экв.) в 150 мл диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, образовавшуюся твердую фазу отфильтровали и дополнительно промыли диэтиловым эфиром. Твердую фазу растворили в воде, и водную фазу при охлаждении на ледяной бане с концентрированной соляной кислотой довели до уровня pH 4. Многократно экстрагировали диэтиловым эфиром, объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Полученный исходный продукт (8.2 г) в высоком вакууме освободили от остатков растворителя и использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Пример 27А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



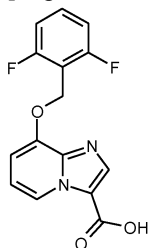
1.93 г 3-[(2,6-дифторбензил)окси]пиридин-2-амин (пример 1А; 8.2 ммоль, 1 экв.) поместили в 50 мл этанола и разбавили 8.2 г этил-2-хлор-3-оксoproпаноата (75% чистота, исходный продукт из примера 26А, 40.8 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Затем сгустили в вакууме и полученный исходный продукт хроматографировали на 340 г силикагеля (Biotage Isolera) (растворитель: циклогексан:этиловый эфир уксусной кислоты градиент; R_f -значение продукта в циклогексане:этиловом эфире уксусной кислоты 2:1 = 0.36). Фракции продукта объединили, сгустили и полученный осадок вымешивали с диизопропиловым эфиром. Твердую фазу отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 2.02 г указанного в заголовке соединения (71% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESpos): m/z = 333.1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.35 (t, 3H); 4.39 (q, 2H); 5.35 (s, 2H); 7.15-7.28 (m, 4H); 7.58 (q, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.90 (d, 1H).

Пример 28А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



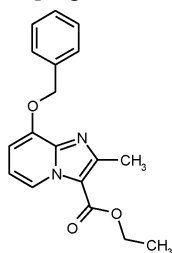
1 г этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (пример 27А, 3 ммоль, 1 экв.) поместили в 60 мл метанола/ТГФ (5:1), разбавили 15 мл 1N водного раствора гидроксида лития (15 ммоль, 5 экв.), нагрели до 40°C и перемешивали в течение 4 ч при данной температуре. Затем охладили и при ледяном охлаждении с 6N водного раствора соляной кислоты довели до уровня pH 4. Органический растворитель удалили на ротационном выпарном аппарате, выпавший в осадок продукт разбавили водой, отфильтровали, дополнительно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 797 мг (87% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.66 мин; MS (ESpos): m/z = 305.1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 5.38 (s, 2H); 7.10-7.28 (m, 4H); 7.59 (q, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.92 (s, 1H); 13.1 (br. s, 1H).

Пример 29А.

Этил-8-(бензилокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



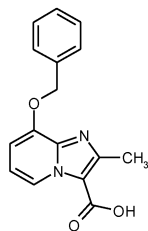
25 г 2-амино-3-бензилоксипиридина (124.8 ммоль, 1 экв.) растворили в 781 мл этанола, с 102.7 г этил-2-хлорацетата (624.2 ммоль, 5 экв.) и разбавили 15 г 4Å молекулярного сита. 2 дня нагревали с обратным холодильником (температура ванны 100°C). Затем сгустили и дистиллировали на ротационном выпарном аппарате с охлаждением сухим льдом излишнего этил-2-хлорацетата. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель циклогексан:этиловый эфир уксусной кислоты 9:1, 4:1). Получили 20.81 г указанного в заголовке соединения (54% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 1.12 мин; MS (ESpos): m/z = 311 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.35 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 7.33-7.48 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 8.81-8.86 (m, 1H).

Пример 30А.

8-(Бензилокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



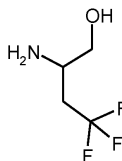
Раствор 15.7 г этил-8-(бензилокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (50.59 ммоль) в 253 мл 1,4-диоксана разбавили 253 мл 2N водного раствора едкого натра и перемешивали 14 ч при комнатной температуре. Затем разбавили 101 мл 6N водного раствора соляной кислоты. Образовавшуюся твердую фазу отфильтровали, дополнительно промыли водой и метил-трет-бутиловым эфиром и затем высушивали в течение ночи в вакууме при 40°C. Получили 15.49 г (108% теор. выхода) 8-(бензилокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.66$ мин; MS (ESpos): $m/z = 283.0$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.67$ (s, 3H), 3.2-3.8 (очень широкий пик воды), 5.41 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 9.02 (d, 1H).

Пример 31А.

рац-2-Амино-4,4,4-трифторбутан-1-ол



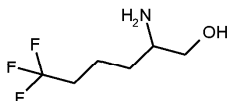
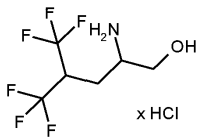
0.32 мл боргидрида лития (2 М в ТГФ, 0.65 ммоль, 2.5 экв.) поместили в 0.5 мл абс. ТГФ, разбавили 0.16 мл хлортриметилсилана (1.28 ммоль, 5 экв.) при КТ и перемешивали 5 мин при КТ. Затем порциями добавили 50 мг 2-амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты гидрохлорида (0.26 ммоль, 1 экв.), и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при КТ. Добавили 0.5 мл метанола, и смесь затем сгустили. Осадок разбавили 0.6 мл 20%-ного раствора гидроксида калия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 33 мг указанного в заголовке соединения (88% теор. выхода).

DCI-MS (метод 4): MS (ESpos): $m/z = 144$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.08$ -2.20 (m, 1H), 2.22-2.38 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H).

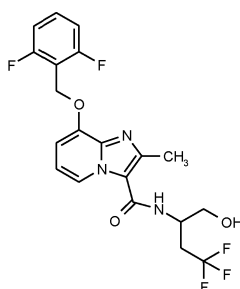
По аналогии с примером 31А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 1А, в которых боргидрид лития (1.7-2.5 экв.) и хлортриметилсилан (3.4-5 экв.) преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными аминокислотами в соответствии с общим режимом работы 1.

Таблица 1А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
32А	рац-2-амино-6,6,6-трифторгексан-1-ол  (75% теор. выхода)	DCI-MS (метод 4): MS (ESpos): $m/z = 172$ ($M+H$) ⁺
33А	рац-2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентан-1-ол-гидрохлорид  x HCl (55% теор. выхода)	DCI-MS (метод 4): MS (ESpos): $m/z = 226$ ($M+H$) ⁺

Пример 34А.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-(4,4,4-трифтор-1-гидроксипентан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



330 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1.04 ммоль), 399 мг (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометил-фторбората (TBTU, 1.24 ммоль) и 524 мг 4-метилморфолина (5.18 ммоль) поместили в 6.6 мл ДМФ. Через 10 мин при КТ добавили 371 мг (1.56 ммоль, чистота около 60%) 2-амино-4,4,4-трифторбутан-1-ола (пример 31А) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили около 200 мл воды, перемешивали еще 30 мин, образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли водой и высушивали в течение ночи в высоком вакууме. Получили 439 мг указанного в заголовке соединения (96% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 5): $R_t = 1.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 444$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.50$ (s, 3H), 2.55-2.72 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H), 5.12 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quint, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

По аналогии с примером 34А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 2А, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными аминами при описанных в общей технической инструкции 2 условиях реакции.

Таблица 2А

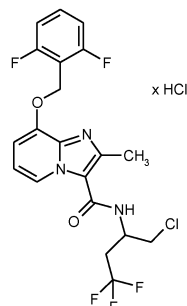
При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
35А	рац-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-(6,6,6-трифтор-1-гидроксигексан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (76% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.88$ мин MS (ESpos): $m/z = 472$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 1.51$ -1.79 (m, 4H), 2.19-2.40 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.41-3.57 (m, 2H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.82 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 8.52 (d, 1H).
36А	рац-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[5,5,5-трифтор-1-гидрокси-4-(трифторметил)пентан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-трифторацетат ^{а)} (52% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.90$ мин MS (ESpos): $m/z = 526$ (M-TFA+H) ⁺

а) Альтернативный процесс переработки: исходную реакционную смесь очистили непосредственно

с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты).

Пример 37А.

рац-N-(1-Хлор-4,4,4-трифторбутан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-гидрохлорида



2.48 г рац-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-(4,4,4-трифтор-1-гидроксипентан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 34А, 5.59 ммоль) поместили в дихлорметан. При 0°C по каплям добавили 1.22 мл тионилхлорида (16.77 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 2.78 г указанного в заголовке соединения (99.8% теор. выхода).

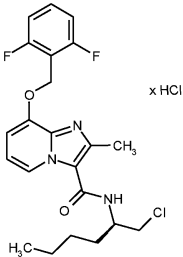
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESpos): $m/z = 462$ (M-HCl+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.60$ (s, 3H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.31-7.43 (m, 1H), 7.51-7.66 (m, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (br s, 1H).

По аналогии с примером 37А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 3А.

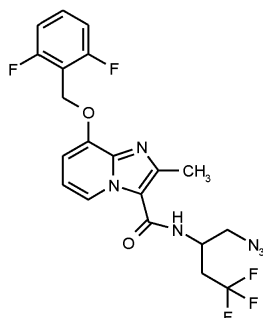
Таблица 3А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
38А	рац-N-(1-хлор-6,6,6-трифторгексан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-гидрохлорид (99% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.05$ мин MS (ESpos): $m/z = 490$ (M-HCl+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.52$-1.81 (m, 4H), 2.20-2.42 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.72-3.87 (m, 2H), 4.21-4.33 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.52-7.68 (m, 2H), 8.54 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H).
39А	рац-N-[1-хлор-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-гидрохлорид (98% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.15$ мин MS (ESpos): $m/z = 544$ (M-HCl+H)⁺

40A	<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-хлоргексан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидгидрохлорид  (98% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.06$ мин MS (ESpos): $m/z = 436$ (M-HCl+H)⁺

Пример 41А.

рац-*N*-(1-Азидо-4,4,4-трифторбутан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



195 мг рац-*N*-(1-хлор-4,4,4-трифторбутан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидгидрохлорида (пример 37А, 0.39 ммоль) поместили в 3.4 мл ДМФ, разбавили 254 мг азидата натрия (3.91 ммоль) и перемешивали 4 ч при 40°C. Затем перемешивали 5 ч при 60°C. Реакционную смесь разбавили водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты.

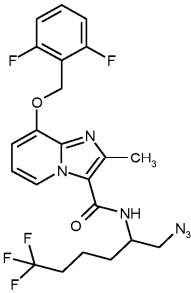
Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и очистили осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан:этиловый эфир уксусной кислоты 7:3, изократический режим). Получили 50 мг указанного в заголовке соединения (27% теор. выхода).

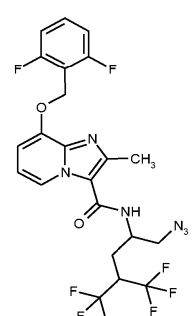
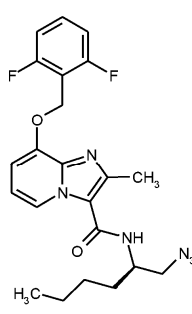
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 2.50$ (s, 3H), 2.58-2.78 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 4.47-4.58 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.55 (d, 1H).

По аналогии с примером 41А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 4А, в которых азид натрия (5-20 экв.) преобразовывали соответствующими хлоридами. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан:этиловый эфир уксусной кислоты-градиент или изократический режим).

Таблица 4А

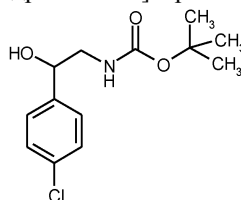
Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
42А	рац-<i>N</i>-(1-азидо-6,6,6-трифторгексан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид^{а)}  (25% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.03$ мин MS (ESpos): $m/z = 497$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): $\delta = 1.52$-1.70 (m, 4H), 2.20-2.41 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.52 (d, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quint, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).

43A	<i>rac</i>-<i>N</i>-[1-азидо-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (45% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.08$ мин MS (ESpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.06$-2.19 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 3.98-4.13 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quint, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.59 (d, 1H).
44A	<i>ent</i>-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-азидогексан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (37% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.04$ мин MS (ESpos): $m/z = 443$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.49-1.61 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quint, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).

a) Использовали 20 экв. азида натрия.

Пример 45А.

рац-трет-Бутил[2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат



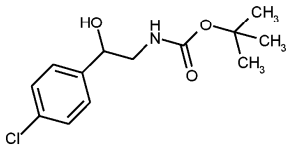
2.0 г рац-2-амино-1-(4-хлорфенил)этанол-гидрохлорида (9.61 ммоль) в 14 мл дихлорметана разбавили сначала 2.43 г триэтиламина (24.03 ммоль) и затем разбавили 2.35 г ди-трет-бутилкарбоната (10.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Разбавили дихлорметаном, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили в вакууме и высушили в высоком вакууме. Получили 2.72 г указанного в заголовке соединения (104% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.97$ мин MS (ESneg): $m/z = 272$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.33$ (s, 9H), 2.97-3.13 (m, 2H), 4.54-4.62 (m, 1H), 5.44 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.38 (d, 2H).

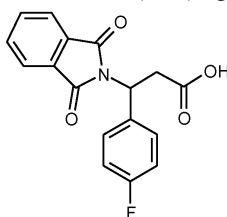
По аналогии с примером 45А получили указанный в табл. 5А пример, в котором ди-трет-бутилкарбонат в дихлорметане преобразовывали соответствующими коммерчески доступными аминами.

Таблица 5А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
46А	<i>рац</i>-трет-бутил-(2-гидрокси-2-фенилэтил)карбамат  (104% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 4): MS (ESpos): $m/z = 272$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.33$ (s, 9H), 2.97-3.13 (m, 2H), 4.54-4.62 (m, 1H), 5.44 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 7.19-7.38 (d, 2H).

Пример 47А.

рац-3-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-(4-фторфенил)пропионовая кислота



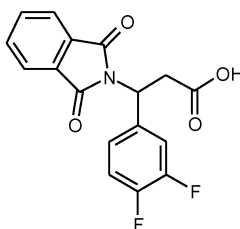
2.0 г рац-3-амино-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты (10.92 ммоль) и 1.62 г ангидрида фталевой кислоты (10.92 ммоль) растворили в 9 мл ДМФ и при 135°C нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор добавили до около 200 мл воды. Образовавшуюся твердую фазу перемешивали около 30 мин при КТ, затем отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 3.43 г указанного в заголовке соединения (86% теор. выхода, чистота около 86%).

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESpos): $m/z = 314$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3.24$ -3.34 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 5.63-5.70 (m, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.82-7.90 (m, 4H), 12.48 (br s, 1H).

Пример 48А.

рац-3-(3,4-Дифторфенил)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пропионовая кислота



Стадия 1:

697 г 3,4-дифторбенальдегида (4.76 моль, 1 экв.) с 495 г метандикарбоновой кислоты (4.76 моль, 1 экв.) и 733 г ацетата аммония (9.52 моль, 2 экв.) в 2788 мл этанола перемешивали 20 ч при обратном холодильнике в атмосфере аргона. Затем охладили до КТ и перемешивали в течение ночи при КТ. Выпавшие в осадок кристаллы вытянули, промыли этанолом и диэтиловым эфиром и высушили в вакууме. Получили 590 г (62% теор. выхода) рац-3-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты.

рац-3-Амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовая кислота: ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.27$ мин; MS (ESpos): $m/z = 202.0$ (M+H)⁺.

Стадия 2:

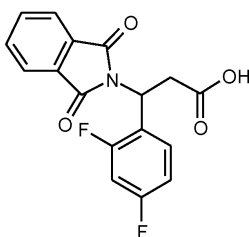
0.20 г (0.99 ммоль) рац-3-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты и 0.15 г (0.99 ммоль) ангидрида фталевой кислоты растворили в 0.8 мл ДМФ и при 135°C нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор добавили в около 9 мл воды. Полученную в результате суспензию дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 0.2 г указанного в заголовке соединения (61% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESpos): $m/z = 332$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3.24$ -3.33 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 5.63-5.70 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 4H), 12.51 (brs, 1H).

Пример 49А.

рац-3-(2,4-Дифторфенил)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пропионовая кислота



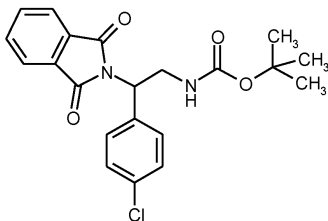
5.0 г рац-3-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропионовой кислоты (24.85 ммоль) и 3.68 г ангидрида фталевой кислоты (24.85 ммоль) растворили в 20 мл ДМФ и при 135°C нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор добавили в около 160 мл воды и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол 80:1, изократический режим) и затем с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 3.43 г указанного в заголовке соединения (27% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESpos): $m/z = 332$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3.24$ -3.34 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 5.89 (t, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 1H), 7.70 (q, 1H), 7.82-7.89 (m, 4H), 12.55 (br s, 1H).

Пример 50А.

рац-трет-Бутил[2-(4-хлорфенил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]карбамат



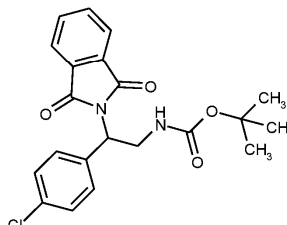
2.61 г рац-трет-бутил[2-(4-хлорфенил)-2-гидроксипропил]карбамата (пример 45А, 9.62 ммоль), 1.42 г фталимида (9.62 ммоль) и 3.78 г трифенилфосфина (14.43 ммоль) поместили при КТ в абс. ТГФ. Затем по каплям добавили 4.03 г (14.43 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты и перемешивали 30 мин при КТ. Реакционную смесь сгустили и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан:этиловый эфир уксусной кислоты 10:1). Получили 2.92 г указанного в заголовке соединения (55% теор. выхода, чистота около 73%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESpos): $m/z = 401$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.26$ (s, 9H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.80-7.85 (m, 4H).

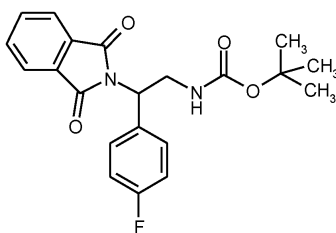
По аналогии с примером 50А получили указанный в табл. 6А пример, в котором фталимид, трифенилфосфин и диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты в ТГФ преобразовывали соответствующими спиртами.

Таблица 6А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
51А	рац-трет-бутил[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]карбамат  (55% теор. выхода, чистота около 73%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.22$ мин MS (ESpos): $m/z = 401$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 1.26$ (s, 9H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.80-7.85 (m, 4H).

Пример 52А.

рац-трет-Бутил[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-2-(4-фторфенил)этил]карбамат



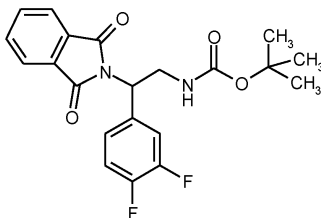
В атмосфере аргона раствор из 3.2 г рац-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты (пример 47A, 8.78 ммоль) поместили в 32 мл толуола и разбавили 1.33 г триэтиламина (13.18 ммоль), 98 мг 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (0.88 ммоль), 3.14 г дифенилфосфоразидата (11.42 ммоль), а также 6.51 г трет-бутанола (87.84 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи и затем разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и промыли водой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этилацетат 8:1; 6:1). Получили 959 мг указанного в заголовке соединения (28% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESpos): $m/z = 385$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.26$ (s, 9H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.84-3.95 (m, 1H), 5.32-5.39 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.80-7.89 (m, 4H).

Пример 53A.

рац-трет-Бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]карбамат



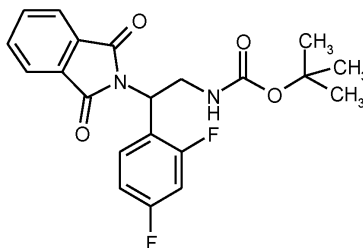
В атмосфере аргона раствор из 5.0 г рац-3-(3,4-дифторфенил)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пропионовой кислоты (пример 48A, 15.09 ммоль) и 3.06 г триэтиламина (30.19 ммоль) поместили в 65 мл толуола, разбавили 4.36 г дифенилфосфоразидата (15.85 ммоль) и перемешивали 3.5 ч при комнатной температуре. Затем добавили 65 мл трет-бутанола и перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. После охлаждения реакционный раствор сгустили и очистили с помощью флэш-хроматографии (растворитель: петролейный эфир/этиловый эфир уксусной кислоты 2:1, изократический режим). Получили 3.1 г указанного в заголовке соединения (45% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.19$ мин; MS (ESpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.26$ (s, 9H), 3.73-3.90 (m, 2H), 5.32-5.39 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 4H).

Пример 54A.

рац-трет-Бутил[2-(2,4-дифторфенил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]карбамат

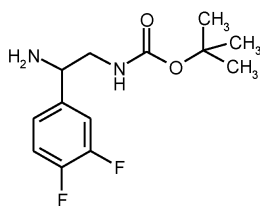


2.17 г рац-3-(2,4-дифторфенил)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пропионовой кислоты (пример 49A, 6.54 ммоль) и 1.32 г триэтиламина (13.07 ммоль) в атмосфере аргона поместили в 23.8 мл абс. толуола. Добавили 1.89 г дифенилфосфоразидата (6.86 ммоль) при КТ и перемешивали 3.5 ч при КТ с водяным охлаждением и затем добавили 23.8 мл трет-бутанола и перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. После охлаждения реакционный раствор сгустили и очистили с помощью флэш-хроматографии (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 2:1). Получили 650 мг указанного в заголовке соединения (24% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺.

Пример 55A.

рац-трет-Бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамат



6.13 г рац-трет-бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-карбамата (пример 53А, чистота около 60%, около 9.14 ммоль) поместили в 13.1 мл 40%-ного водного раствора метиламина и перемешивали в течение ночи при 60°C в закрытом сосуде. Реакционную смесь сгустили, и очистили осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан:метанол:диэтиламин 30:1:0.1; 20:1:0.1). Получили 1.83 г указанного в заголовке соединения (74% теор. выхода).

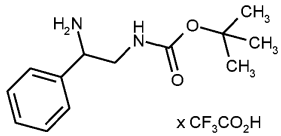
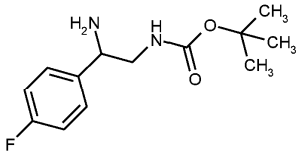
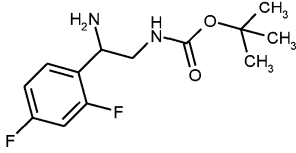
ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESpos): $m/z = 273$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.33$ (s, 9H), 1.96 (br s, 2H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 6.76-6.82 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H).

По аналогии с примером 55А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 7А, в которых раствор метиламина преобразовывали соответствующими фталимидами.

Таблица 7А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
56А	рац-трет-бутил-[2-амино-2-(4-хлорфенил)этил]карбамат-трифторацетат ¹⁾ (41% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин MS (ESpos): $m/z = 271$ (M+H-TFA)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.31$ (s, 9H), 3.28-3.44 (m, 2H), 4.31 (br s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.42 (br s, 3H).

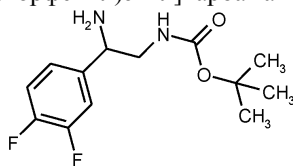
57A	<i>rac</i>-трет-бутил-(2-амино-2-фенилэтил)карбамат-трифторацетат ¹⁾  x CF₃CO₂H (45% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.59 мин MS (ESpos): m/z = 237 (M+H-TFA)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.34 (s, 9H), 3.28-3.46 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 8.43 (br s, 3H).
58A	<i>rac</i>-трет-бутил-[2-амино-2-(4-фторфенил)этил]карбамат ²⁾  (85% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.60 мин MS (ESpos): m/z = 255 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.33 (s, 9H), 1.89 (br s, 2H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.11 (t, 2H), 7.36 (dd, 2H).
59A	<i>rac</i>-трет-бутил-[2-амино-2-(2,4-дифторфенил)этил]карбамат  (около 86% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.65 мин MS (ESpos): m/z = 273 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.31 (s, 9H), 1.91 (br s, 2H), 2.97-3.14 (m, 2H), 4.12 (t, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.99-7.17 (m, 2H), 7.54 (q, 1H).

¹⁾ Полученный исходный продукт сгустили и с помощью препаративной ВЭЖХ очистили еще один раз (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты).

²⁾ Условия реакции: 20 экв. метиламина [40%-ный раствор в воде]; 7 ч при 60°C.

Пример 60A.

ent-трет-Бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамат (энантиомер A)



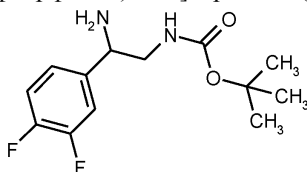
100 мг *rac*-трет-бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамата (пример 55A) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 80% изогексан, 20% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Выход: 43 мг энантиомер A (99% чистота, >99% ee).

R_t = 4.58 мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 61A.

ent-трет-Бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамат (энантиомер B):



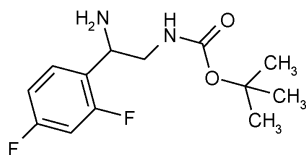
100 мг *rac*-трет-бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамата (пример 55A) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 80% изогексан, 20% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Выход: 44 мг энантиомер B (99% чистота, >99% ee) R_t = 5.61 мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм,

250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 62А.

ent-трет-Бутил[2-амино-2-(2,4-дифторфенил)этил]карбамат (энантиомер А)



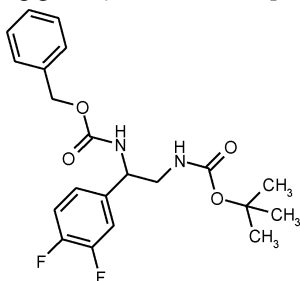
435 мг примера 59А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 80% изогексан, 20% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм]. Для удаления остатка растворителя продукт растворили в ацетонитриле/воде и лиофилизировали.

Выход: 182 мг (97% чистота, >99% ee).

Энантиомер В: $R_t = 5.25$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 63А.

ent-Бензил-трет-бутил-[1-(3,4-дифторфенил)этан-1,2-диил]бис-карбамат



300 мг ent-трет-бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамата (энантиомер А) (пример 60А; 1.10 ммоль) поместили в 5 мл сухого ТГФ и примешали 1.15 мл диизопропилэтиламина (6.6 ммоль, 6 экв.), 26 мг N,N-диметиламинопиридин (0.22 ммоль, 0.2 экв.) и затем по каплям 0.31 мл бензилового эфира хлормуравьиной кислоты (2.2 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре, затем сгустили, растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли водой.

Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок хроматографировали на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Получили 336 мг (75% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

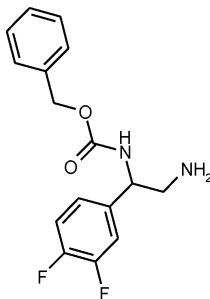
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.14$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 407.3$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.3$ (s, 9H); 3.13 (t, 2H); 4.65 (q, 1H); 5.00 (q, 2H); 6.88 (t, 1H); 7.1 (br. s., 1H); 7.21-7.40 (m, 7H); 7.80 (d, 1H).

Пример 64А.

ent-Бензил-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]карбамат



335 мг ent-бензил-трет-бутил-[1-(3,4-дифторфенил)этан-1,2-диил]бис-карбамата (пример 63А; 0.824 ммоль) разбавили 16.5 мл 2N раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Дополнительно добавили 16.5 мл 4N раствора соляной кислоты в 1,4-диоксане и перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили, разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 252.4 мг (84% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

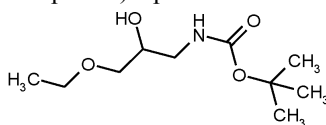
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 307.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.82-1.95$ (br. s, 2H); 2.70 (d, 2H); 4.49 (q, 1H); 5.00 (m, 2H); 7.1 (br. s., 1H); 7.21-7.40 (m, 7H); 7.80 (d, 1H).

Пример 65А.

рац-трет-Бутил(3-этокси-2-гидроксипропил)карбамат

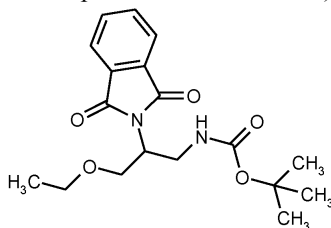


3 г рац-1-амино-3-этокси-2-пропанол-гидрохлорида (19.28 ммоль, 1 экв.) поместили в 40 мл дихлорметана, с 5.7 мл триэтиламина (40.9 ммоль, 2.1 экв.) и затем разбавили 4.96 мл ди-трет-бутилкарбоната (21.6 ммоль, 1.12 экв.). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, разбавили дихлорметаном и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили с помощью сульфата магния, отфильтровали и сгустили. Осадок высушили в высоком вакууме. Получили 3.73 г исходного продукта (88% теор. выхода), который далее использовали без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.10$ (t, 3H); 1.39 (s, 9H); 2.85 (dt, 1H); 3.02 (dt, 1H); 3.20-3.30 (m, 2H); 3.40 (q, 2H); 3.55-3.60 (m, 1H); 4.75 (d, 1H); 6.61 (t, 1H).

Пример 66А.

рац-трет-Бутил[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-этоксипропил]карбамат



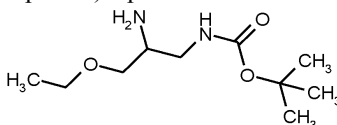
3.73 г рац-трет-бутил(3-этокси-2-гидроксипропил)карбамата (17 ммоль, 1 экв.), 2.50 г фталимида (17 ммоль, 1 экв.) и 6.69 г трифенилфосфина (25.52 ммоль, 1.5 экв.) поместили при КТ в 70 мл сухого ТГФ. По каплям добавили 5.06 мл диизопропилазодикарбоксилата (25.5 ммоль, 1.5 экв.) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме. Исходный продукт разбавили метанолом, ацетонитрилом и водой до 90 мл и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (материал колонки: Sunfire C18 5 мкм 75×30 мм; поток 56 мл/мин; элюент: 45% система очистки воды Milli-Q/50% ацетонитрил/5% 1% водного раствора муравьиной кислоты; объем закачки: 0.5 мл; детекция при длине волны: 210 нм). Получили 4.88 г указанного в заголовке соединения (82% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESpos): $m/z = 349.3$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.02$ (t, 3H); 1.25 (s, 9H); 3.34-3.48 (m, 4H); 3.65 (dd, 1H); 3.81 (dd, 1H); 4.32-4.38 (m, 1H); 7.10 (t, 1H); 7.80-7.90 (m, 4H).

Пример 67А.

рац-трет-Бутил(2-амино-3-этоксипропил)карбамат

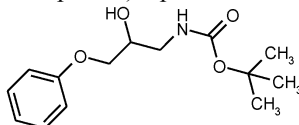


4.88 г рац-трет-бутил[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-этокси-пропил]карбамата (14.0 ммоль, 1 экв.) поместили в 12 мл 40%-ного водного раствора метиламина и преобразовывали в течение 1.5 ч при 100°C в микроволновой печи. Реакционную смесь сгустили, осадок растворили в 10 мл толуола и опять сгустили. Данный этап повторили несколько раз. Осадок затем хроматографировали на силикагеле (элюент: дихлорметан/метанол 10:1). Получили 470 мг (15% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.10$ (t, 3H); 1.38 (s, 9H); 3.03-3.20 (m, 3H); 3.34-3.48 (m, 4H); 6.95 (t, 1H).

Пример 68А.

рац-трет-Бутил(2-гидрокси-3-феноксипропил)карбамат



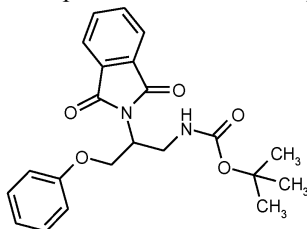
1.13 г рац-1-амино-3-феноксипропан-2-ол-гидрохлорида (5.5 ммоль, 1 экв.) поместили в 11.5 мл ди-

хлорметана, разбавили 1.64 мл триэтиламина (11.7 ммоль, 2.1 экв.) и затем 1.43 мл ди-трет-бутилкарбоната (6.21 ммоль, 1.12 экв.). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, разбавили дихлорметаном и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили с помощью сульфата магния, отфильтровали и сгустили. Осадок высушили в высоком вакууме. Получили 1.5 г исходного продукта (количественный выход), который далее использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESpos): $m/z = 268.2$ (M+H)⁺.

Пример 69А.

рац-трет-Бутил[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-феноксипропил]карбамат

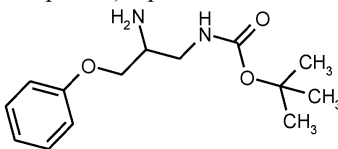


1.5 г рац-трет-бутил(2-гидрокси-3-феноксипропил)карбамата (5.6 ммоль, 1 экв.), 0.99 г фталимида (6.73 ммоль, 1.2 экв.) и 2.21 г трифенилфосфина (8.4 ммоль, 1.5 экв.) поместили при КТ в 23 мл сухого тетрагидрофурана. По каплям добавили 1.70 мл диизопропилазодикарбоксилата (8.4 ммоль, 1.5 экв.) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. LC/MS показали полное превращение в процессе реакции. Реакционную смесь сгустили и очистили посредством хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera; циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты-градиент в качестве растворителя). Получили 1.08 г указанного в заголовке соединения (48% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESpos): $m/z = 397.3$ (M+H)⁺.

Пример 70А.

рац-трет-Бутил(2-амино-3-феноксипропил)карбамат

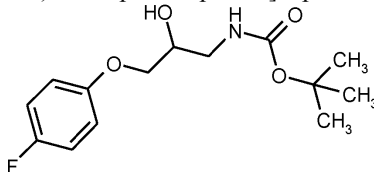


1.08 г рац-трет-бутил[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-феноксипропил]карбамата (2.72 ммоль, 1 экв.) поместили в 5 мл 40%-ного водного раствора метиламина и преобразовывали в течение 2 ч при 100°C в микроволновой печи. Реакционную смесь сгустили, и осадок затем хроматографировали на силикагеле (Biotage Isolera; растворитель: дихлорметан/метанол градиент). Получили 200 мг (27% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.57$ мин; MS (ESpos): $m/z = 267.1$ (M+H)⁺.

Пример 71А.

рац-трет-Бутил-[3-(4-фторфенокси)-2-гидроксипропил]карбамат

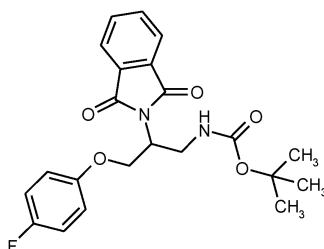


0.93 г рац-1-амино-3-(4-фторфенокси)пропан-2-ола (5.07 ммоль, 1 экв.) поместили в 10.5 мл дихлорметана и сначала разбавили 1.5 мл триэтиламина (10.7 ммоль, 2.1 экв.) и затем разбавили 1.31 мл ди-трет-бутилкарбоната (5.68 ммоль, 1.12 экв.). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Затем разбавили дихлорметаном и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок использовали в последующем применении без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.89$ мин; MS (ESpos): $m/z = 286.2$ (M+H)⁺.

Пример 72А.

рац-трет-Бутил[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-(4-фторфенокси)пропил]карбамат



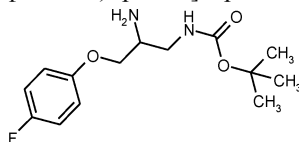
1.5 г рац-трет-бутил-[3-(4-фторфенокси)-2-гидроксипропил]карбамата (5.26 ммоль, 1 экв.), 0.93 г фталимида (6.31 ммоль, 1.2 экв.) и 2.07 г трифенилфосфина (7.9 ммоль, 1.5 экв.) поместили при КТ в 22 мл сухого ТГФ. По каплям добавили 1.56 мл диизопропилазодикарбоксилата (7.9 ммоль, 1.5 экв.) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме и очистили посредством хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera; циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты-градиент в качестве растворителя). Получили 1.97 г указанного в заголовке соединения (90% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.14$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 415.3$ ($M+H$)⁺.

Пример 73А.

рац-трет-Бутил[2-амино-3-(4-фторфенокси)пропил]карбамат

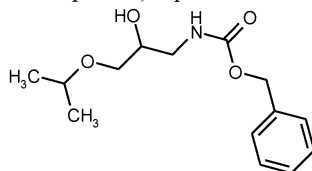


1.97 г рац-трет-бутил[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-(4-фторфенокси)пропил]-карбамата (4.75 ммоль, 1 экв.) поместили в 5 мл 40%-ного водного раствора метиламина и преобразовывали в течение 2 ч при 100°C в микроволновой печи. Реакционную смесь сгустили и осадок затем хроматографировали на силикагеле (Biotage Isolera; растворитель: дихлорметан/метанол градиент). Получили 900 мг (67% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 285.1$ ($M+H$)⁺.

Пример 74А.

рац-Бензил(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)карбамат

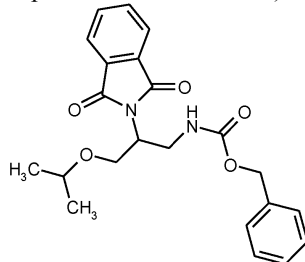


1 г рац-1-амино-3-изопропоксипропан-2-ола (7.5 ммоль, 1 экв.) поместили в 25 мл ТГФ, разбавили 1.16 мл бензильного эфира хлормуравьиной кислоты (8.3 ммоль, 1.1 экв.), 3.9 мл диизопропилэтиламина (22.5 ммоль, 3 экв.) и 183 мг N,N-диметиламинопиридина (1.5 ммоль, 0.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ и через около 30 мин разбавили 5 мл ДМФ. Через дополнительные 2.5 ч при КТ сгустили досуха. Осадок растворили этиловым эфиром уксусной кислоты, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок использовали в последующем применении без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.80$ мин; MS (ESpos): $m/z = 268.2$ ($M+H$)⁺.

Пример 75А.

рац-Бензил-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-изопропоксипропил]карбамат



1.28 г рацемического бензил(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)карбамата (4.79 ммоль, 1 экв.), 0.85 г фталимида (5.75 ммоль, 1.2 экв.) и 1.88 г трифенилфосфина (7.2 ммоль, 1.5 экв.) поместили при КТ в 20 мл сухого тетрагидрофурана. По каплям добавили 1.42 мл диизопропилазодикарбоксилата (7.2 ммоль, 1.5 экв.) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме и очи-

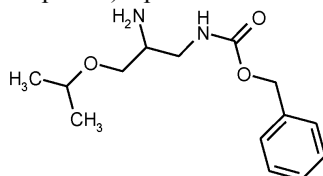
стили посредством хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera; циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты-градиент в качестве растворителя). Получили 2.3 г (66% чистота; 78% теор. выхода) указанного в заголовке соединения (с примесью диизопропилгидразин-1,2-дикарбоксилата).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESpos): $m/z = 397.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.91$ (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.50 (гепт, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.79 (t, 1H), 4.31 (q, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.52 (t, 1H), 7.80-7.86 (m, 4H).

Пример 76А.

рац-Бензил(2-амино-3-изопропоксипропил)карбамат



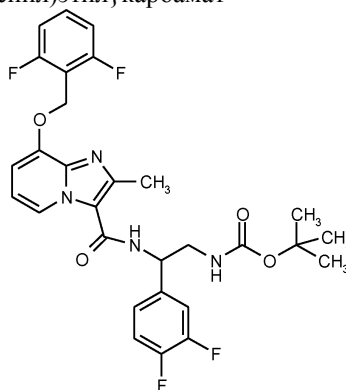
2.3 г рац-бензил-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-3-изопропокси-пропил]карбамата (5.6 ммоль, 1 экв.) растворили в 30 мл этанола, разбавили 7.3 мл 40%-ного водного раствора метиламина (84.4 ммоль, 15 экв.) и перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь сгустили, и осадок затем хроматографировали на силикагеле (Biotage Isolera; растворитель: дихлорметан/метанол градиент). Получили 730 мг (49% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.59$ мин; MS (ESpos): $m/z = 267.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.05$ (d, 6H), 1.74 (br. s, 2H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.50 (q, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H).

Пример 77А.

рац-трет-Бутил[2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамат



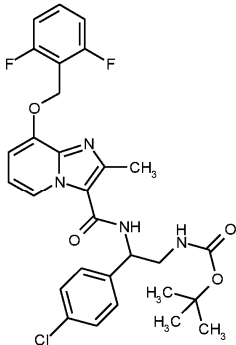
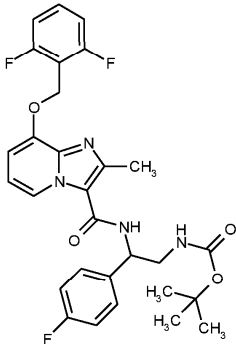
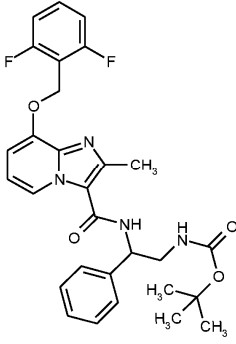
200 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0.63 ммоль), 242 мг рац-(бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ, 0.75 ммоль) и 318 мг 4-метилморфолина (3.14 ммоль) поместили в 4.3 мл ДМФ. При КТ добавили 242 мг рац-трет-бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамата (пример 55А, 0.75 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили около 16 мл воды, перемешивали еще 30 мин, образовавшиеся осадки отфильтровали и промыли водой. Твердую фазу обрабатывали около 4 мл ацетонитрила в течение 10 мин в ультразвуковой ванне, отфильтровали и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Получили 355 мг указанного в заголовке соединения (96% теор. выхода).

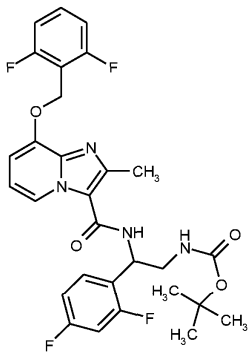
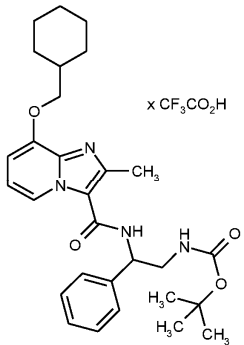
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESpos): $m/z = 573$ ($M+H$)⁺.

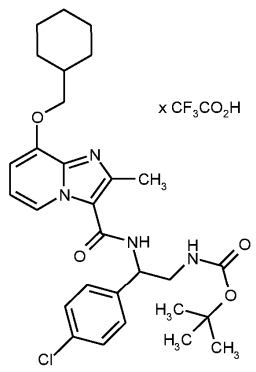
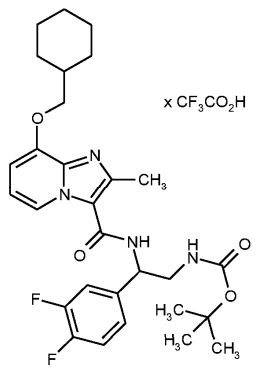
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 3.29-3.46 (m, 2H), 5.15 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.36-7.51 (m, 2H), 7.59 (q, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

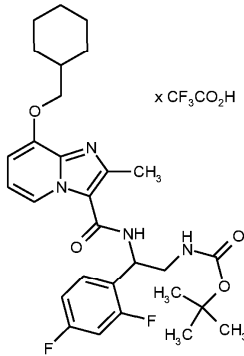
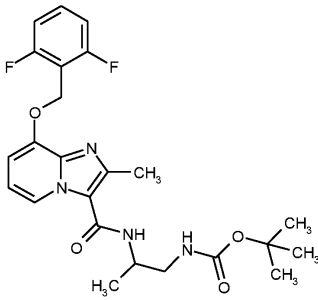
Получили указанные в табл. 8А примеры, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту преобразовывали соответствующими полученными в соответствии с описанием выше или коммерчески доступными аминами (1.1-1.5 экв.) и 4-метилморфолином (4-6 экв.) при описанных в общей технической инструкции 3 условиях реакции.

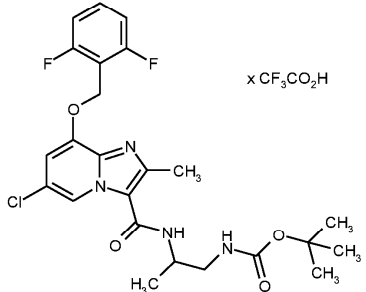
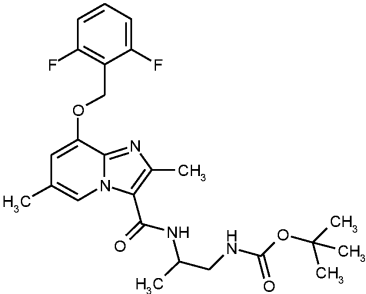
Таблица 8А

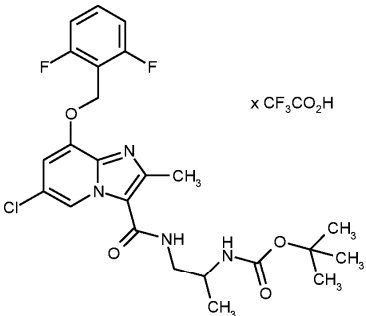
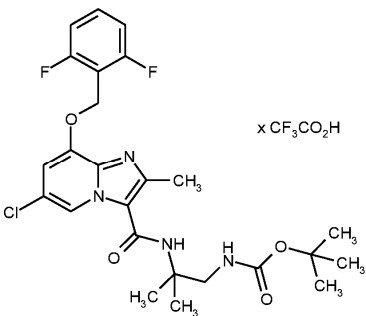
При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
78А	<i>рац</i>-трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]этил}карбамат  (88% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.13$ мин MS (ESpos): $m/z = 571$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 3.29-3.46 (m, 2H), 5.16 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.59 (quint, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).
79А	<i>рац</i>-трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-(4-фторфенил)этил}карбамат  (99% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.03$ мин MS (ESpos): $m/z = 555$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 3.29-3.46 (m, 2H), 5.18 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.13-7.26 (m, 4H), 7.43 (dd, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).
80А	<i>рац</i>-трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-фенилэтил}карбамат  (63% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.06$ мин MS (ESpos): $m/z = 537$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 3.28-3.46 (m, 2H), 5.19 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.38 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.57 (d, 1H).

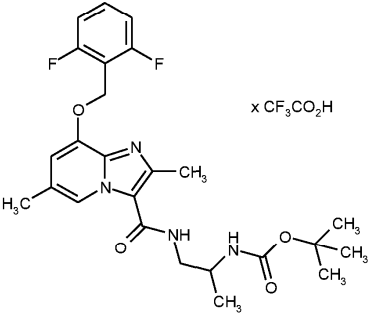
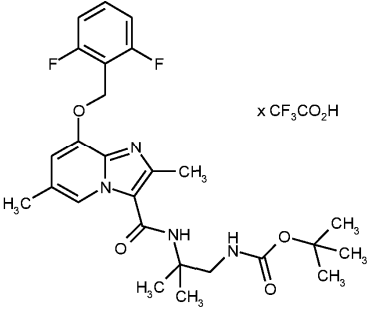
81A	<i>ent</i>-трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-(2,4-дифторфенил)этил}карбамат  (64% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.07$ мин MS (ESpos): $m/z = 573$ (M+H)⁺
82A	<i>rac</i>-трет-бутил-[2-({8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-фенил-этил]карбамат-трифторацетат  (41% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.09$ мин MS (ESpos): $m/z = 507$ (M-TFA+H)⁺

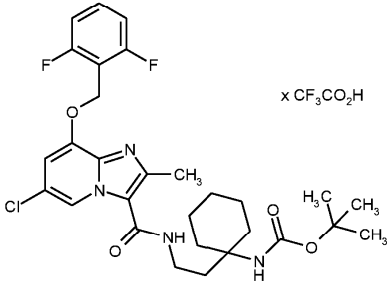
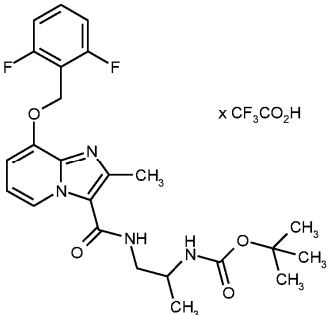
83A	<i>rac</i>-трет-бутил-[2-(4-хлорфенил)-2-({[8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил}амино)этил]карбамат-трифторацетат  (67% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.17$ мин MS (ESpos): $m/z = 541$ (M-TFA+H)⁺
84A	<i>rac</i>-трет-бутил-[2-(({[8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил}амино)-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамат-трифторацетат  (58% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.17$ мин MS (ESpos): $m/z = 543$ (M-TFA+H)⁺

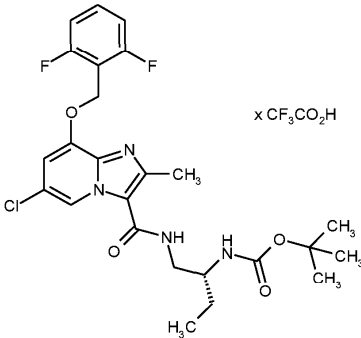
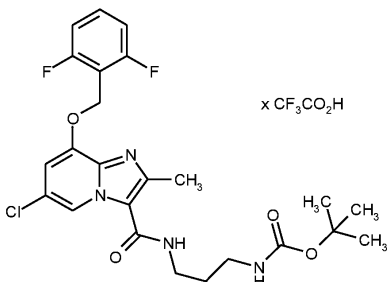
85A	<i>ent</i>-трет-бутил-[2-({[8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил}амино)-2-(2,4-дифторфенил)этил]карбамат-трифторацетат  (42% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.17$ мин MS (ESpos): $m/z = 543$ (M-TFA+H)⁺
86A	<i>rac</i>-трет-бутил-{2-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил}амино]пропил}карбамат  (57% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.04$ мин MS (ESpos): $m/z = 475$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.14$ (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 3.04-3.20 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 3H), 7.22 (t, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 8.61 (d, 1H).

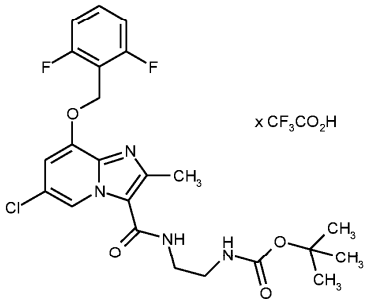
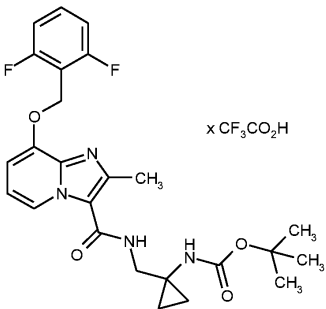
87A	<i>рац</i>-трет-бутил-2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]пропил} карбамат-трифторацетат  (74% теор. выхода, чистота около 80%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.11$ мин MS (ESpos): $m/z = 509$ (M-TFA+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.15$ (d, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.60 (quintett, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.72 (s, 1H).
88A	<i>рац</i>-трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]пропил} карбамат  (78% теор. выхода, чистота около 93%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.95$ мин MS (ESpos): $m/z = 489$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.13$ (d, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.01-3.19 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.53-7.63 (m, 2H), 8.43 (s, 1H).

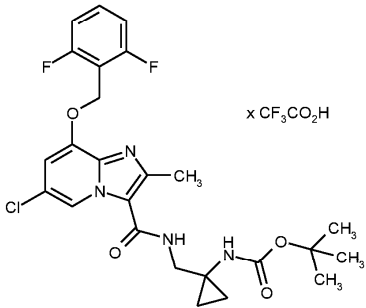
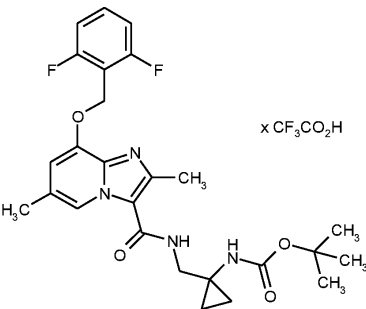
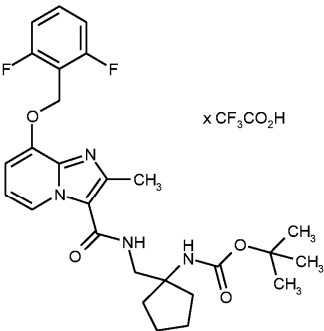
89A	<i>рац</i>-трет-бутил-1-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]пропан-2-ил} карбамат-трифторацетат ¹⁾  (74% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.15$ мин MS (ESpos): $m/z = 509$ (M-TFA+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.07$ (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 3.20-3.37 (m, 2H), 3.69-3.82 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.61 (quintett, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H).
90A	трет-бутил-2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпропил} карбамат-трифторацетат ¹⁾  (72% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.23$ мин MS (ESpos): $m/z = 523$ (M-TFA+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.31$ (s, 6H), 1.34 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 3.31 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 8.69 (s, 1H).

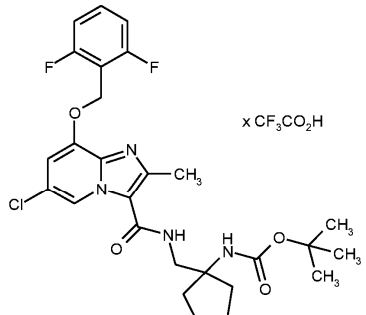
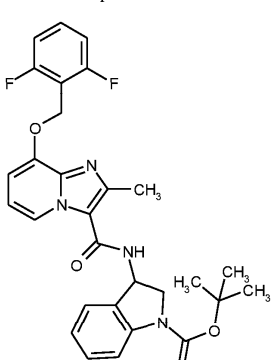
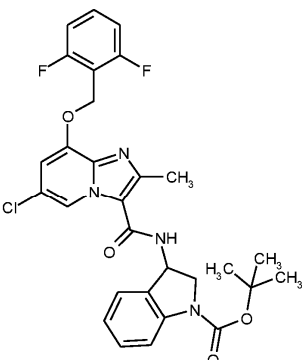
91A	<i>rac</i>-трет-бутил-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]пропан-2-ил} карбамат-трифторацетат ¹⁾  (70% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.95$ мин MS (ESpos): $m/z = 489$ (M-TFA+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСO-d₆): $\delta = 1.08$ (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.69-3.82 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.41 (br s, 1H), 7.61 (quintett, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H).
92A	трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпропил} карбамат-трифторацетат ¹⁾  (66% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.00$ мин MS (ESpos): $m/z = 503$ (M-TFA+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСO-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 6H), 1.34 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.32 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.61 (quintett, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H).

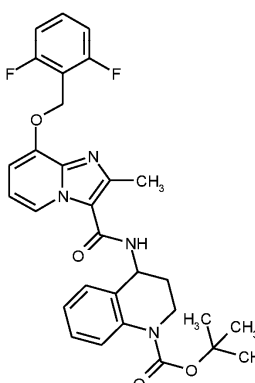
93A	трет-бутил-(1-{2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]этил}циклогексил)карбамат-трифторацетат  (91% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.36$ мин MS (ESpos): $m/z = 577$ (M-TFA+H)⁺
94A	<i>рац</i>-трет-бутил-{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]пропан-2-ил}карбамат-трифторацетат  (71% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.88$ мин MS (ESpos): $m/z = 475$ (M-TFA+H)⁺

95A	<i>ent</i>-трет-бутил-1-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]бутан-2-ил} карбамат-трифторацетат  (81% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.17$ мин MS (ESpos): $m/z = 523$ (M-TFA+H)⁺
96A	трет-бутил-3-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]пропил} карбамат-трифторацетат  (80% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.10$ мин MS (ESpos): $m/z = 509$ (M-TFA+H)⁺

97A	трет-бутил-1-((6-хлор-8-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)аминоэтил)карбамат-трифторацетат  (76% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.11$ мин MS (ESpos): $m/z = 495$ (M-TFA+H)⁺
98A	трет-бутил-1-((8-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)аминометил)циклопропил)карбамат-трифторацетат  (80% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.90$ мин MS (ESpos): $m/z = 487$ (M-TFA+H)⁺

99A	трет-бутил-(1-{{(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино}метил} циклопропил)карбамат-трифторацетат  (66% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.20$ мин MS (ESpos): $m/z = 521$ (M-TFA+H)⁺
100A	трет-бутил-(1-{{(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино}метил} циклопропил)карбамат-трифторацетат  (86% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.93$ мин MS (ESpos): $m/z = 501$ (M-TFA+H)⁺
101A	трет-бутил-(1-{{(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино}метил} циклопентил)карбамат-трифторацетат  (73% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.04$ мин MS (ESpos): $m/z = 515$ (M-TFA+H)⁺

102A	трет-бутил-(1-{{(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино}метил} цикlopентил)карбамат-трифторацетат  (85% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.36$ мин MS (ESpos): $m/z = 549$ (M-TFA+H)⁺
103A	<i>рац</i>-трет-бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]индолин-1-карбоксилат  (83% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.16$ мин MS (ESpos): $m/z = 535$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.52$ (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 3.69 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.64-5.73 (m, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (quintett, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.67 (d, 1H).
104A	<i>рац</i>-трет-бутил-3-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]индолин-1-карбоксилат ²⁾  (87% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.39$ мин MS (ESpos): $m/z = 569$ (M+H)⁺

105A	<i>rac</i>-трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилат³⁾  (75% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.14$ мин MS (ESpos): $m/z = 549$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.49$ (s, 9H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 5.27 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.94-7.11 (m, 3H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.59 (quintet, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

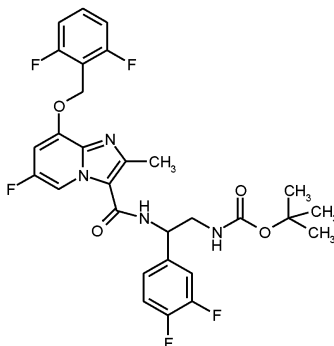
¹⁾ Переработка: исходную реакционную смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты).

²⁾ Переработка: очистили осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан:метанол 200:1).

³⁾ Переработка: очистили осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан:этиловый эфир уксусной кислоты 2:1).

Пример 106A.

ent-трет-Бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамат



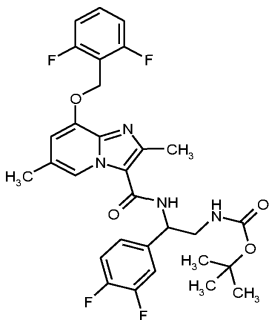
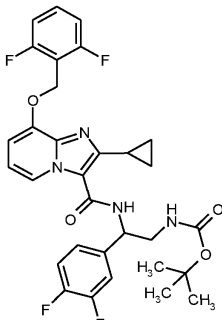
90 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 11A; 0.268 ммоль, 1 экв.), 132 мг О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (0.348 ммоль, 1.4 экв.) и 0.132 мл N,N-диизопропилэтиламина (0.803 ммоль, 3 экв.) поместили в 0.85 мл ДМФ, при КТ разбавили 102 мг ent-трет-бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамата (пример 60A) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой, перемешивали еще 30 мин и образовавшиеся осадки отфильтровали и промыли водой, небольшим количеством ацетонитрила и метанолом. Получили 148 мг (85% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

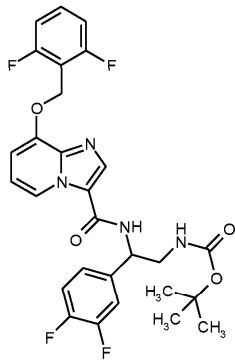
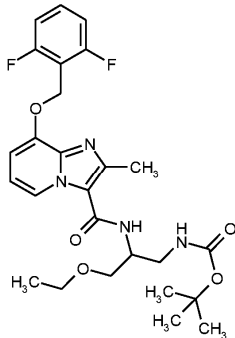
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.24$ мин; MS (ESpos): $m/z = 591.4$ ($M+H$)⁺.

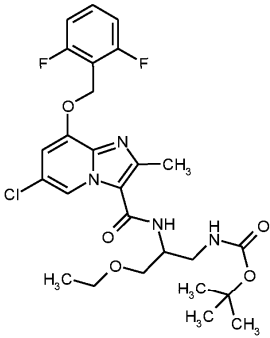
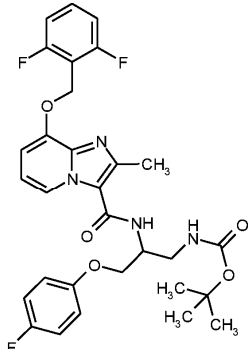
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.34$ (s, 9H), 2.58 (s, 3H; частично перекрыт сигналом ДМСО), 3.35-3.45 (m, 2H; частично перекрыт сигналом H₂O), 5.15 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

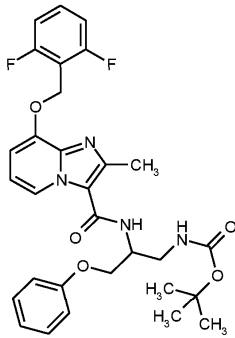
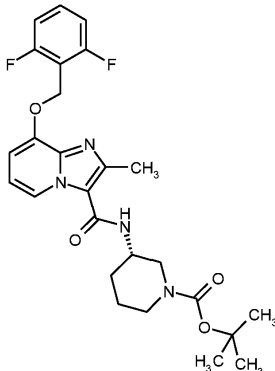
Получили указанные в табл. 9A примеры, в которых примеры 3A, 16A, 21A, 25A или 28A преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными или полученными в соответствии с описанными методами аминами и N,N-диизопропилэтиламином при описанных в показательной технологической инструкции 3 условиях реакции.

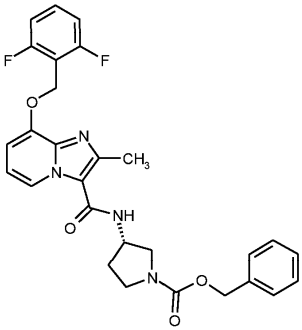
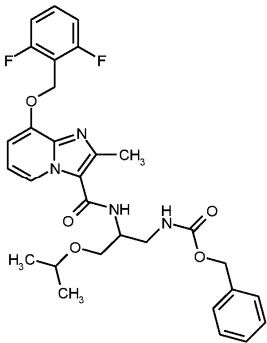
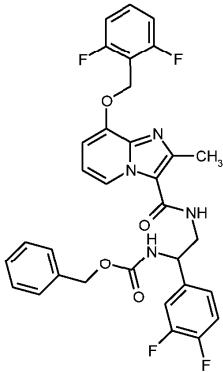
Таблица 9А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
107А	<i>ent</i>-трет-бутил-2-[(2-{8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамат  (94% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.13$ мин MS (ESpos): $m/z = 587 (M+H)^+$ ^1H-ЯМР (400 MHz, $DMCO-d_6$): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.28 (s, 3H); 2.52 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 2H; перекрыт сигналом H_2O), 5.13 (q, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.36-7.51 (m, 2H); 7.60 (quint, 1H), 8.19 (d, 1 H); 8.38 (s, 1H).
108А	<i>ent</i>-трет-бутил-2-[(2-{2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамат  (79% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.23$ мин MS (ESpos): $m/z = 599.4 (M+H)^+$ ^1H-ЯМР (400 MHz, $DMCO-d_6$): $\delta = 0.9 - 1.05$ (m, 4 H); 1.35 (s, 9H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H); 3.31-3.48 (m, 2H; перекрыт сигналом H_2O), 5.13 (q, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.22 (m, 1 H); 7.35-7.48 (m, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.41 (d, 1 H); 8.51 (d, 1H).

109A	<i>ent</i>-трет-бутил-{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамат  (64 % теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.13$ мин MS (ESpos): $m/z = 559.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.30$ (s, 9H), 3.29-3.35 (m, 2H, перекрыт сигналом H₂O), 5.13 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.00 – 7.12 (m, 3H); 7.21 (m, 1H); 7.23 (t, 2H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.30 (s, 1H); 8.71 (d, 1H), 8.99 (d, 1H).
110A	<i>rac</i>-трет-бутил-{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-этоксипропил}карбамат  (65% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.93$ мин MS (ESpos): $m/z = 519.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.10$ (t, 3H); 1.35 (s, 9H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.23 (t, 2H), 3.45 – 3.52 (m, 4H); 4.20 (m, 1H); 5.31 (s, 2H), 6.90 – 7.08 (m, 3H); 7.20 (t, 2H); 7.52 – 7.61 (m, 2H); 8.62 (d, 1H).

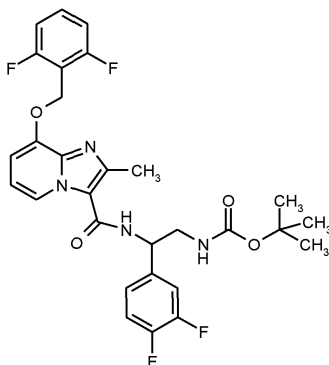
111A	<i>рац</i>-трет-бутил-2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-этоксипропил}карбамат  (86% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.18$ мин MS (ESpos): $m/z = 553.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.10$ (t, 3H); 1.37 (s, 9H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.47 – 3.51 (m, 4H); 4.21 (q, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.20 (s, 1H); 7.23 (t, 2H), 7.59 (quint, 1H), 7.61 (d, 1H); 8.70 (s, 1 H).
112A	<i>рац</i>-трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-(4-фторфенокси)пропил}карбамат  (14% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.09$ мин MS (ESpos): $m/z = 585.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.30 (перекрыт сигналом воды; 2H), 4.04 (q, 2H), 4.40 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 – 7.05 (m, 4H), 7.09 (t, 1H); 7.11 (t, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.60 (q, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

113A	<i>rac</i>-трет-бутил-{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-феноксипропил}карбамат  (41% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.09$ мин MS (ESpos): $m/z = 557.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.34$ (s, 9H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.30 (перекрыт сигналом воды; 2H), 4.08 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 – 7.05 (m, 5H), 7.09 (t, 1H); 7.21 (t, 2 H), 7.27 (t, 2H), 7.58 (q, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).
114A	<i>ent</i>-трет-бутил-(3<i>S</i>)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат  (68% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.95$ мин MS (ESpos): $m/z = 501.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.37$ (s, 9H), 1.40 – 1.48 (m, 1H); 1.60 – 1.70 (m, 2H); 1.86 – 1.93 (m, 1 H); 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 2.85 – 3.10 (m, 2H); 3.51 – 3.91 (m, 3H); 5.30 (s, 2H); 6.92 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.23 (t, 2H); 7.59 (quint, 1H), 7.71 (br. s, 1H); 8.60 (d, 1H).

115A	<i>ent</i>-бензил-(3<i>S</i>)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат  (66% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.97$ мин MS (ESpos): $m/z = 521.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.90 - 2.02$ (m, 1H); 2.11 – 2.21 (m, 1H); 2.49 (s, 3H); 3.31 – 3.69 (m, 4 H); 4.50 (m, 1H); 5.08 (s, 2H); 5.30 (s, 2 H); 6.91 (t, 1H); 7.02 (d, 1 H); 7.23 (t, 2H); 7.25 – 7.37 (m, 5H); 7.59 (quint, 1H), 8.11 (d, 1H); 8.51 (d, 1H).
116A	<i>rac</i>-бензил-{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-3-изопропоксипропил} карбамат  (42% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.21$ мин MS (ESpos): $m/z = 567.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.08$ (d, 6H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.20 – 3.35 (m, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.55 (q, 1 H), 4.20 (m, 1H), 5.00 (s, 2 H), 5.31 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.00 (d, 1 H), 7.20 – 7.30 (m, 7H), 7.38 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (q, 1H), 8.60 (d, 1H).
117A	<i>ent</i>-бензил-{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-1-(3,4-дифторфенил)этил} карбамат  (55% теор. выхода) Исходя из Примера 64A	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.08$ мин MS (ESpos): $m/z = 607.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 2.30$ (s, 3H); 3.46 – 3.63 (m, 2H); 4.88 – 5.05 (m, 3H); 5.30 (s, 2H); 6.90 (t, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.15 – 7.48 (m, 10H); 7.58 (q, 1H); 7.88 (t, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.51 (d, 1H).

Пример 118A.

ent-трет-Бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил} карбамат



1.50 г 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (4.71 ммоль), 1.67 г (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (TBTU, 5.18 ммоль) и 2.38 г 4-метилморфолина (23.5 ммоль) поместили в 30 мл ДМФ. При КТ добавили 1.48 г ent-трет-бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамата (пример 60А, 5.42 ммоль) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вылили в около 250 мл воды, выпавшую в осадок твердую фазу перемешивали около 30 мин при КТ. Затем отфильтровали, промыли водой и твердую фазу затем высушили в высоком вакууме. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол = 100/1). Получили 2.18 г указанного в заголовке соединения (81% теор. выхода).

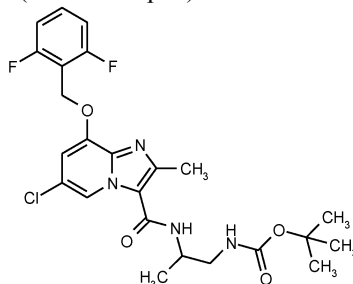
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.12$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 573$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 3.29-3.46 (m, 2H), 5.15 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.36-7.51 (m, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

Пример 119А.

ent-трет-Бутил {2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]пропил} карбамат (энантиомер А)



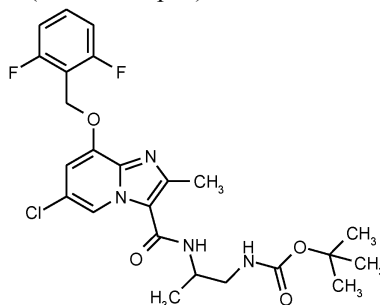
227 мг примера 87А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол, поток 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: энантиомер А: 74 мг (>99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 4.66$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток: 1.0 мл/мин; 25°C; детекция: 230 нм].

Пример 120А.

ent-трет-Бутил {2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]пропил} карбамат (энантиомер В)



227 мг примера 87А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол, поток 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: энантиомер В: 58 мг (>99% ee).

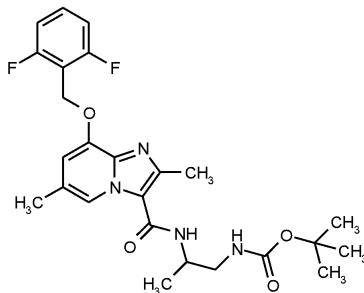
Энантиомер В: $R_t = 5.90$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток 1.0 мл/мин; 25°C; детекция: 230 нм].

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.13$ (d, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 4.05-4.17

(m, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.71 (s, 1H).

Пример 121А.

ent-трет-Бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]пропил} карбамат (энантиомер А)



215 мг примера 88А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

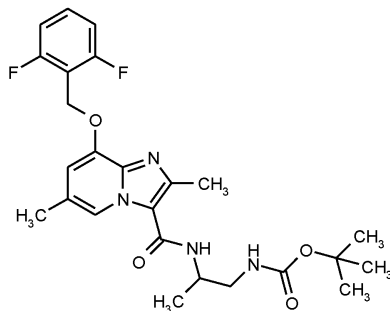
Энантиомер А (еще с примесями) растворили в 0.5 мл метанола и 2.5 мл трет-бутил-метилового эфира и снова очистили [колонки: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 25 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер А: 48 мг (>99% ee).

Энантиомер А: R_t = 7.48 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 122А.

ent-трет-Бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]пропил} карбамат (энантиомер В)



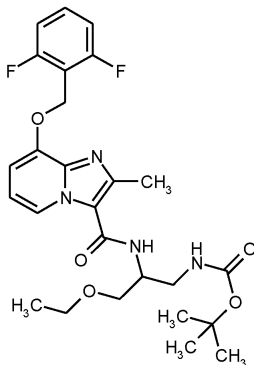
215 мг примера 88А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 67 мг (>99% ee).

Энантиомер В: 11.28 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 123А.

ent-трет-Бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-этоксипропил} карбамат (энантиомер А)



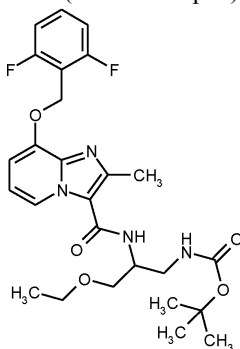
211 мг примера 110А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер А: 84 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 7.56$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 124А.

ent-трет-Бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-этоксипропил} карбамат (энантиомер В)



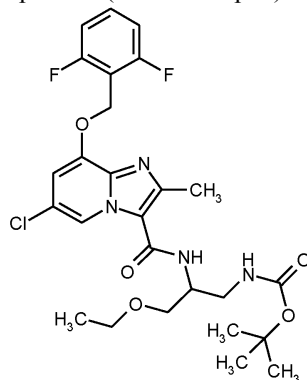
211 мг примера 110А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 82 мг (99% ee).

Энантиомер В: $R_t = 9.71$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 125А.

ent-трет-Бутил {2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-этоксипропил} карбамат (энантиомер А)



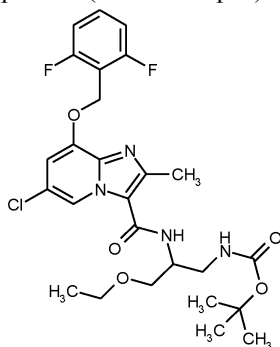
270 мг примера 111А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер А: 114 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 4.66$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 126А.

ent-трет-Бутил {2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-этоксипропил} карбамат (энантиомер В)



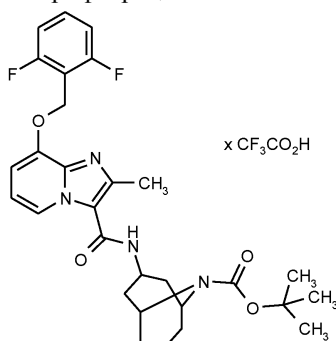
270 мг примера 111А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 118 мг (99% ee).

Энантиомер В: $R_t = 6.75$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 127А.

трет-Бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат-трифторацетат



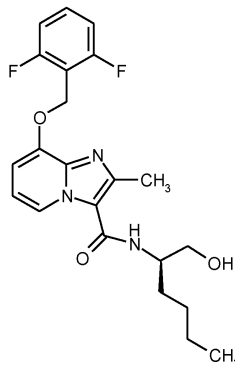
400 мг (1.07 ммоль) (8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил-хлорид-гидрохлорида (пример 22А) поместили в 40 мл сухого ТГФ. Затем добавили 309 мг (1.29 ммоль) трет-бутил-3-амино-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата и 554 мг (4.29 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 620 мг указанного в заголовке соединения (88% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESpos): $m/z = 541$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.40$ (s, 9H), 1.62-1.79 (m, 7H), 1.81-2.06 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 4.78-4.90 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.25 (t, 3H), 7.41 (br s, 1H), 7.60 (quint, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H).

Пример 128А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-[(2R)-1-гидроксигексан-2-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



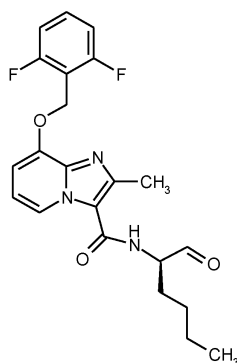
2 г 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 3А, 6.28 ммоль, 1 экв.), 2.2 г (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ; 6.9 ммоль, 1.1 экв.) и 3.45 мл 4-метилморфолина (31.4 ммоль, 5 экв.) поместили в 15 мл дихлорметана и 10 мл ДМФ. При КТ добавили 810 мг (R)-(-)-2-амино-1-гексанола (6.9 ммоль, 1.1 экв.) и перемешивали 3 ч. Затем разбавили дихлорметаном и водой и 1N водного раствора соляной кислоты довели до уровня pH 4. Органическую фазу отделили, и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы дважды промыли водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Сырьевую смесь очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод 9). Получили 1066 мг (41% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESpos): $m/z = 418.2$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 1.23-1.70 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.39-3.54 (m, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.74 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.53 (d, 1H).

Пример 129А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[(2R)-1-оксогексан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



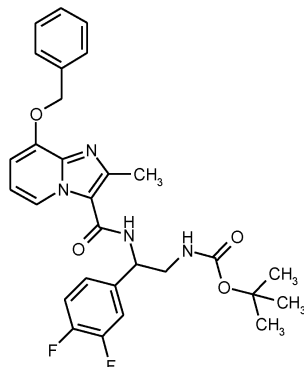
1.14 г периодинана Десс-Мартина (2.7 ммоль, 1.5 экв.) поместили в 25 мл дихлорметана и при -20°C разбавили 0.145 мл пиридина (1.8 ммоль, 1 экв.) и 750 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[(2R)-1-гидроксигексан-2-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 3А, 1.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при данной температуре. Затем при ледяном охлаждении разбавили 1N водного раствора едкого натра и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 899 мг (около 70% чистота; 90% теор. выхода) целевого соединения, которое далее не очищали.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.00$ мин [Hydrat: 0.83 мин] MS (ESpos): $m/z = 416.3$ ($M+H$)⁺ [Hydrat: 434.3 ($M+H$)⁺].

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 1.20-1.95 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 4.30-4.38 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.10 (s, 1H).

Пример 130А.

ent-трет-Бутил[2-({[8-(бензилокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил}амино)-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамат



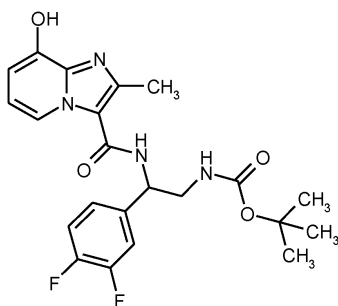
4.90 г 8-(бензилокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 30А, 17.36 ммоль, 1 экв.), 6.13 г (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ, 19 ммоль, 1.1 экв.) и 9.5 мл N-метилморфолина (8.78 г, 86.8 ммоль, 5 экв.) в 110 мл ДМФ разбавили ent-трет-бутил[2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамата (Эдукт 60А, 19.96 ммоль, 1.15 экв.). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем вылили в 800 мл воды и экстрагировали 800 мл и 300 мл этилового эфира уксусной кислоты. Органическую фазу промыли 300 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили и сгустили до около 15 мл. Осадок перемешали в 90 мл трет-бутилметилового эфира, отфильтровали, промыли 30 мл трет-бутилметилового эфира и затем н-пентаном и высушили в вакууме. Получили 7.30 г (75% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESpos): $m/z = 537.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta =$ ppm 1.33 (s, 9H), 2.61 (s, 3H), 5.11-5.21 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.84-6.95 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.43 (m, 7H), 8.20 (d, 2H), 8.52 (d, 2H).

Пример 131А.

ent-трет-Бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-{{[8-(гидрокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил}амино}этил]карбамат



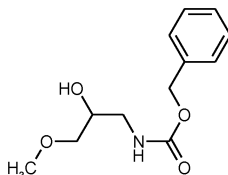
6.90 г ent-трет-бутил[2-({[8-(бензилокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил}амино)-2-(3,4-дифторфенил)этил]карбамата (пример 130А, 12.8 ммоль, 1 экв.) поместили в 207 мл 1:1:1 смеси из этанола/ТГФ/дихлорметана и разбавили 0.69 г 10%-ного палладия на активированном угле. Гидрировали в течение ночи при КТ и нормальном давлении. Затем добавили 500 мл дихлорметана, и реакционную смесь при 40°C отфильтровали через силикагель, промыли дихлорметаном и высушили в вакууме. Получили 5.20 г (83% теор. выхода; чистота 92%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.84$ мин; MS (ESpos): $m/z = 447.3$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.33$ (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 5.10-5.22 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.36-7.54 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.43 (d, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 132А.

рац-Бензил(2-гидрокси-3-метоксипропил)карбамат



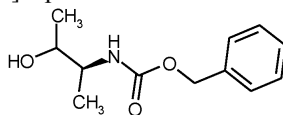
5.0 г (47.6 ммоль) рац-1-амино-3-метоксипропан-2-ола поместили в ТГФ (158 мл), разбавили 7.36 мл (52.3 ммоль) бензилхлорокарбоната, 24.85 мл (142.7 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 1.16 г (9.5 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. 3.7 мл (26.2 ммоль) бензилхлорокарбоната и затем добавили 15 мл ДМФ к реакционному раствору и перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь сгустили и разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты. Затем промыли водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Водную фазу сгустили, осадок в этиловом эфире уксусной кислоты растворили, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Обе фракции добавили вместе и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол-градиент: 100:0 к 10:1). Получили 12.16 г (81% теор. выхода, чистота 76%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.68$ мин MS (ESIpos): $m/z = 240$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.90$ -2.98 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 5H), 3.58-3.66 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H).

Пример 133А.

Бензил-[(2S)-3-гидроксипропан-2-ил]карбамат



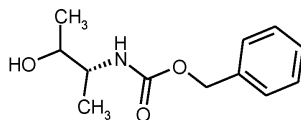
В атмосфере аргона 810 мг бензил-[(2S)-3-оксипропан-2-ил]карбамата (пример 150А, 3.7 ммоль, 1 экв.) поместили в 12 мл сухого ТГФ и 12 мл метанола и при 0°C разбавили 208 мг боргидрида натрия (5.5 ммоль, 1.5 экв.). Через 2 ч при 0°C сгустили, осадок разбавили водой и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и четырежды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили. Получили 777 мг (90% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

Смесь диастереоизомеров в соотношении 2:1. Основной диастереоизомер: ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESpos): $m/z = 224.1$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.01$ (m, 6H), 3.43-3.51 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.34-7.38 (m, 5H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 134А.

Бензил-[(2R)-3-гидроксипропан-2-ил]карбамат



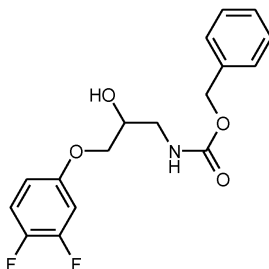
В атмосфере аргона 885 мг бензил-[(2R)-3-оксобутан-2-ил]карбамата (пример 151A, 4 ммоль, 1 экв.) поместили в 13 мл ТГФ и 13 мл метанола и преобразовали 227 мг боргидрида натрия (6 ммоль, 1.5 экв.) по аналогии с примером 133A и переработали. Получили 830 мг (92% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

Смесь диастереоизомеров в соотношении 2:1. Основной диастереоизомер: ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESpos): $m/z = 224.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.01$ (m, 6H), 3.43-3.51 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.34-7.38 (m, 5H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 135A.

рац-Бензил-[3-(3,4-дифторфенокси)-2-гидроксипропил]карбамат

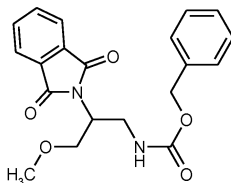


1 г рац-1-амино-3-(3,4-дифторфенокси)пропан-2-ола (4.9 ммоль, 1 экв.) растворили в 16 мл ТГФ и разбавили 0.76 мл бензильного эфира хлормуравьиной кислоты (0.9 г, 5.4 ммоль, 1.1 экв.) и затем 2.6 мл N,N-диизопропилэтиламина (1.9 г, 14.8 ммоль, 3 экв.) и 0.12 г 4-диметиламинопиридина. Перемешивали 30 мин при КТ. Затем добавили 2 мл ДМФ и перемешивали в течение ночи при КТ. Сгустили, и затем растворили осадок в этиловом эфире уксусной кислоты. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 2.2 г (96% теор. выхода, чистота 73%) в качестве исходного продукта и использовали далее без очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.00$ мин; MS (ESpos): $m/z = 338.2$ ($M+H$)⁺.

Пример 136A.

рац-Бензил-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-3-метоксипропил]карбамат



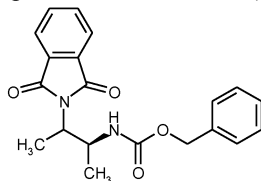
12.10 г (38.4 ммоль, 76%-ный) рац-бензил(2-гидрокси-3-метоксипропил)карбамата (пример 132A), 6.79 г (46.1 ммоль) 1H-изоиндол-1,3(2H)-диона и 15.12 г (57.7 ммоль) трифенилфосфина поместили в ТГФ (158 мл). По каплям добавили 11.4 мл (57.7 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты и затем перемешивали 10 мин при КТ. Затем сгустили, и осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты -градиент: 3:0 к 2:1). Фракции продукта сгустили. Получили 14.84 г (97% теор. выхода, чистота 93%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.95$ мин. MS (ESIpos): $m/z = 369$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3.22$ (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.63 (dd, 1H), 3.80 (t, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.56 (t, 1H), 7.81-7.90 (m, 4H).

Пример 137A.

Бензил-[(2S)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бутан-2-ил]карбамат



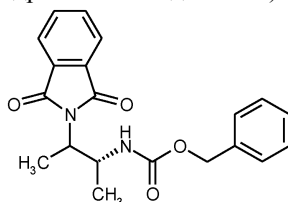
В атмосфере аргона 0.72 г бензил-[(2S)-3-гидроксипропан-2-ил]карбамата (пример 133A, 3.3 ммоль, 1 экв.), 0.57 г 1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (3.9 ммоль, 1.2 экв.) и 1.3 г трифенилфосфина (4.9 ммоль, 1.5 экв.) растворили в 15 мл ТГФ и при КТ разбавили 1.1 г ди-трет-бутил(Е)-дiazен-1,2-дикарбоксилата (DI-

AD, 4.9 ммоль, 1.5 экв.). Перемешивали в течение ночи при КТ, разбавили 2 каплях воды и Extrelut® и сгустили. Осадок очистили через картридж, содержащий силикагель, (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 g) (градиент циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты от 5% до 100%). Полученный исходный продукт оставили в течение ночи в смеси из 5 мл метанола и 1 мл воды. Полученную твердую фазу отфильтровали, промыли смесью небольшого количества метанола/воды и высушили в вакууме. Фильтрат очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод 9). В результате получили 692 мг (53% теор. выхода, чистота 87%) указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров в соотношении около 4:1).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 353.2$ (M+H)⁺.

Пример 138А.

Бензил-[(2R)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бутан-2-ил]карбамат

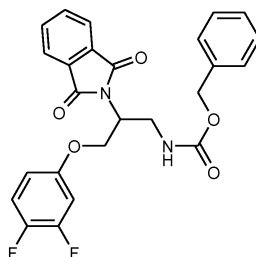


В атмосфере аргона 0.82 г бензил-[(2R)-3-гидроксипутан-2-ил]карбамата (пример 134А, 3.3 ммоль, 1 экв.) преобразовали 0.57 г 1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (фталимид, 3.9 ммоль, 1.1 экв.) по аналогии с примером 137А и переработали. Получили 1.25 г (72% теор. выхода; чистота 75%) указанного в заголовке соединения (отношение диастереоизомеров около 3:1).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 353.2$ (M+H)⁺.

Пример 139А.

рац-Бензил-[3-(3,4-дифторфенокси)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пропил]карбамат

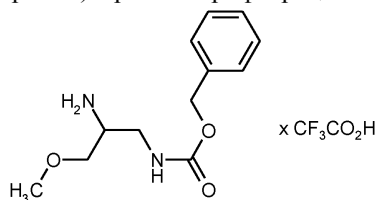


2.2 г рац-бензил-[3-(3,4-дифторфенокси)-2-гидроксипропил]карбамата (пример 135А, 6.5 ммоль, 1 экв.) преобразовали 1.2 г 1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (фталимид, 7.8 ммоль, 1.2 экв.) по аналогии с примером 137А и переработали. Получили 1.78 г (54% теор. выхода; чистота 93%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESpos): $m/z = 467.2$ (M+H)⁺.

Пример 140А.

рац-Бензил(2-амино-3-метоксипропил)карбамат трифторацетат



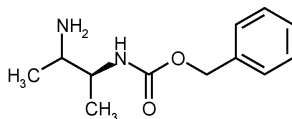
14.13 г (35.7 ммоль, 93% без загрязнений) рац-бензил-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-3-метоксипропил]карбамата (пример 136А) разбавили 123 мл (1.43 моль) метиламина (40%-ный в воде). Реакционную смесь перемешивали 35 мин при 60°C в закрытом сосуде. Затем сгустили, трижды растворили в метаноле и опять сгустили, и осадок очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Еще содержащие примеси фракции продукта очистили с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Получили 9.7 г (69.5% теор. выхода, чистота 90%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.46$ мин. MS (ESIpos): $m/z = 239$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 3.18$ -3.58 (m, 8H, перекрыт сигналом воды), 5.05 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.48 (t, 1H), 7.82-8.01 (br. s, 2H).

Пример 141А.

Бензил-[(2S)-3-аминобутан-2-ил]карбамат

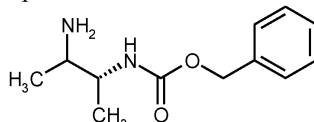


600 мг бензил-[(2S)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бутан-2-ил]карбамата (пример 137A, 1.7 ммоль, 1 экв.) суспендировали в 10 мл метанола и при КТ разбавили 2.9 мл 40%-ного водного раствора метиламина (2.6 г, 34 ммоль, 20 экв.). Оставили в течение ночи при КТ и затем разбавили Extre-lut® и сгустили. Осадок очистили через картридж, содержащий силикагель, (Biotage Isolera SNAP Cartridge KP-Sil 25 г, элюент: дихлорметан/метанол 95:5 bis 0:100). Получили 293 мг (43% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.49$ мин; MS (ESpos): $m/z = 223.2$ (M+H)⁺.

Пример 142A.

Бензил-[(2R)-3-аминобутан-2-ил]карбамат



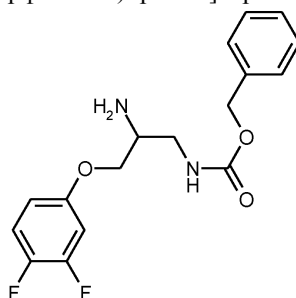
1.2 г бензил-[(2R)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бутан-2-ил]карбамата (пример 138A, 3.4 ммоль, 1 экв.) преобразовали по аналогии с примером 141A и переработали. Полученный исходный продукт повторно очистили после хроматографии на силикагеле с использованием препаративной ВЭЖХ (метод 9). Получили 147 мг (19% теор. выхода) указанного в заголовке соединения (Отношение диастереоизомеров около 3:1).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.48$ мин; MS (ESpos): $m/z = 223.1$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.90$ (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.4 (br. s, 2H); 2.63-2.80 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H; частично перекрыт сигналом воды); 5.01 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

Пример 143A.

рац-Бензил-[2-амино-3-(3,4-дифторфенокси)пропил]карбамат

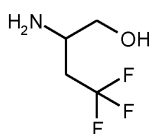


1.8 г рац-бензил-[3-(3,4-дифторфенокси)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пропил]-карбамата (пример 139A) растворили в 25 мл этанола, разбавили 4.8 мл 40%-ного водного раствора метиламина (56 ммоль, 15 экв.) и перемешивали в течение 4.5 ч при 60°C. Реакционную смесь сгустили, и осадок затем хроматографировали на силикагеле (Biotage Isolera; растворитель: дихлорметан/метанол градиент). Получили 600 мг (45% теор. выхода; чистота 93%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.66$ мин; MS (ESpos): $m/z = 337.2$ (M+H)⁺.

Эдукт 144A.

рац-2-Амино-4,4,4-трифторбутан-1-ол



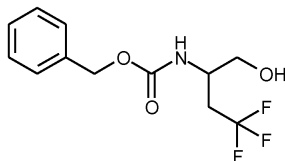
12.9 мл 2 М раствора боргидрида лития в ТГФ (25.8 ммоль, 2.5 экв.) поместили в 20 мл ТГФ, разбавили 6.5 мл хлортриметилсилана (51.1 ммоль, 5 экв.) и перемешивали 5 мин при КТ. Затем порциями добавили 2.0 г рац-2-амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты гидрохлорида (10.3 ммоль, 1 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем по каплям разбавили 20.4 мл метанола и после завершения добавления сгустили. Осадок разбавили 12 мл 20%-ного водного раствора гидроксида калия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические растворы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 1.58 г (96% теор. выхода; чистота 90%) указанного в заголовке соединения.

MS (метод 10): $m/z = 144.0$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.54$ (br. s, 2H), 1.97-2.15 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 1H), 2.84-2.98 (m, 1H), 3.24 (d, 2H), 4.78 (br. s, 1H).

Эдукт 145A.

рац-Бензил-(4,4,4-трифтор-1-гидроксипутан-2-ил)карбамат



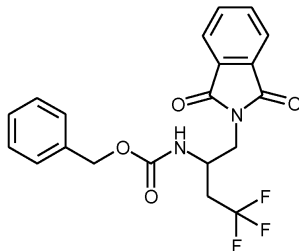
400 мг рац-2-амино-4,4,4-трифторбутан-1-ола (пример 144А, 2.5 ммоль, чистота около 90%, 1 экв.) в 36 мл 1,4-диоксана разбавили при КТ 0.38 мл 50%-ного водного раствора карбоната калия (1.7 ммоль, 0.68 экв.) и 0.54 мл бензильного эфира хлормуравьиной кислоты (3.8 ммоль, 1.5 экв.) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Затем добавили 0.11 мл бензильного эфира хлормуравьиной кислоты (0.76 ммоль, 0.3 экв.) и 0.08 мл 50%-ного водного раствора карбоната калия (0.35 ммоль, 0.14 экв.) и далее перемешивали 30 мин при КТ. После концентрации в вакууме очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Полученный исходный продукт растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 490 мг (70% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.81$ мин; MS (ESpos): $m/z = 278.1$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 2.20$ -2.38 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.28-3.42 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.96-5.08 (m, 3H), 7.26-7.39 (m, 5H).

Эдукт 146А.

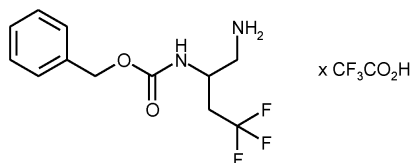
рац-Бензил-[1-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат



В атмосфере аргона 1.58 г рац-бензил-(4,4,4-трифтор-1-гидроксипутан-2-ил)карбамата (пример 145А, 5.70 ммоль, 1 экв.), 0.84 г 1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (фталимид, 5.70 ммоль, 1 экв.) и 2.24 г трифенилфосфина (8.54 ммоль, 1.5 экв.) растворили в 28 мл ТГФ и при КТ разбавили 1.84 г ди-трет-бутил(Е)-дiazen-1,2-дикарбоксилата (DIAD, 8.54 ммоль, 1.5 экв.). Перемешивали 30 мин при КТ и затем разбавили смесью воды/ацетонитрила. После очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты) получили 1.92 г (79% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESpos): $m/z = 407.2$ (M+H)⁺.

Эдукт 147А рац-бензил(1-амино-4,4,4-трифторбутан-2-ил)карбамат трифторацетат



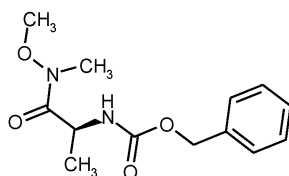
1.86 г рац-бензил-[1-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамата (пример 146А, 4.35 ммоль, 1 экв.) растворили в 15.0 мл 40%-ного водного раствора метиламина (174 ммоль, 40 экв.) и перемешивали 30 мин при 60°C в закрытой колбе. Реакционную смесь сгустили, и осадок затем очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 1.25 г (74% теор. выхода) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 277.2$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 2.57$ -2.71 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.88-8.08 (br. s, 3H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком DMSO].

Пример 148А.

ent-Бензил{(2S)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}карбамат

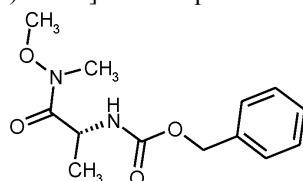


В атмосфере аргона 2 г N-[(бензилокси)карбонил]-L-аланина (9 ммоль, 1 экв.) растворили в 30 мл ТГФ и после добавления 1.9 г (11 ммоль, 1.2 экв.) 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина и 3 мл 4-метилморфолина (2.7 г, 27 ммоль, 3 экв.) перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Добавили 0.96 г (9.8 ммоль, 1.1 экв.) N,O-диметилгидроксиламин-гидрохлорида и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем сгустили, осадок разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и промыли 1N водного раствора соляной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, сгустили, и осадок высушили в вакууме. Получили 2.25 г (61% теор. выхода; чистота 65%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.82$ мин; MS (ESpos): $m/z = 267.1$ ($M+H$)⁺.

Пример 149A.

ent-Бензил{(2R)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}карбамат



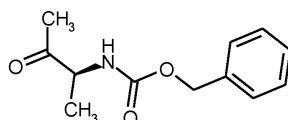
В атмосфере аргона 2 г N-[(бензилокси)карбонил]-D-аланина (9 ммоль, 1 экв.) растворили в 30 мл ТГФ и после добавления 1.9 г (11 ммоль, 1.2 экв.) 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина, 3 мл 4-метилморфолина (2.7 г, 27 ммоль, 3 экв.) и 0.96 г (9.8 ммоль, 1.1 экв.) N,O-диметилгидроксиламин-гидрохлорида перемешивали в течение ночи при КТ. Затем сгустили, осадок разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и с 1N водного раствора соляной кислоты, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, сгустили, и осадок высушили в вакууме. Получили 2.11 г (64% теор. выхода; чистота 61%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.82$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 267.1$ ($M+H$)⁺.

Пример 150A.

Бензил-[(2S)-3-оксобутан-2-ил]карбамат



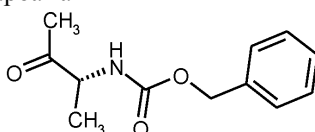
В атмосфере аргона 1000 мг бензил{(2S)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}карбамата (пример 148A, 3.8 ммоль, 1 экв.) растворили в 19.5 мл ТГФ и охладили до -78°C. При данной температуре медленно добавили 4 мл 1.4 М раствора метилмагнийбромид в 1:3 ТГФ/толуоле (6 ммоль, 1.5 экв.). Перемешивали 5 мин при -78°C и 1 ч при комнатной температуре и оставили в течение ночи при КТ. Затем добавили при ледяном охлаждении 0.27 мл воды и сгустили. Осадок разбавили водой и 1N водного раствора соляной кислоты и четырежды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 813 мг (88% теор. выхода; чистота 90%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин; MS (ESpos): $m/z = 222.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.17$ (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.67 (d, 1H).

Пример 151A.

Бензил-[(2R)-3-оксобутан-2-ил]карбамат



В атмосфере аргона 1000 мг бензил{(2R)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}карбамата (пример 149A, 3.8 ммоль, 1 экв.) растворили в 19.5 мл ТГФ и охладили до -78°C. При данной температуре медленно добавили 4 мл 1.4 М раствора метилмагнийбромид в 1:3 ТГФ/толуола (6 ммоль, 1.5 экв.). Затем перемешивали 5 мин при -78°C и 1 ч при комнатной температуре и оставили в течение ночи при

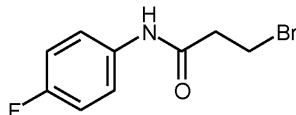
КТ. Затем при ледяном охлаждении добавили 0.27 мл воды и затем сгустили. Осадок разбавили водой и 1N водного раствора соляной кислоты и четырежды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 888 мг (97% теор. выхода) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин; MS (ESpos): $m/z = 222.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.17$ (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.68 (d, 1H).

Пример 152A.

3-Бром-N-(4-фторфенил)пропанамид



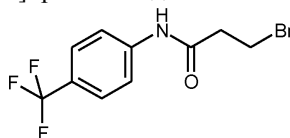
5.75 мл 4-фторанилина (6.65 г, 59.88 ммоль, 1 экв.) поместили в 65 мл ТГФ, при -78°C разбавили 33 мл 2 М раствора триметилалюминия в гексане (65.87 ммоль, 1.1 экв.) и медленно перемешивали, приближаясь к КТ, 20 мин. Данный раствор при -20°C по каплям добавили к раствору 6.54 мл (10 г, 59.8 ммоль, 1 экв.) метил-3-бромпропаноата в 65 мл ТГФ и затем перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор при 0°C осторожно подкислили 1N водного раствора соляной кислоты и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 12.6 г (67% теор. выхода; чистота 78%) указанного в заголовке соединения и использовали далее без очистки.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.83$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 248.0$ ($M+H$)⁺.

Пример 153A.

3-Бром-N-[4-(трифторметил)фенил]пропанамид

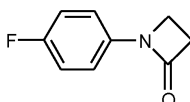


22.3 мл 4-(трифторметил)анилина (29 г, 179.6 ммоль, 1 экв.) преобразовали 19.6 мл (30 г, 179.6 ммоль, 1 экв.) метил-3-бромпропаноата по аналогии с примером 152A и переработали. Полученный исходный продукт затем очистили на колонке с силикагелем (элюент: дихлорметан). Получили 20.3 г (37% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.03$ мин; MS (ESpos): $m/z = 296.0$ ($M+H$)⁺.

Пример 154A.

1-(4-Фторфенил)азетидин-2-он



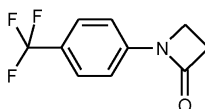
12.60 г 3-бром-N-(4-фторфенил)пропанамид (пример 152A, 39.94 ммоль, 1 экв.) поместили в 97.1 мл дихлорметана, разбавили 11.19 г 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекана (18-крон-6, 42.33 ммоль, 1.06 экв.) и 2.33 г гидроксида калия (41.54 ммоль, 1.04 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем добавили 0.35 эквивалент 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекана и 0.35 эквивалент гидроксида калия и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили насыщенным водным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и очистили [колонки: Reprosil C18, 10 мкм, Spring Column 470×50 мм; ацетонитрил/вода-градиент; поток: 200 мл/мин; 22°C; длина волны: 210 нм]. Получили 3.46 г (38% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.77$ мин; MS (ESpos): $m/z = 166.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 3.08$ (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H).

Пример 155A.

1-[4-(Трифторметил)фенил]азетидин-2-он



20.30 г 3-бром-N-[4-(трифторметил)фенил]пропанамид (пример 153A, 66.16 ммоль, 1 экв.) поместили в 161 мл дихлорметана, разбавили 18.54 г 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекана (18-крон-6, 70.13 ммоль, 1.06 экв.) и 3.86 г гидроксида калия (68.81 ммоль, 1.04 экв.) и перемешивали в течение ночи при

КТ. Разбавили насыщенным водным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили. Получили 25.0 г (86% теор. выхода; чистота около 49%) указанного в заголовке соединения и использовали далее без очистки.

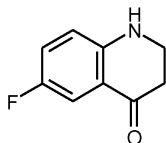
ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.94$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 216.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.14$ (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.73 (d, 2H).

Пример 156А.

6-Фтор-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-он

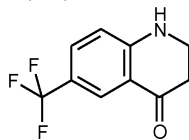


500 мг 1-(4-Фторфенил)азетидин-2-она (пример 154А, 3.03 ммоль, 1 экв.) поместили в 24 мл дихлорметана, при 0°C разбавили 0.5 мл трифторметансульфоновой кислоты (909 мг, 6.05 ммоль, 2 экв.) и перемешивали 45 мин при КТ. Затем еще дважды добавили 0.3 экв. трифторметансульфоновой кислоты и перемешивали каждый раз по 30 мин. Реакционную смесь осторожно при ледяном охлаждении разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 284 мг (57% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESpos): $m/z = 166.1$ ($M+H$)⁺.

Пример 157А.

6-(Трифторметил)-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-он



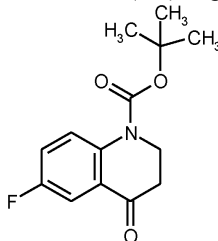
18.77 г 1-[4-(трифторметил)фенил]азетидин-2-она (пример 155А, 42.74 ммоль, 1 экв.) преобразовали по аналогии с примером 156А и переработали. Полученный исходный продукт очистили на колонке с силикагелем (элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент: 7:3 к 5:1). Получили 1.75 г (16% теор. выхода; чистота 86%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.89$ мин; MS (ESpos): $m/z = 216.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.59$ (t, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.80 (s, 1H).

Пример 158А.

трет-Бутил-6-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат



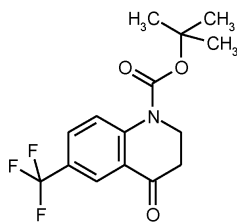
294 мг 6-фтор-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она (пример 156А, 1.78 ммоль, 1 экв.) поместили в 12.8 мл ТГФ, разбавили 466 мг ди-трет-бутилкарбоната (2.14 ммоль, 1.2 экв.) и 44 мг 4-диметиламинопиридина (0.36 ммоль, 0.2 экв.) и перемешивали 1 ч и 15 мин при КТ. Затем добавили 0.2 экв. ди-трет-бутилкарбоната и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Полученный исходный продукт очистили на колонке с силикагелем (элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 7:3). Получили 394 мг (81% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 5): $R_t = 2.30$ мин; MS (ESpos): $m/z = 266.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.50$ (s, 9H), 2.77 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H).

Пример 159А.

трет-Бутил-4-оксо-6-(трифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат



1.75 г 6-(трифторметил)-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она (пример 157A, 7.0 ммоль, 1 экв.) использовали по аналогии с примером 158A и переработали. Исходный продукт очистили на колонке с силикагелем (элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 4:1). Получили 1.72 г (74% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

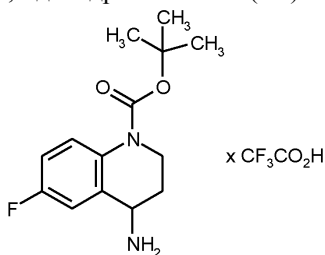
ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.27$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 360.0$ (M-H+HCOOH)⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.52$ (s, 9H), 2.83 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H).

Пример 160A.

рац-трет-Бутил-4-амино-6-фтор-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат трифторацетат

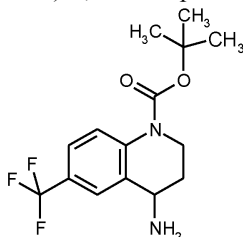


295 мг трет-бутил-6-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (пример 158A, 1.11 ммоль, 1 экв.) поместили в 3.5 мл этанола, разбавили 1285 мг ацетата аммония (16.68 ммоль, 15 экв.) и 84 мг цианоборгидрида натрия (1.33 ммоль, 1.2 экв.) и преобразовывали 2 мин при 130°C в микроволновой печи. Реакционный раствор сгустили, осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли водой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: метанол/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 185 мг (43% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESpos): $m/z = 267.2$ (M+H)⁺.

Пример 161A.

рац-трет-Бутил-4-амино-6-(трифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат

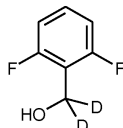


1.3 г трет-бутил-4-оксо-6-(трифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (пример 159A, 4 ммоль, 1 экв.) поместили в 12.6 мл этанола и разбавили 4.6 г ацетата аммония (59.5 ммоль, 15 экв.) и 0.3 г цианоборгидрида натрия (4.8 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь разделили на порции, и каждую часть соответственно облучали 1 мин при 130°C в микроволновой печи. Затем сгустили, осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли водой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Полученный исходный продукт очистили на силикагеле (элюент: дихлорметан/этиловый эфир уксусной кислоты: 5/1, затем дихлорметан/метанол: 10/1). Получили 0.84 г (78% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESpos): $m/z = 317.1$ (M+H)⁺.

Пример 162A.

(2,6-Дифторфенил)(²H₂)метанол



2.0 г метилового эфира 2,6-дифторбензойной кислоты (11.6 ммоль, 1 экв.) при 0°C поместили в 40

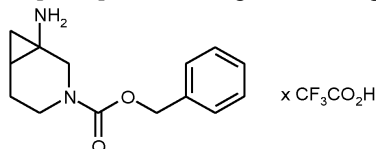
мл ТГФ и при данной температуре медленно разбавили 23.2 мл 1 М раствора литийалюминийдейтерида в ТГФ (23.2 ммоль, 2 экв.). 45 мин размешивали и затем поочередно разбавили 1.2 мл воды, 1.2 мл 2 N водного раствора гидроксида натрия и 2.3 мл воды. Выпавший осадок отфильтровали и хорошо повторно промыли ТГФ. Филтрат сгустили, и осадок использовали далее без очистки. Получили 1.77 г (104% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (метод 6): $R_t = 2.38$ мин MS (EIpos): $m/z = 146.1$ (M)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 5.20$ (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.24-7.44 (m, 1H).

Пример 163А.

рац-Бензил-1-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат трифторацетат



530 мг рац-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-аминдигидрохлорида (2.86 ммоль, 1 эквивалент; приготовление в соответствии с Gensini, M.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; De Meijere, A.; Em. J. Org. Chem., 2002, p. 2499-2507) растворили в 11.8 мл 1,4-диоксана и 14.3 мл 1N водного раствора гидроксида натрия. При 0°C по каплям добавили раствор 0.3 мл бензилового эфира хлормуравьиной кислоты (366 мг, 2.15 ммоль, 0.75 экв.) в 8.8 мл 1,4-диоксана в течение 30 мин. Затем раствор медленно нагрели до КТ и перемешивали 30 мин при КТ. В вакууме высвободили 1,4-диоксан, и водную фазу трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: метанол/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты/муравьиной кислоты). Получили 428 мг (41% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

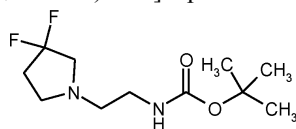
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.55$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 247.2$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.58$ (t, 1H), 1.01-1.13 (m, 1H), 1.38-1.47 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 2.89-3.10 (m, 1H), 3.91-4.11 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.24-7.43 (m, 5H), 8.28 (br. s, 3H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 164А.

трет-Бутил[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил]карбамат



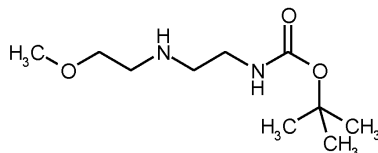
900 мг 3,3-дифторпирролидингидрохлорида (6.27 ммоль, 1 экв.) поместили в 62 мл ацетонитрил, разбавили 1475 мг трет-бутил(2-бромэтил)карбамата (6.58 ммоль, 1.05 экв.) и затем 3.28 мл N,N-диизопропилэтиламина (2.43 г, 18.81 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем 0.5 экв. 3,3-дифторпирролидингидрохлорида (450 мг, 3.14 ммоль) добавили к реакционному раствору и далее перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционный раствор сгустили и очистили на колонке с силикагелем (элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты -градиент: 5/1 к этиловому эфиру уксусной кислоты: без примеси). Получили 431 мг (28% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (метод 6): $R_t = 4.81$ мин; MS (ESpos): $m/z = 251.0$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.37$ (s, 9H), 2.13-2.27 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 6.76 (t, 1H).

Пример 165А.

трет-Бутил{2-[(2-метоксиэтил)амино]этил}карбамат

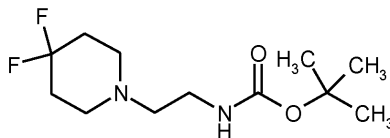


1.57 г трет-бутил(2-бромэтил)карбамат (7.0 ммоль, 0.7 экв.) поместили в 98.5 мл ацетонитрил, разбавили 0.87 мл 2-метоксиэтиламина (750 мг, 10.0 ммоль, 1 экв.) и 3.5 мл N,N-диизопропилэтиламина (2.58 г, 20 ммоль, 2 экв.) и в течение ночи при 80°C перемешивали. Сгустили, и осадок очистили на колонке с силикагелем (элюент: дихлорметан/метанол-градиент: 50:1 к 30:1 к 10:1, затем дихлорметан/2N аммиака в метаноле: 10:1). Получили 1.69 г (99% теор. выхода; чистота около 90%) указанного в заголовке соединения.

MS (метод 10, ESpos): $m/z = 219.1$ (M+H)⁺.

Пример 166А.

трет-Бутил[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил]карбамат



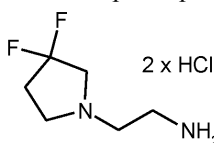
0.90 г 4,4-дифторпиперидингидрохлорида (5.71 ммоль, 1 экв.) поместили в 56 мл ацетонитрила, разбавили 1.41 г трет-бутил(2-бромэтил)карбамата (6.28 ммоль, 1.1 экв.) и 3 мл N,N-диизопропилэтиламина (2.21 г, 17.13 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем дважды 0.4 экв. трет-бутил(2-бромэтил)карбамата добавили к реакционному раствору и соответственно далее перемешивали в течение ночи при 80°C. Сгустили и очистили на колонке с силикагелем (градиент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты: 3:1 до этилового эфира уксусной кислоты). Получили 1.28 г (62% теор. выхода; чистота 73%) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (метод 6): $R_t = 4.87$ мин MS (EIpos): $m/z = 191.1$ (M-73)⁺.

MS (метод 10, ESpos): $m/z = 265.2$ (M+H)⁺.

Пример 167A.

2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)этанаминдигидрохлорид



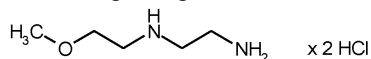
431 мг трет-бутил[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил]карбамата (пример 164A, 1.72 ммоль, 1 экв.) разбавили 8.6 мл 2N раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (17.22 ммоль, 10 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем растворитель слили, осадок перемешали трижды с диэтиловым эфиром, и полученный таким образом осадок высушили в вакууме. Получили 410 мг (99% теор. выхода; чистота 93%) указанного в заголовке соединения.

MS (метод 10, ESpos): $m/z = 151.1$ (M-2HCl+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 3.07$ -3.23 (m, 2H), 3.28-4.13 (m, 8H), 8.34 (br. s, 4H).

Пример 168A.

N-(2-Метоксиэтил)этан-1,2-диаминдигидрохлорида



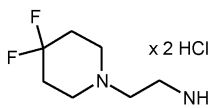
750 мг трет-бутил{2-[(2-метоксиэтил)амино]этил}карбамата (пример 165A, чистота около 90%, 3.1 ммоль, 1 экв.) разбавили в 15.5 мл 2N раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (31 ммоль, 10 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Растворитель слили, осадок перемешали трижды с диэтиловым эфиром, и полученный таким образом продукт высушили в вакууме. Получили 482 мг (82% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

MS (метод 10, ESpos): $m/z = 119$ (M-2HCl+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 3.11$ -3.24 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 8.19 (br. s, 3H), 9.16 (br. s, 2H).

Пример 169A.

2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)этанаминдигидрохлорида

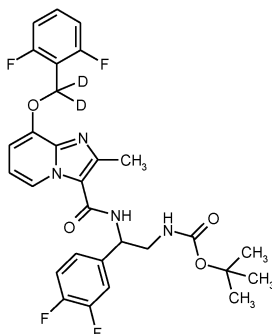


500 мг трет-бутил[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил]карбамата (пример 166A, 1.38 ммоль, 1 экв.) разбавили 6.9 мл 2N раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (13.8 ммоль, 10 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Растворитель слили, осадок перемешали трижды с диэтиловым эфиром, диэтиловый эфир сцедили и полученный таким образом продукт высушили в вакууме. Получили 448 мг (100% теор. выхода; чистота 73%) указанного в заголовке соединения.

MS (метод 10, ESpos): $m/z = 165.1$ (M-2HCl+H)⁺.

Пример 170A.

рац-трет-Бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-{[(8-{[(2,6-дифторфенил)(²H₂)метил]окси}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)карбонил]амино}этил]карбамат



1222 мг ent-трет-бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-{{[(8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино}этил]карбамата (пример 131А, 2.7 ммоль, 1 экв.) суспендировали в 16.5 мл толуола и при КТ разбавили 600 мг (2,6-дифторфенил)(²H₂)метанола (пример 162А, 4.1 ммоль, 1.5 экв.) и 1148 мг трифенилфосфина (4.4 ммоль, 1.6 экв.). Затем добавили при охлаждении на ледяной бане 12 мл ТГФ и 0.9 мл диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (942 мг, 4.4 ммоль, 1.6 экв.) и перемешивали 2 дня при КТ и оставили на 2 дня при КТ. Раствор трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, и объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Полученный исходный продукт предварительно разделили на колонке с силикагелем (Biotage Isolera SNAP-Cartridge KP-Sil 100 г; элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты: 12 до 100%) и затем повторно очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод 9). Получили 255 мг (16% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

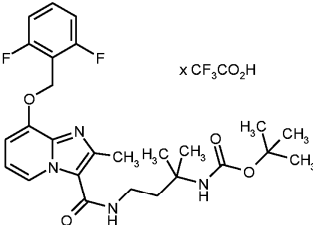
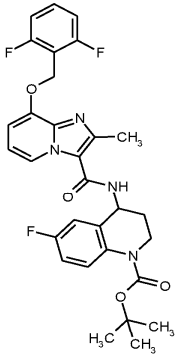
ЖХ-МС (метод 2): R_t = 1.11 мин; MS (ESpos): m/z = 575.3 (M+H)⁺.

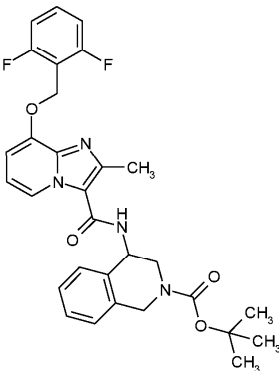
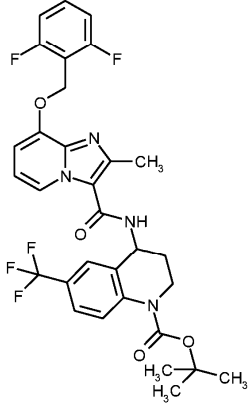
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.32 (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.36-7.51 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.55 (d, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

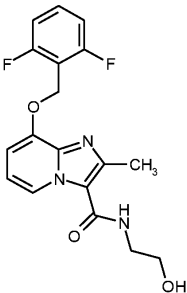
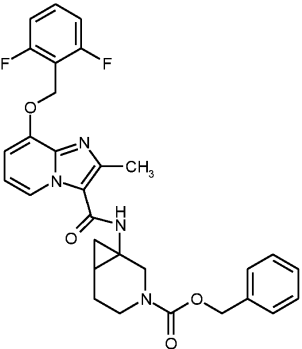
По аналогии с примером 34А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 10А, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту из примера 3А преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными аминами при описанных в общей технической инструкции 2 условиях реакции.

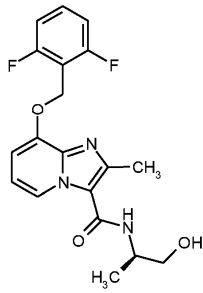
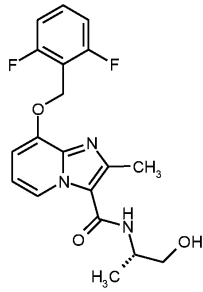
Приведенная в качестве примера переработка реакционной смеси: реакционный раствор разбавили водой, образовавшиеся осадки еще 0.5-1.0 ч перемешивали, отфильтровали, промыли водой и в течение ночи высушили в высоком вакууме. В качестве альтернативы осадок или реакционную смесь дополнительно очистили непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты) и в течение ночи высушивали в высоком вакууме. При необходимости, фракции продукта растворили в этиловом эфире уксусной кислоты или дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты или дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

Таблица 10А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
171А	трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)-амино]-2-метилбутан-2-ил} карбамат трифторацетат  (89% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.16$ мин MS (ESpos): $m/z = 503.1$ (M+H)⁺
172А	рац-трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-6-фтор-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат  (75% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.16$ мин MS (ESpos): $m/z = 567.2$ (M+H)⁺

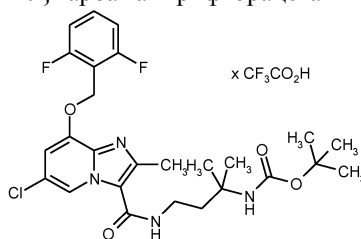
173A	<i>rac</i>-трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат  (72% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.07$ мин MS (ESpos): $m/z = 549.3$ ($M+H$)⁺
174A	<i>rac</i>-трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-6-(трифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат  (54% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.28$ мин MS (ESpos): $m/z = 617.2$ ($M+H$)⁺

175A	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-(2-гидроксиэтил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (79% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.57$ мин MS (ESpos): $m/z = 362.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 3.35 - 3.41$ (m, 2 H), $3.50 - 3.59$ (m, 2 H), 4.77 (t, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), $7.54 - 7.65$ (m, 1 H), 7.78 (t, 1 H), 8.63 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком ДМСО].
176A	rac-бензил-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат  (84% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.00$ мин MS (ESpos): $m/z = 547.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.53 - 0.64$ (m, 1 H), 0.97 (dd, 1 H), $1.29 - 1.38$ (m, 1 H), $1.56 - 1.67$ (m, 1 H), $2.04 - 2.16$ (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), $3.05 - 3.21$ (m, 1 H), $3.42 - 3.68$ (m, 2 H), 4.11 (d, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H), $6.90 - 6.97$ (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.23 (t, 2 H), $7.27 - 7.43$ (m, 5 H), $7.51 - 7.64$ (m, 1 H), 8.26 (br. s, 1 H), 8.62 (d, 1 H).

177A	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (93% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.74$ мин MS (ESpos): $m/z = 376.1$ ($M+H$)⁺
178A	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (91% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.74$ мин MS (ESpos): $m/z = 376.1$ ($M+H$)⁺

Пример 179A.

трет-Бутил{4-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат трифторацетат

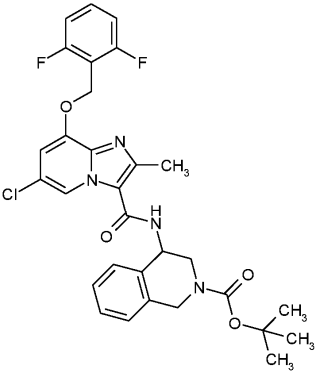


75 мг 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 16A, 0.21 ммоль, 1 экв.), 82 мг (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламино-метилфторбората (ТВТУ, 0.26 ммоль, 1.2 экв.) и 108 мг 4-метилморфолина (1.06 ммоль, 5 экв.) поместили в 1.45 мл ДМФ. Через 10 мин при КТ добавили 56 мг (0.23 ммоль, 1.1 экв.) трет-бутил(4-амино-2-метилбутан-2-ил)карбаматгидрохлорида и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой и трифторуксусной кислотой и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 118 мг (84% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.43$ мин; MS (ESpos): $m/z = 537.0$ ($M-TFA+H$)⁺.

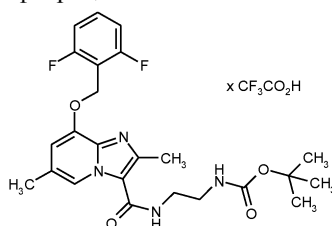
По аналогии с примером 179A получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 11A, в которых 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (пример 16A) преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными или самостоятельно полученными аминами при описанных в общей технической инструкции 2 условиях реакции:

Таблица 11А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
180А	<i>rac</i>-трет-бутил-4-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат  (70% теор. выхода; чистота 90%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.38$ мин MS (ESpos): $m/z = 583.1$ ($M+H$)⁺

Пример 181А.

трет-Бутил{2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]этил} карбамат трифторацетат

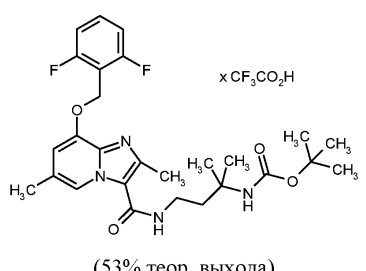
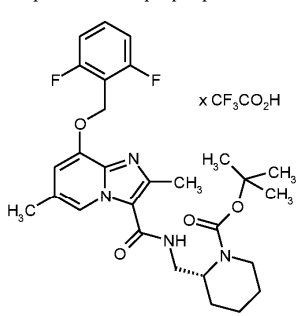


60 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 21А, 0.18 ммоль, 1 экв.), 70 мг (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламино-метилфторбората (ТВТУ, 0.22 ммоль, 1.2 экв.) и 73 мг 4-метилморфолина (0.72 ммоль, 4 экв.) поместили в 1.3 мл ДМФ. Через 10 мин при КТ добавили 32 мг трет-бутил(2-аминоэтил)карбамата (0.2 ммоль, 1.1 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой и трифторуксусной кислотой и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 93 мг (87% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESpos): $m/z = 475.2$ ($M+H$)⁺.

По аналогии с примером 181А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 12А, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 21А) преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными или самостоятельно полученными аминами при описанных в общей технической инструкции 2 условиях реакции:

Таблица 12А

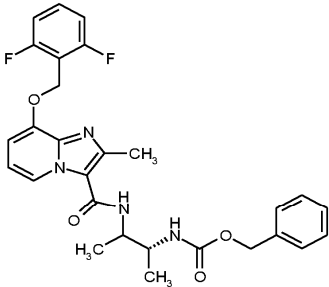
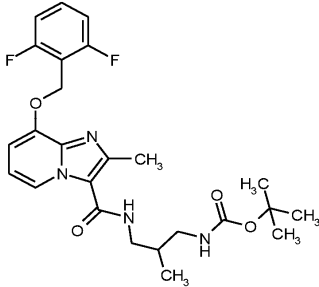
При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
182А	трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)-амино]-2-метилбутан-2-ил} карбамат трифторацетат  (53% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.01$ мин MS (ESpos): $m/z = 517.3 (M+H)^+$ ^1H-ЯМР (400 MHz, $DMCO-d_6$): $\delta = 1.23$ (s, 6 H), 1.37 (s, 9 H), 1.84 - 1.96 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.24 - 3.33 (m, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.51 (br. s, 1 H), 7.26 (t, 2 H), 7.41 (br. s, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 1 H), 8.20 (br. s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
183А	трет-бутил-(2R)-2-[[[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]метил}пиперидин-1-карбоксилат трифторацетат ¹⁾  (39% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.07$ мин MS (ESpos): $529.3 m/z = (M+H)^+$

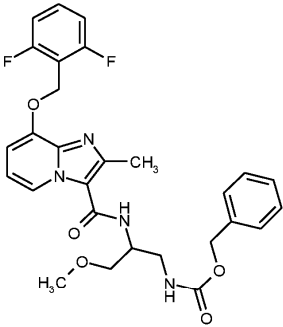
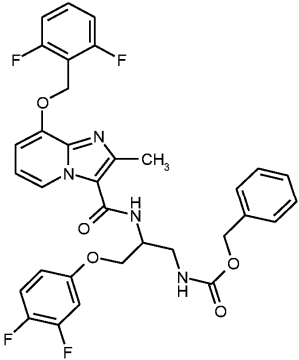
¹⁾ Реагент сочетания: НАТУ.

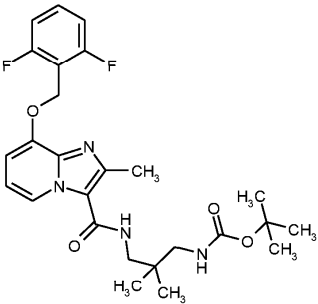
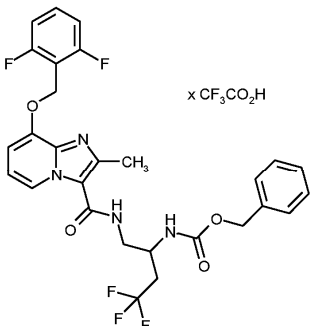
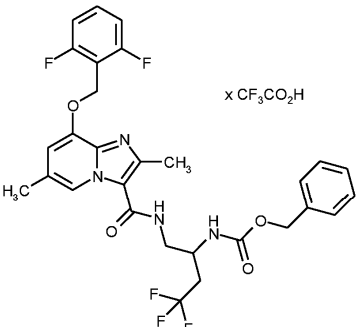
По аналогии с примером 34А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 13А, в которых соответствующие карбоновые кислоты преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными аминами при описанных в общей технической инструкции 2 условиях реакции.

Приведенная в качестве примера переработка реакционной смеси: Реакционный раствор разбавили водой, образовавшиеся осадки перемешивали еще 0.5-1.0 ч, отфильтровали, промыли водой и в течение ночи высушили в высоком вакууме. В качестве альтернативы осадок или реакционную смесь дополнительно очистили непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты) и в течение ночи высушили в высоком вакууме. При необходимости, фракции продукта растворили в этиловом эфире уксусной кислоты или дихлорметан и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты или дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

Таблица 13А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
184А	Бензил-{(2<i>R</i>)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)-амино]бутан-2-ил} карбамат  (68% теор. выхода; чистота 96% Смесь диастереоизомеров около 3:1)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.94$ мин MS (ESpos): $m/z = 523.2$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.11$ (d, 3 H), 1.16 (d, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.63 - 3.87 (m, 1 H), 4.06 - 4.15 (m, 1 H), 4.94 - 5.05 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.19 - 7.38 (m, 8 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 8.51 - 8.58 (m, 1 H).
185А	<i>рац</i>-трет-бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)-амино]-2-метилпропил} карбамат  (61% теор. выхода; чистота 96%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.96$ мин MS (ESpos): $m/z = 489.3$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 0.86$ (d, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.78 - 1.91 (m, 1 H), 2.82 - 3.00 (m, 2 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.87 - 6.96 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 8.63 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком ДМСО].

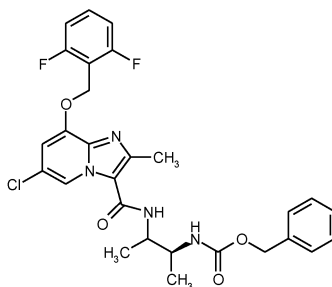
186А	<i>rac</i>-бензил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-метоксипропил}карбамат ¹⁾  (56% теор. выхода; чистота 65%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.90$ мин MS (ESpos): $m/z = 539.2$ (M+H)⁺
187А	<i>rac</i>-бензил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-(3,4-дифторфенокси)пропил}карбамат ¹⁾  (37% теор. выхода; чистота 77%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.13$ мин MS (ESpos): $m/z = 637.2$ (M+H)⁺

188A	трет-бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2,2-диметилпропил} карбамат  (72% теор. выхода; чистота 84%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.05$ мин MS (ESpos): $m/z = 503.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): δ = 0.84 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 2.58 (s, 3 H), 2.80 - 2.86 (m, 2 H), 3.13 (d, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 6.89 - 7.05 (m, 3 H), 7.17 - 7.32 (m, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 8.64 (d, 1 H).
189A	<i>rac</i>-бензил-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-4,4,4-трифторбутан-2-ил} карбамат трифторацетат  (96% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.96$ мин MS (ESpos): $m/z = 577.2$ (M+H)⁺
190A	<i>rac</i>-бензил-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-4,4,4-трифторбутан-2-ил} карбамат трифторацетат  (89% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.97$ мин MS (ESpos): $m/z = 591.3$ (M+H)⁺

¹⁾ Амин использовали в избытке, так как точная чистота не была известна.

Пример 191A.

Бензил{(2S)-3-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]бутан-2-ил} карбамат

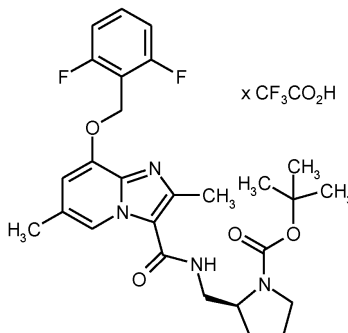


164 мг 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 16A, 0.47 ммоль, 1 экв.) растворили в 1.4 мл ДМФ и разбавили 145 мг бензил-[(2S)-3-аминобутан-2-ил]карбамата (пример 141A, 0.65 ммоль, 1.4 экв.), 230 мг O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионгексафторфосфата (НАТУ, 0.6 ммоль, 1.3 экв.) и 180.7 мг N,N-диизопропилэтиламина (0.23 мл, 1.4 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили одной каплей воды, и выпавшую в осадок твердую фазу отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 160 мг (53% теор. выхода; чистота 86%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 2.50$ мин; MS (ESpos): $m/z = 557.1$ (M+H)⁺.

Пример 192A.

трет-Бутил-(2S)-2-{{[8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил)амино}метил}пирролидин-1-карбоксилат трифторацетат

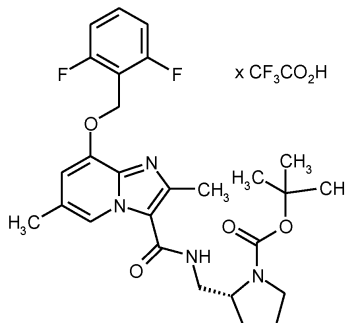


75 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 21A, 0.23 ммоль, 1 экв.) с 90 мг O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионгексафторфосфата (НАТУ, 0.24 ммоль, 1.05 экв.) и 88 мг N,N-диизопропилэтиламина (0.12 мл, 0.68 ммоль, 3 экв.) поместили в 1.4 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 50 мг (0.25 ммоль, 1.1 экв.) трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор затем разбавили водой/TFA и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 143 мг (99% теор. выхода; чистота 98%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 515.3$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 193A.

трет-Бутил-(2R)-2-{{[8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил)амино}метил}пирролидин-1-карбоксилат трифторацетат



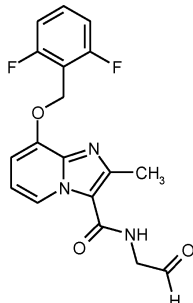
75 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 21A, 0.23 ммоль, 1 экв.) с 90 мг O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионгексафторфосфата (НАТУ, 0.24 ммоль, 1.05 экв.) и 88 мг N,N-диизопропилэтиламина (0.12 мл, 0.68 ммоль, 3 экв.) поместили в 1.4 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 50 мг (0.25 ммоль, 1.1 экв.) трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилата и перемешивали в

течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 108 мг (76% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 515.3$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 194А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-(2-оксоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

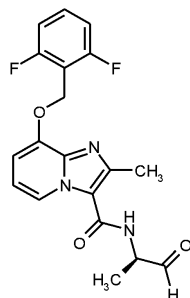


В атмосфере аргона 1.65 г 1,1,1-триацетокси-1-лямбда⁵,2-бензидиоксол-3(1H)-она (периодинан Десс-Мартина, 3.9 ммоль, 1.5 экв.) поместили в 20 мл дихлорметана. При -25°C раствор 1 г 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-(2-гидроксиэтил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 175А, 2.6 ммоль, 1 экв.) медленно по каплям добавили в 32 мл дихлорметана. Реакционную смесь, приближаясь к КТ, перемешивали в течение ночи. Затем реакционный раствор разбавили около 160 мл этилового эфира уксусной кислоты и трижды промыли 1N водного раствора едкого натра. Органическую фазу нейтрально промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 879 мг (47% теор. выхода; чистота около 50%) указанного в заголовке соединения и использовали далее без очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.56$ мин MS (ESneg): $m/z = 358$ (M-H)⁻.

Пример 195А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[(2R)-1-оксопропан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

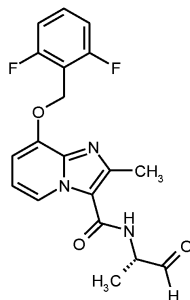


500 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 177А, 1.33 ммоль) по аналогии с примером 194А с 847 мг (2.0 ммоль) периодинана Десс-Мартина с добавлением 0.11 мл пиридина (105 мг, 1.33 ммоль) окислили и переработали. Получили 440 мг (53% теор. выхода; чистота 60%) указанного в заголовке соединения и использовали далее без очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин MS (ESneg): $m/z = 372.1$ (M-H)⁺.

Пример 196А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[(2S)-1-оксопропан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



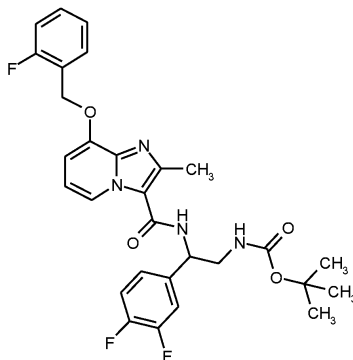
500 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 178А, 1.33 ммоль, 1 экв.) по аналогии с примером 194А с периодинаном Десс-

Мартин с добавлением 0.11 мл пиридина (105 мг, 1.33 ммоль, 1 экв.) окислили и переработали. Получили 439 мг (53% теор. выхода; чистота 60%) указанного в заголовке соединения и использовали далее без очистки.

ЖХ-МС (метод 5): $R_t = 1.49$ мин MS (ESneg): $m/z = 372.1$ (M-H)⁺.

Пример 197А.

ent-трет-Бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-[(8-[(2-фторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино]этил}карбамат



200 мг ent-трет-бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-[(8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино]этил}карбамата (пример 131А, 0.45 ммоль, 1 экв.) с 93 мг 2-фторбензилбромида (0.49 ммоль, 1.1 экв.) и 321 мг карбоната цезия (0.99 ммоль, 2.2 экв.) в 10 мл ДМФ перемешивали в течение ночи при КТ. Затем добавили 150 мл воды и размешивали 15 мин при КТ. Выпавший в осадок продукт отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 190 мг (79% теор. выхода; чистота 91%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.06$ мин.

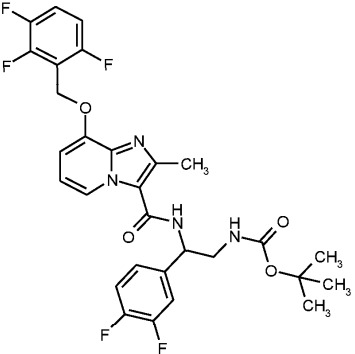
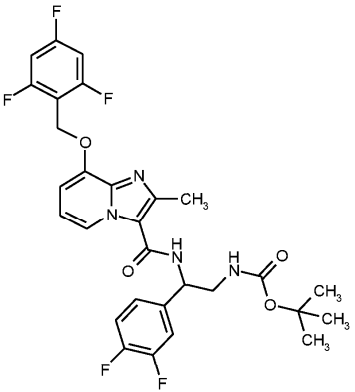
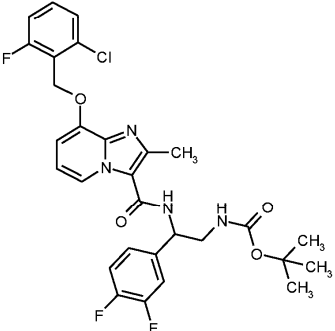
MS (ESpos): $m/z = 555.3$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.33$ (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 3.37-3.47 (m, 2H), 5.10-5.22 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.20-7.34 (m, 3H), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.61 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.53 (d, 1H).

По аналогии с примером 197А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 14А, в которых ent-трет-бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-[(8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино]этил}карбамат (пример 131А) преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными бензилбромидами:

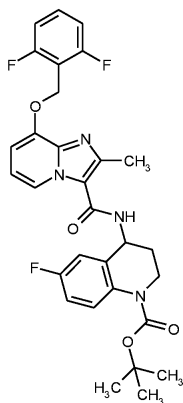
Таблица 14А

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
198А	ent-трет-бутил-2-[(8-[(2,3-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамат (86% теор. выхода; чистота 85%)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.33$ мин MS (ESpos): $m/z = 573.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.33$ (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 5.11 - 5.20 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.55 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.54 (d, 1H).

199A	<i>ent</i>-трет-бутил-{2-(3,4-дифторфенил)-2-[(2-метил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино}этил} карбамат  (94% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.33$ мин MS (ESpos): $m/z = 591.1$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.32$ (s, 9 H), 2.58 (s, 3 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 5.11 - 5.20 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 2 H), 7.35 - 7.52 (m, 2 H), 7.60 - 7.72 (m, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H).
200A	<i>ent</i>-трет-бутил-{2-(3,4-дифторфенил)-2-[(2-метил-8-[(2,4,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино}этил} карбамат  (76% теор. выхода; чистота 90%)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.33$ мин MS (ESpos): $m/z = 591.1$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.32$ (s, 9 H), 2.58 (s, 3 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 5.11 - 5.20 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.30 - 7.50 (m, 4 H), 8.21 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H).
201A	<i>ent</i>-трет-бутил-{2-[(8-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)-амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил} карбамат  (85% теор. выхода; чистота 90%)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.36$ мин MS (ESpos): $m/z = 589.1$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.33$ (s, 9 H), 2.58 (s, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 5.11 - 5.20 (m, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.51 (m, 4 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H).

Пример 202A.

ent-трет-Бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-6-фтор-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилат (энантиомер А)



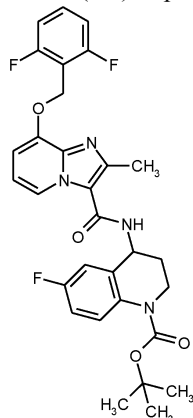
198 мг примера 172A разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер А: 76 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 4.20$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 203А.

ent-трет-Бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-6-фтор-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат (энантиомер В)



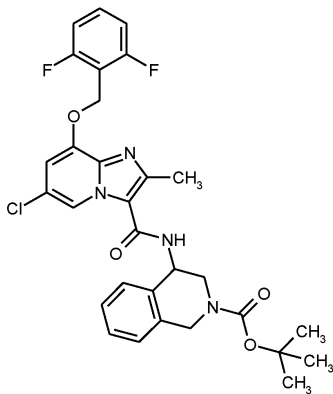
198 мг примера 172А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 76 мг (99% ee).

Энантиомер В: $R_t = 9.13$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 204А.

ent-трет-Бутил-4-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3,4-дигидрохинолин-1(2H)карбоксилат (энантиомер А)



190 мг примера 180А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 30% изогексан, 70% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

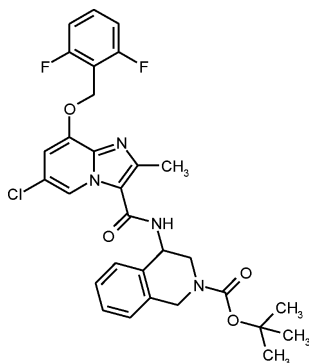
Выход: энантиомер А: 64 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 4.84$ мин [Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 30% изогексан,

70% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 205А.

ent-трет-Бутил-4-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)карбоксилат (энантиомер В)



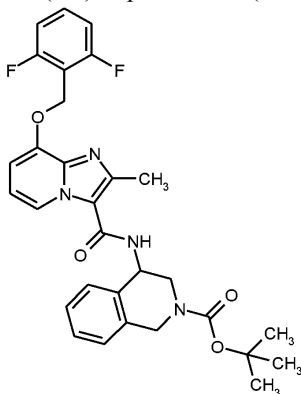
190 мг примера 180А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 30% изогексан, 70% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 65 мг (99% ee).

Энантиомер В: $R_t = 5.62$ мин [Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 30% изогексан, 70% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 206А.

ent-трет-Бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)-карбоксилат (энантиомер А)



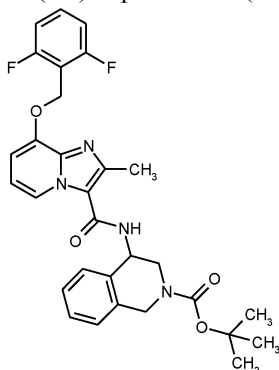
188 мг примера 173А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер А: 80 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 7.44$ мин [Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 207А.

ent-трет-Бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)-карбоксилат (энантиомер В)



188 мг примера 173А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C,

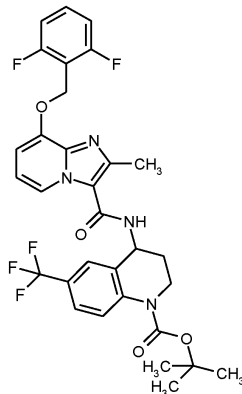
детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 81 мг (99% ee).

Энантиомер В: 10.05 мин [Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 208А.

ent-трет-Бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-6-(трифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат (энантиомер А)



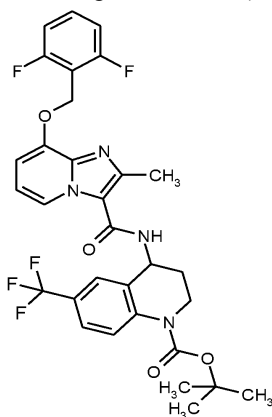
149 мг примера 174А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: энантиомер А: 56 мг (100% ee).

Энантиомер А: $R_t = 3.90$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; поток 1.0 мл/мин; 25°C; детекция: 220 нм].

Пример 209А.

ent-трет-Бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-6-(трифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат (энантиомер В)



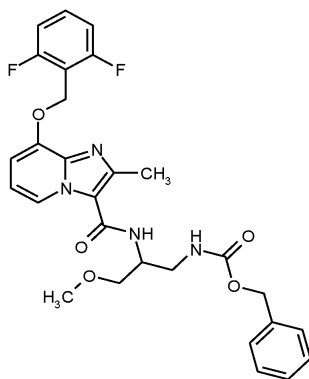
149 мг примера 174А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: энантиомер В: 55 мг (100% ee).

Энантиомер В: $R_t = 7.60$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; поток 1.0 мл/мин; 25°C; детекция: 220 нм].

Пример 210А.

ent-Бензил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3-метоксипропил} карбамат (энантиомер А)



290 мг примера 186А растворили в 3.5 мл этанола и разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм].

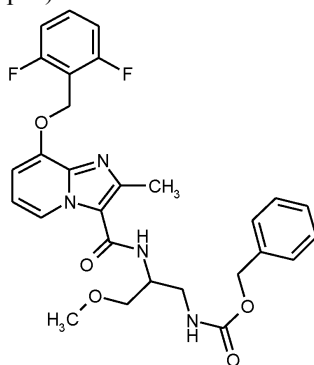
Выход: энантиомер А: 58 мг (100% ee).

Энантиомер А: $R_t = 5.47$ мин [Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 2.55$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.39-3.49 (m, 2H), 4.20-4.31 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 7H), 7.40 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.60 (d, 1H).

Пример 211А.

ent-Бензил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-метоксипропил} карбамат (энантиомер В)



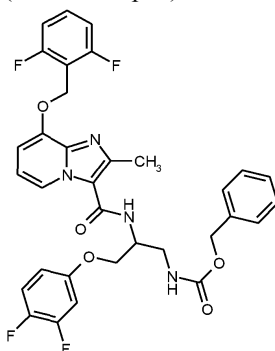
290 мг примера 186А растворили в 3.5 мл этанола и разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 53 мг (95% ee).

Энантиомер В: $R_t = 6.998$ мин [Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 212А.

ent-Бензил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-(3,4-дифторфенокси)пропил} карбамат (энантиомер В)



350 мг примера 187А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AH-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол, поток: 15 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм].

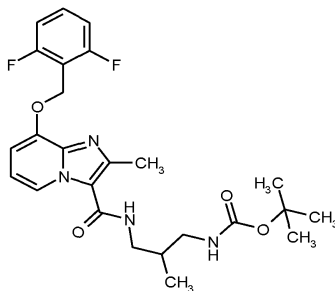
Выход: энантиомер В: 110 мг (99% ee).

Энантиомер В: $R_t = 7.66$ мин [Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан,

50% этанол; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 213А.

ent-трет-Бутил {3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпропил} карбамат (энантиомер А)



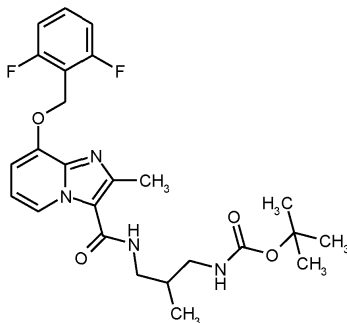
192 мг примера 185А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 15% этанол, 15% изопропанол, поток: 25 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер А: 68 мг (100% ee).

Энантиомер А: R_t = 8.65 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 70% изогексан, 15% этанол, 15% изопропанол, поток: 1.5 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Пример 214А.

ent-трет-Бутил {3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпропил} карбамат (энантиомер В)



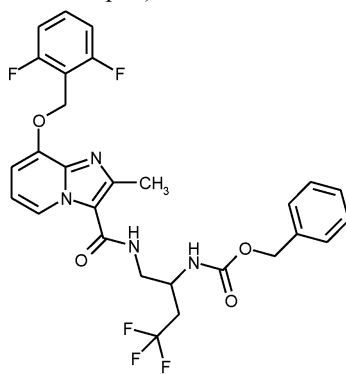
195 мг примера 185А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 15% этанол, 15% изопропанол, поток: 25 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер В: 79 мг (87% ee).

Энантиомер В: 9.24 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 70% изогексан, 15% этанол, 15% изопропанол, поток: 1.5 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Пример 215А.

ent-Бензил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-4,4,4-трифторбутан-2-ил} карбамат (энантиомер А)



280 мг примера 189А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 18 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

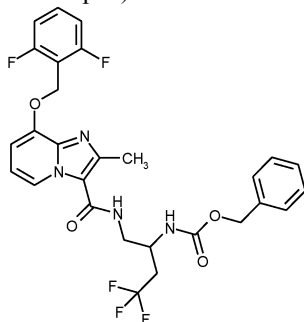
Выход: энантиомер А: 80 мг (100% ee).

Энантиомер А: R_t = 8.79 мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 1.0 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Пример 216А.

ent-Бензил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-

4,4,4-трифторбутан-2-ил} карбамат (энантиомер В)



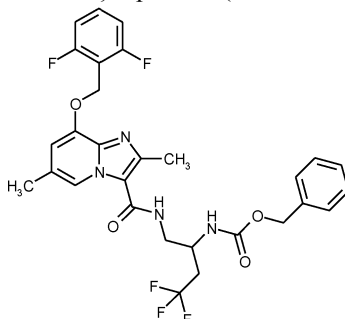
280 мг примера 189А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 18 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер В: 94 мг (99% ee).

Энантиомер В: R_t = 11.63 мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 1.0 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм].

Пример 217А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-4,4,4-трифторбутан-2-ил} карбамат (энантиомер А)



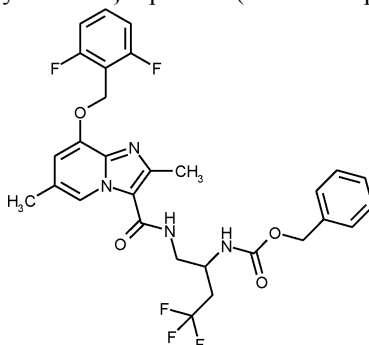
260 мг примера 190А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер А: 85 мг (>99% ee).

Энантиомер А: R_t = 4.81 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% TFA + 1% вода, поток: 1.0 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм].

Пример 218А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-4,4,4-трифторбутан-2-ил} карбамат (энантиомер В)



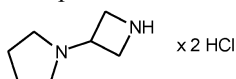
260 мг примера 190А разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 92 мг (99% ee).

Энантиомер В: R_t = 6.59 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% TFA + 1% вода, поток: 1.0 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм].

Пример 219А.

1-(Азетидин-3-ил)пирролидиндигидрохлорида

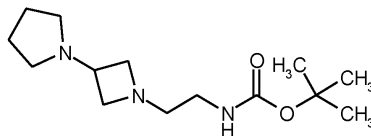


1.00 г (4.42 ммоль) трет-бутил-3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат поместили в 5.3 мл 1,4-диоксана, разбавили 5.3 мл 4N соляной кислоты в 1,4-диоксане и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем реакционную смесь сгустили, вспенили дихлорметаном и высушили в высоком вакууме. Получили 950 мг (99% теор. выхода; чистота 92%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.82-1.94 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.07-4.19 (m, 2H), 4.28-4.42 (m, 3H), 9.11 (br. s, 1H), 9.49 (br. s, 1H), 12.33 (br. s, 1H).

Пример 220A.

трет-Бутил{2-[3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил]этил}карбамат

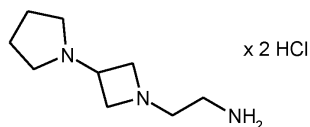


595 мг 1-(азетидин-3-ил)пирролидиндигидрохлорида (пример 219A, 2.75 ммоль, чистота около 92%, 1 экв.) преобразовали в 3 партии. Чтобы получить свободное основание 1-(азетидин-3-ил)пирролидиндигидрохлорид добавили через колонку StratoSpheres TM SPE. Для этого колонку сначала увлажнили 1 мл метанола. Затем 1-(азетидин-3-ил)пирролидиндигидрохлорида, растворили в 3 мл метанола, добавили через колонку и подвергли последующей промывке 3 мл метанола. Полученный раствор сгустили (колонка уловила около 0.9 ммоль соли). Затем свободное основание поместили в 26.8 мл ацетонитрил, разбавили 656 мг 2-(Вос-амино)этилбромида (2.9 ммоль, 1.05 экв.) и 1.45 мл N,N-диизопропилэтиламина (8.25 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь сгустили и очистили посредством хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/ этиловый эфир уксусной кислоты 5:1; дихлорметан/метанол 10:1; дихлорметан/метанол 4:1 и дихлорметан/1N аммиака в метаноле 4:1). Получили 463 мг (67% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

DCI-MS (метод 4): m/z = 270.2 (M+H)⁺.

Пример 221A.

2-[3-(Пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил]этанаминдигидрохлорид

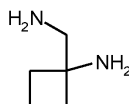


460 мг трет-бутил{2-[3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил]этил}карбамата (пример 220A, 1.7 ммоль, 1 экв.) поместили в 8.54 мл 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и 1 мл диоксана и перемешивали в течение ночи при КТ. Выпавшую твердую фазу отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме. Получили 390 мг (94% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

DCI-MS (метод 4): m/z = 170.2 (M+H)⁺.

Пример 222A.

1-(Аминометил)циклобутанамин

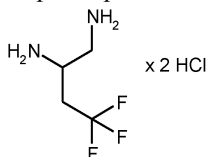


750 мг 1-аминоциклобутанкарбонитрила (7.8 ммоль, 1 экв.) поместили в 16.5 мл ТГФ, в атмосфере аргона при 0°C по каплям разбавили 23.4 мл 1N раствора литийалюминийгидрида в ТГФ (23.4 ммоль, 3 экв.) и перемешивали 3.5 ч при комнатной температуре. Затем реакционный раствор поочередно разбавили 0.8 мл воды, 0.8 мл 2N водного раствора гидроксида натрия и 1.6 мл воды. Образовавшуюся твердую фазу отфильтровали и промыли метанолом. Фильтрат сгустили. Получили 1980 мг (76% теор. выхода; допуск чистоты 30%) указанного в заголовке соединения и использовали далее без очистки.

FIA-MS (метод 10, ESpos): m/z = 101 (M+H)⁺.

Пример 223A.

рац-4,4,4-Трифторбутан-1,2-диаминдигидрохлорида

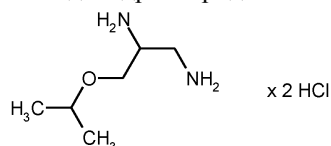


130 мг рац-бензил(1-амино-4,4,4-трифторбутан-2-ил)карбамат трифторацетата (пример 147 A, 0.33 ммоль, 1 экв.) поместили в 8.4 мл метанола, в атмосфере аргона разбавили 35 мг (0.03 ммоль) 10%-ного палладия на активированном угле и гидрировали в течение ночи при КТ и нормальном давлении. Затем отфильтровали через фильтр Millipore®, разбавили 0.33 мл 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире (0.66 ммоль, 2 экв.) и сгустили. Получили 72 мг (100% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

FIA-MS (метод 10, ESpos): $m/z = 143.0$ ($M-2HCl+H$)⁺.

Пример 224А.

рац-3-Изопропоксипропан-1,2-диамин дигидрохлорид

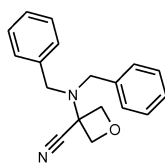


218 мг (0.71 ммоль, 87% без загрязнений) рац-бензил(2-амино-3-изопропоксипропил)карбамата из примера 76А в атмосфере аргона поместили в этанол (5.0 мл) и разбавили 76 мг (0.07 ммоль) 10%-ного палладия на активированном угле и 2.2 мл (21.36 ммоль) циклогексена. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Затем отфильтровали через фильтр Millipore®, промыли этанолом, фильтрат разбавили 0.7 мл (1.42 ммоль) 2 М хлороводорода в диэтиловом эфире, сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 190 мг (99% теор. выхода, чистота 76%) целевого соединения.

DCI-MS (метод 4): $m/z = 133$ ($M-2HCl+H$)⁺.

Пример 225А.

3-(Дибензиламиноксетан-3-карбонитрил



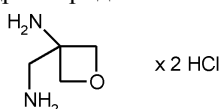
10.4 мл (54.1 ммоль) дибензиламина в 72 мл уксусной кислоты разбавили 0.63 мл (10.8 ммоль) оксетан-3-она и 3.6 мл (27.1 ммоль) триметилсилилцианида. Реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи при КТ. Затем сгустили, осадок растворили в воде/диэтиловом эфире, и водную фазу дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 40:1 до 30:1). Получили 2.39 г (77% теор. выхода, чистота 97%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 13): $R_t = 2.53$ мин. MS (ESIpos): $m/z = 279$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 3.49$ (s, 4H), 4.29 (d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.26-7.39 (m, 10H).

Пример 226А.

3-(Аминометил)оксетан-3-амин дигидрохлорид

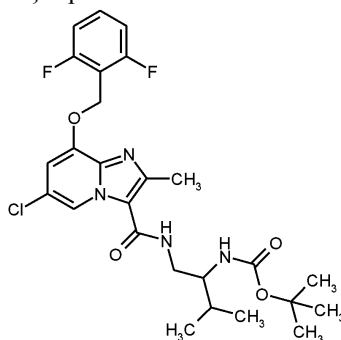


585 мг (2.07 ммоль) 3-(аминометил)-N,N-дибензилоксетан-3-амин [синтез описан в: US2008/103183 A1, 2008; стр. 48] поместили в этанол (29.2 мл), разбавили 441 мг (0.41 ммоль) 10%-ного палладия на активированном угле и 6.3 мл (62.2 ммоль) циклогексена. Реакционную смесь 8 ч перемешивали при обратном холодильнике. Затем отфильтровали через фильтр Millipore®, промыли метанолом, фильтрат разбавили 2.6 мл (5.2 ммоль) 2 М хлороводорода в диэтиловом эфире, сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 423 мг (87% теор. выхода, чистота 75%) целевого соединения.

DCI-MS (метод 4): $m/z = 103$ ($M-2HCl+H$)⁺.

Пример 227А.

рац-трет-Бутил{1-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил}карбамат



200 мг (0.57 ммоль) 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 16А, 191 мг (0.60 ммоль) НАТУ и 0.19 мл (1.70 ммоль) 4-метилморфолина в ДМФ (3.6 мл) перемешивали 20 мин при КТ. Затем разбавили 126 мг (0.62 ммоль) рац-трет-бутил(1-

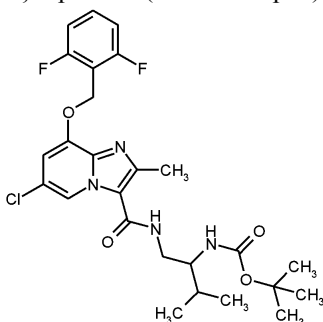
амино-3-метилбутан-2-ил)карбамата, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 264 мг (87% теор. выхода, чистота 100%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.23$ мин. MS (ESIpos): $m/z = 537$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.86$ (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.66-1.78 (m, 1H), 2.47 (s, 3H, сигнал частично перекрыт пиком ДМСО), 3.20-3.29 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.74 (d, 1H).

Пример 228А.

ent-трет-Бутил{1-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил} карбамат (энантиомер А)



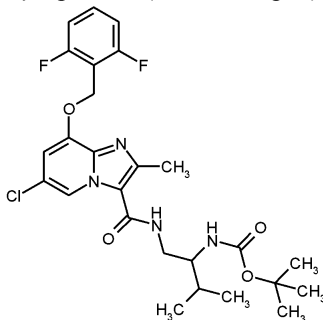
260 мг примера 227А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 124 мг (99% ee).

$R_t = 3.84$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 229А.

ent-трет-Бутил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил} карбамат (энантиомер В)



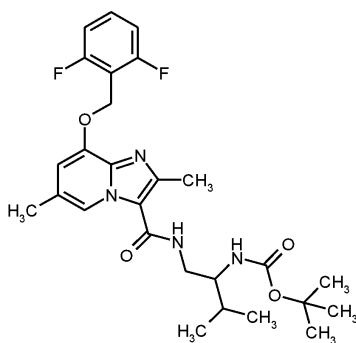
260 мг примера 227А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер В: выход: 122 мг (99% ee).

$R_t = 5.97$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 230А.

рац-трет-Бутил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил} карбамат



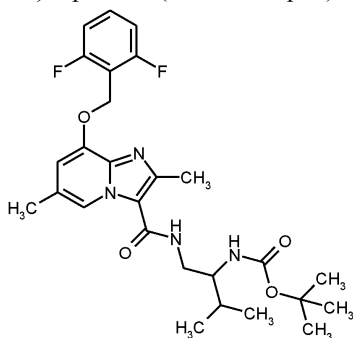
200 мг (0.60 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 203 мг (0.63 ммоль) НАТУ и 0.20 мл (1.81 ммоль) 4-метилморфолина поместили в ДМФ (3.8 мл), перемешивали 20 мин при КТ, разбавили 134 мг (0.66 ммоль) рац-трет-бутил(1-амино-3-метилбутан-2-ил)карбамата, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 262 мг (84% теор. выхода, чистота 100%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.03$ мин. MS (ESIpos): $m/z = 517$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.86$ (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.68-1.78 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 231А.

ent-трет-Бутил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил} карбамат (энантиомер А)



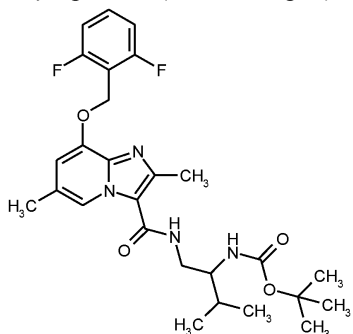
260 мг примера 230А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% ацетонитрил, 50% трет-бутил-метилловый эфир, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 89 мг (100% ee).

$R_t = 4.04$ мин [Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% ацетонитрил, 50% трет-бутил-метилловый эфир; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 232А.

ent-трет-Бутил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил} карбамат (энантиомер В)



260 мг примера 230А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на

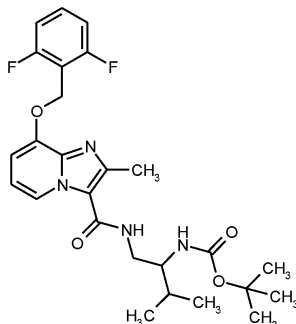
энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% ацетонитрил, 50% трет-бутил-метиловый эфир, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер В: выход: 93 мг (100% ее).

R_t = 6.02 мин [Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% ацетонитрил, 50% трет-бутил-метиловый эфир; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 233А.

рац-трет-Бутил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил}карбамат



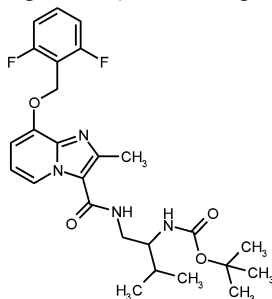
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 230А. Исходя из 200 мг (0.63 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 3А и 140 мг (0.69 ммоль) рац-трет-бутил(1-амино-3-метилбутан-2-ил)карбамата получили 215 мг (68% теор. выхода, чистота 100%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 1.02 мин. MS (ESIpos): m/z = 503 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 0.86 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.68-1.78 (m, 1H), 2.54 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.63 (d, 1H).

Пример 234А.

ent-трет-Бутил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил}карбамат (энантиомер А)



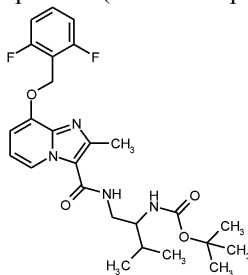
210 мг примера 233А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 20% ацетонитрил, 80% трет-бутил-метиловый эфир, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Энантиомер А: выход: 89 мг (100% ее).

R_t = 4.69 мин [Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 20% ацетонитрил, 80% трет-бутил-метиловый эфир; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 235А.

ent-трет-Бутил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил}карбамат (энантиомер В)



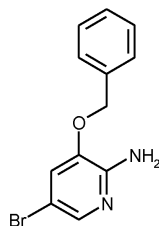
210 мг примера 233А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 20% ацетонитрил, 80% трет-бутил-метиловый эфир, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Энантиомер В: выход: 73 мг (100% ee).

$R_t = 7.29$ мин [Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 20% ацетонитрил, 80% трет-бутил-метилвый эфир; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 236А.

3-(Бензилокси)-5-бромпиридин-2-амин



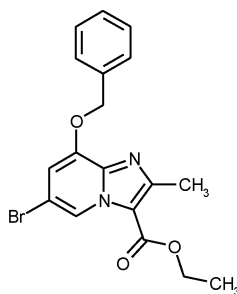
200 г (1 моль) 2-амино-3-бензилоксипиридина поместили в 4 л дихлорметана и при 0°C в течение 30 мин разбавили раствором из 62 мл (1.2 моль) брома в 620 мл дихлорметана. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали 60 мин при 0°C. Затем смесь разбавили около 4 л насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделили и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этиловый эфир уксусной кислоты 6:4) и фракции продукта сгустили. Получили 214 г (77% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.92$ мин; MS (ESpos): $m/z = 279$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 5.16$ (s, 2H), 5.94-6.00 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 1H).

Пример 237А.

Этил-8-(бензилокси)-6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



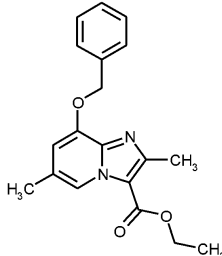
В атмосфере аргона 200 г (0.72 моль) 3-(бензилокси)-5-бромпиридин-2-амина, 590 г (3.58 моль) этил-2-хлорацетата и 436 г 3 Å молекулярного сита суспендировали в 6 л этанола и перемешивали 72 ч при обратном потоке. Реакционную смесь отфильтровали через силикагель и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этиловый эфир уксусной кислоты 9:1, затем 6:4), и фракции продукта сгустили. Получили 221 г (79% теор. выхода) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.31$ мин; MS (ESpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.36$ (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.32-4.41 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 8.98 (d, 1H).

Пример 238А.

Этил-8-(бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



105 г (270 ммоль) этил-8-(бензилокси)-6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 237А в атмосфере аргона суспендировали в 4.2 л 1,4-диоксана и поочередно разбавили 135.4 г (539 ммоль, чистота 50%) триметилбороксина, 31.2 г (27 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)-палладия(0) и 78.3 г (566 ммоль) карбоната калия и перемешивали 8 ч при обратном холодильнике. Охлажденную до КТ реакционную смесь отфильтровали на силикагеле от осадка, и фильтрат сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этиловый эфир уксусной кислоты = 9:1). Получили 74 г (84.6% теор. выхода; чистота 100%) целевого соединения.

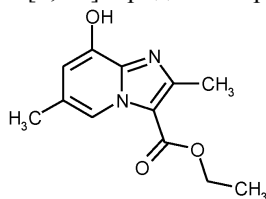
ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESpos): $m/z = 325$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.35$ (t, 3H), 2.34 (br. s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.31-4.38 (m, 2H), 5.28

(br. s, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 8.68-8.70 (m, 1H).

Пример 239А.

Этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



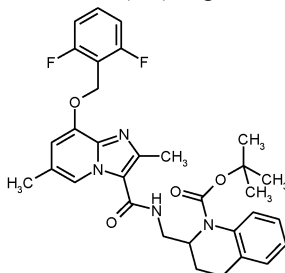
74 г (228 ммоль) этил-8-(бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 238А поместили в 1254 мл дихлорметана и 251 мл этанола и в атмосфере аргона разбавили 20.1 г 10%-ного палладия на активированном угле (увлажнение водой 50%). Реакционную смесь гидрировали в течение ночи при КТ и нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через силикагель и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 95:5). Получили 50.4 г (94% теор. выхода) целевого соединения.

DCI-MS: (метод 4) (ESpos): $m/z = 235.2$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.35$ (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30-4.38 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.57 (br. s, 1H).

Пример 240А.

рац-трет-Бутил-2-{{[8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] карбонил)амино}метил}-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат



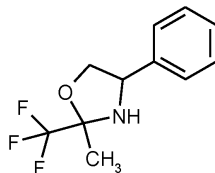
120 мг (0.36 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 139 мг (0.43 ммоль) TBUTU и 0.20 мл (1.81 ммоль) 4-метилморфолина в ДМФ (2.3 мл) перемешивали 10 мин при КТ, затем разбавили 119 мг (0.40 ммоль) рац-трет-бутил-2-(аминометил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилатгидрохлорида, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавили водой, перемешивали 30 мин при КТ. Образовавшуюся твердую фазу отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 182 мг (85% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.13$ мин. MS (ESIpos): $m/z = 577$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 1.64-1.75 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.40 (s, 1H).

Пример 241А.

2-метил-4-фенил-2-(трифторметил)-1,3-оксазолидин (диастереоизомер)



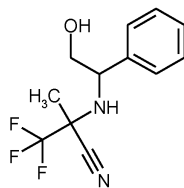
55.13 г (492.0 ммоль) 1,1,1-трифторацетон в толуоле (1.35 л) разбавили 45 г (328.0 ммоль) рац-2-амино-2-фенилэтанола и 8.24 г (32.8 ммоль) пиридин-п-толуолсульфоната. Реакционную смесь кипятили на водоотделителе 16 ч с обратным холодильником. Смесь охладили до 0°C, образовавшуюся твердую фазу отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 68.6 г (77% теор. выхода, чистота 85%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.99$ мин MS (ESIpos): $m/z = 232$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.54$ (s, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.28 (t, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H), 7.29-7.47 (m, 5H).

Пример 242А.

3,3,3-Трифтор-2-[(2-гидрокси-1-фенилэтил)амино]-2-метилпропанонитрил (диастереоизомер)

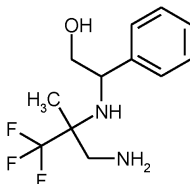


52.8 г (228.3 ммоль) 2-метил-4-фенил-2-(трифторметил)-1,3-оксазолидина (диастереоизомер) примера 241А в атмосфере аргона поместили в дихлорметан (2 л) и охладили до 0°C. Медленно добавили 42.85 мл (342.5 ммоль) триметилсилилцианида и 42.1 мл (342.5 ммоль) комплекса бортрифторид-диэтиловый эфир и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Затем реакционный раствор вылили в 1.5 л насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Затем еще разбавили 400 г гидрокарбоната натрия и раствор с конц. раствором едкого натра довели до уровня pH 10. Водный раствор трижды экстрагировали 500 мл дихлорметана, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 56.8 г (96% теор. выхода, 2 диастереоизомера) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.89$ мин и 0.93 мин. MS (ESI^{neg}): $m/z = 303$ (M-H+HCOOH)⁻.

Пример 243А.

2-[(3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино]-2-фенилэтанол (диастереоизомер)

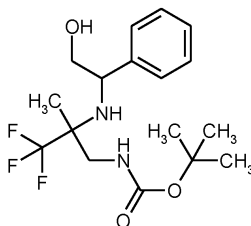


31 г (120.0 ммоль) 3,3,3-трифтор-2-[(2-гидрокси-1-фенилэтил)амино]-2-метилпропанонитрила примера 242А поместили в трет-бутилметиловый эфир (3.1 л), охладили до 0°C, разбавили 18.25 г (480.2 ммоль) литийалюминийгидрида, и реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Затем охладили до 0°C, сначала резко охладили 24 мл воды, затем разбавили 24 мл 15%-ного водного раствора гидроксида калия и 48 мл воды. Образовавшуюся смесь отфильтровали на силикагеле и промыли трет-бутилметиловым эфиром. Органическую фазу отделили, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 29.2 г (83% теор. выхода, чистота 89%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.52$ мин MS (ESI^{pos}): $m/z = 263$ (M+H)⁺.

Пример 244А.

трет-Бутил{3,3,3-трифтор-2-[(2-гидрокси-1-фенилэтил)амино]-2-метилпропил}карбамат (диастереоизомер)

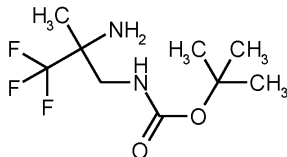


26.2 г (99.9 ммоль) 2-[(3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино]-2-фенилэтанола (диастереоизомер) примера 243А в ТГФ (500 мл) разбавили 29.1 мл (209.8 ммоль) триэтиламина и 23.98 г (109.9 ммоль) ди-трет-бутилкарбоната (растворили в 286 мл ТГФ). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Затем сгустили и присоединили к соответственно 500 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и этиловому эфиру уксусной кислоты. Фазы разделили, органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 39.80 г (110% теор. выхода) целевого соединения, которое используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

FIA-MS (метод 10, ES^{pos}): $m/z = 363$ (M+H)⁺.

Пример 245А.

рац-трет-Бутил(2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)карбамат



39 г (107.6 ммоль) трет-бутил{3,3,3-трифтор-2-[(2-гидрокси-1-фенилэтил)амино]-2-метилпропил}карбамата примера 244А в атмосфере аргона поместили в этанол (700 мл) и разбавили 5.44 г (53.8 ммоль) палладий(II)гидроксида (20% на активированном угле, увлажненный водой около 60%-

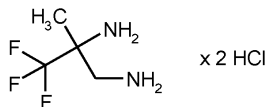
ный). Реакционную смесь гидрировали 16 ч при нормальном давлении. Затем отфильтровали на силикагеле и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты -градиент: 9/1 к 6/4). Получили 15.8 г (61% теор. выхода) целевого соединения.

FIA-MS (метод 10, ESpos): $m/z = 243 (M+H)^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 4.89 (br. s, 1H).

Пример 246A.

рац-3,3,3-Трифтор-2-метилпропан-1,2-диаминдигидрохлорида



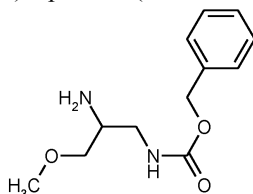
15 г (61.9 ммоль) рац-трет-бутил(2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)карбамата из примера 245A в диоксане (188 мл) разбавили 188 мл 4 М хлороводорода в диоксане. Реакционную смесь 16 ч перемешивали при комнатной температуре, затем сгустили и выдерживали в атмосфере аргона. Получили 14.4 г (108% теор. выхода) целевого соединения, которое дополнительно не очищали.

FIA-MS (метод 10, ESpos): $m/z = 143 (M-2\text{HCl}+H)^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta = 1.40$ (s, 3H), 3.21-3.31 (m, 2H).

Пример 247A.

ent-Бензил(2-амино-3-метоксипропил)карбамат (энантиомер A)



10 г примера 140A посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры, после того как TFA образца удалили через сорбент на основе силикагеля "Bond Elut PSA" (производитель: Agilent) [колонок: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

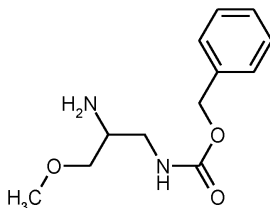
Энантиомер A:

Выход: 2.17 г (96% ee).

$R_t = 5.79$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 248A.

ent-Бензил(2-амино-3-метоксипропил)карбамат (энантиомер B)



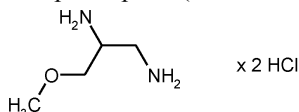
10 г примера 140A посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры, после того как TFA образца удалили через сорбент на основе силикагеля "Bond Elut PSA" (производитель: Agilent) [колонок: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер B: выход: 2.07 г (94% ee).

$R_t = 7.26$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 249A.

ent-3-Метоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида (энантиомер A)



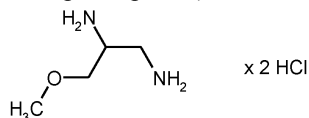
750 мг (3.15 ммоль) ent-бензил(2-амино-3-метоксипропил)карбамата (энантиомер A) примера 247A в атмосфере аргона поместили в этанол (22 мл), разбавили 335 мг (0.32 ммоль) 10%-ного палладия на активированном угле и 9.6 мл (94.42 ммоль) циклогексена. Реакционную смесь 7 ч перемешивали при обратном холодильнике. Затем разбавили 335 мг (0.32 ммоль) 10%-ного палладия на активированном

угле и далее перемешивали два дня с обратным холодильником. Охлажденную до КТ реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore и промыли этанолом. Фильтрат разбавили 3.2 мл (6.3 ммоль) 2N хлороводорода в диэтиловом эфире, сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 440 мг (79% теор. выхода) целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 3.03-3.11 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 3H), 8.31-8.69 (m, 4H).

Пример 250А.

ent-3-Метоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида (энантиомер В)

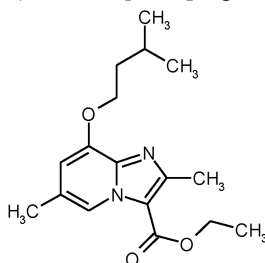


Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 249А. Исходя из 750 мг (3.15 ммоль) ent-бензил(2-амино-3-метоксипропил)карбамата (энантиомер В) из примера 248А получили 454 мг (81% теор. выхода) целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 3.03-3.11 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 3H), 8.31-8.69 (m, 4H).

Пример 251А.

Этил-2,6-диметил-8-(3-метилбутокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



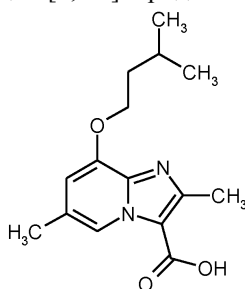
2.0 г (8.5 ммоль) этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 239А в 122.3 мл ДМФ разбавили 1.23 мл (9.4 ммоль) 1-йод-3-метил-бутана и 6.12 г (18.8 ммоль) карбоната цезия и перемешивали 40 мин при 60°C. Охлажденную до КТ реакционную смесь разбавили 900 мл воды, 1 ч перемешивали при комнатной температуре, выпавшую твердую фазу отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 2.25 г (84% теор. выхода; чистота 97%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 7): R_t = 1.12 мин.

MS (ESpos): m/z = 305 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 0.96 (d, 6H), 1.35 (t, 3H), 1.70 (q, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 6.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

Пример 252А.

2,6-Диметил-8-(3-метилбутокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



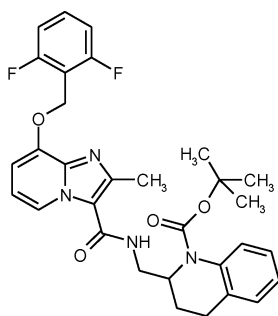
2.25 г (7.4 ммоль) этил-2,6-диметил-8-(3-метилбутокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 251А поместили в 157 мл ТГФ/метанола 5:1, разбавили 37 мл (37 ммоль) 1N раствора гидроксида лития, и реакционную смесь перемешивали до конца недели при КТ. Затем охладили до 0°C, с 6 N соляной кислоты до уровня pH 4 подкислили и в вакууме освободили от органического растворителя. Выпавшую в осадок твердую фазу отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 1.64 г (80% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.71 мин; MS (ESpos): m/z = 277 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 0.96 (d, 6H), 1.70 (q, 2H), 1.78-1.89 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.86-13.08 (m, 1H).

Пример 253А.

рац-трет-Бутил-2-{{(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино}метил}-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат



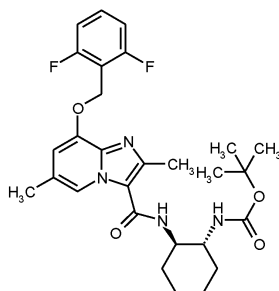
120 мг (0.38 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А в 2.4 мл ДМФ разбавили 145 мг (0.45 ммоль) TBUT и 0.2 мл (1.89 ммоль) 4-метилморфолина и перемешивали 10 мин при КТ. Добавили 124 мг (0.42 ммоль) рац-трет-бутил-2-(аминометил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-карбоксилатгидрохлорида, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили водой и перемешивали 30 мин при КТ. Выпавшую в осадок твердую фазу отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 190 мг (90% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESpos): $m/z = 563$ (M+H)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 1.64-1.75 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 4.68 (quintett, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.58 (d, 1H).

Пример 254А.

ent-трет-Бутил{(1R,2R)-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино}циклогексил}карбамат



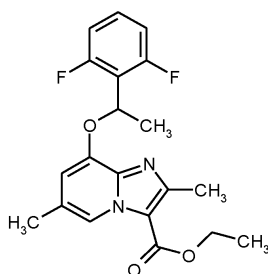
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 253А. Исходя из 80 мг (0.24 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А и 57 мг (0.27 ммоль) ent-(1R,2R)-транс-N-Вос-1,2-циклогександиамина получили 107 мг (83% теор. выхода; чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.16$ -1.45 (m, 13H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 2H), 8.46 (s, 1H).

Пример 255А.

рац-Этил-8-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



5.50 г (23.5 ммоль) этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 239А с 4.46 г (28.2 ммоль) 1-(2,6-дифторфенил)этанола, 5.35 мл (27.0 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты и 7.08 г (27.0 ммоль) трифенилфосфина растворили в 141 мл ТГФ и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили 0.70 мл (3.5 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты и 0.62 г (2.3 ммоль) трифенилфосфина, и реакционный раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 4.6 г (52.8% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения. Фильтрат сгустили и дважды очистили с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан:этиловый эфир

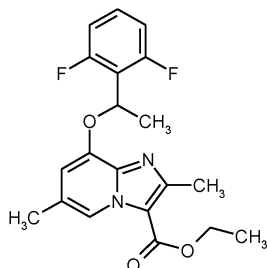
уксусной кислоты - градиент = 8:1 к 4:1). Все содержащие продукт фракции очистили повторно с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитр ил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили повторно 2.16 г (25% теор. выхода) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.34$ (t, 3H), 1.79 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 6.17 (q, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.37-7.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H).

Пример 256A.

ent-Этил-8-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (энантиомер В)



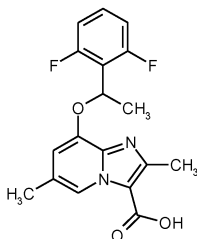
6.8 г примера 255A посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол, поток: 50 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер В: выход: 2.7 г (98.4% ee).

$R_t = 5.18$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 257A.

ent-8-[1-(2,6-Дифторфенил)этокси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота (энантиомер В)



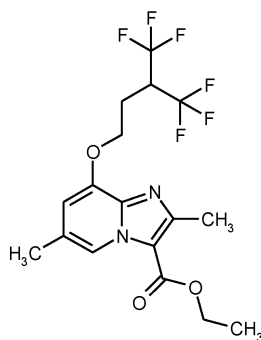
2.58 г (6.9 ммоль) ent-этил-8-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 256A (энантиомер В) растворили в 154 мл ТГФ/метанола 5:1, разбавили 34.5 мл (34.5 ммоль) 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали 5 ч при 40°C. Охлажденную до КТ реакционную смесь подкислили 6N раствора соляной кислоты и сгустили. Твердую фазу отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 2.26 г (95% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESpos): $m/z = 347$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.79$ (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.16 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.24-13.90 (br. s, 1H).

Пример 258A.

Этил-2,6-диметил-8-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



1.89 г (8.07 ммоль) этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 239A в 60 мл ДМФ разбавили 7.89 г (24.2 ммоль) карбоната цезия и 2.30 г (8.88 ммоль) 4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутилбромида, и реакционную смесь перемешивали 90 мин при КТ. Затем разбавили 60

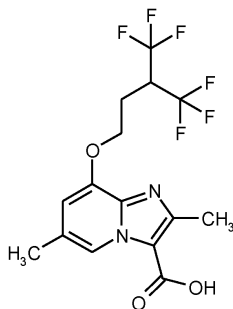
мл воды, выпавшую в осадок твердую фазу отфильтровали, и фильтрационный осадок дополнительно промыли 100 мл воды и дважды 20 мл трет-бутилметиловым эфиром. Выпавший из фильтрата осадок отфильтровали и повторно промыли с фильтратом. Оба фильтровальных осадка растворили с 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Раствор сгустили в вакууме и осадок высушили в течение ночи в вакууме. Получили 2.25 г целевого соединения (95% чистота, 64% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.16$ мин; MS (ESpos): $m/z = 413$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.36$ (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

Пример 259А.

2,6-Диметил-8-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бutoкси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



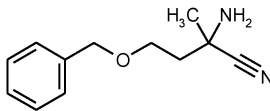
1.95 г (4.73 ммоль) этил-2,6-диметил-8-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бutoкси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 258А в 30 мл метанола разбавили 3.28 г (10.4 ммоль) гидроксид бария-октагидрата и перемешивали 3 дня при КТ. Суспензию разбавили 30 мл воды и с 1 М соляной кислоты довели до уровня pH 6. Твердую фазу отфильтровали, промыли 50 мл воды и при 70°C 2 ч высушили в вакууме. Получили 1.64 г целевого соединения (90% чистота, 81% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESpos): $m/z = 385$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.29$ (s, 3H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 4.22-4.35 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H).

Пример 260А.

рац-2-Амино-4-(бензилокси)-2-метилбутанонитрил



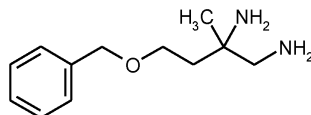
5.31 г (108.3 ммоль) цианида натрия в 10 мл воды разбавили 6.37 г (119.1 ммоль) хлорида аммония (растворили в 15 мл теплой воды) и 9 мл (216.6 ммоль) конц. водного раствора аммиака. Затем добавили 19.3 г (108.3 ммоль) 4-(бензилокси)бутан-2-она, растворенного в 3 мл этанола. Перемешивали 15 мин при КТ и 2 ч при 60°C. Снова добавили 4 г (81.6 ммоль) цианида натрия, 4.8 г (89.7 ммоль) хлорида аммония и 6.5 мл (156.4 ммоль) конц. водного раствора аммиака и далее перемешивали 2 ч при 60°C. Затем охладили, и реакционный раствор разбавили по 300 мл метиленхлорида и воды. После разделения фаз водную фазу экстрагировали 300 мл метиленхлорид. Объединенные органические фазы высушили и сгустили. Исходный продукт очистили на силикагеле (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты -градиент 6/4-1/1). Получили 19.9 г целевого соединения (77% чистота, 69% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 11): $R_t = 2.31$ мин; MS (ESpos): $m/z = 205$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.37$ (s, 3H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.57 (br. s, 2H), 3.58-3.69 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H).

Пример 261А.

рац-4-(Бензилокси)-2-метилбутан-1,2-диамин



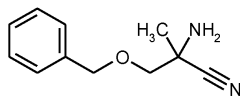
0.5 г (2.45 ммоль) 2-амино-4-(бензилокси)-2-метилбутанонитрила примера 260А в 25 мл сухого ТГФ в атмосфере аргона при 0°C разбавили 1.59 мл (1.59 ммоль) литийалюминийгидрида (1N раствор в диэтиловом эфире). Реакционный раствор сначала перемешивали 30 мин при 0°C и затем медленно приближаясь к комнатной температуре размешивали 1 ч. Затем осторожно разбавили 245 мкл воды, 245 мкл 2N водного раствора едкого натра и 490 мкл воды. Осадок отфильтровали, промыли ТГФ и метанолом, фильтрат сгустили, и очистили осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 20/1, изократический режим). Получили 0.30 г целевого соединения (96% чистота, 57% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 11): $R_t = 1.94$ мин; MS (ESpos): $m/z = 209$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.90$ (s, 3H), 1.56 (t, 2H), 2.27-2.38 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H).

Пример 262А.

рац-2-Амино-3-(бензилокси)-2-метилпропанонитрил



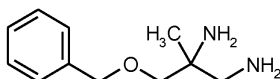
5.07 г (27.79 ммоль) 1-(бензилокси)аcetона поместили в 55.6 мл 2N водного раствора аммиака в метаноле, разбавили 1.53 г (31.12 ммоль) цианида натрия и 3.71 г (31.12 ммоль) хлорида аммония и 2 ч перемешивали при обратном холодильнике. Затем повторно добавили 27.4 мл 2N водного раствора аммиака в метаноле к реакционной смеси и перемешивали 2 ч при обратном холодильнике. Реакционный раствор охладил и разбавили 90 мл дихлорметана. Содержащуюся твердую фазу отфильтровали, и фильтрат сгустили. Осадок очистили с помощью силикагеля (растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент: 4/1 bis 1/1). Получили 4.94 г целевого соединения (90% чистота, 84% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.34$ (s, 3H), 3.29-3.44 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H).

Пример 263А.

рац-3-(Бензилокси)-2-метилпропан-1,2-диамин



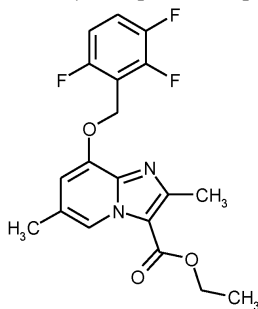
6.8 г (32.17 ммоль, чистота около 90%) 2-амино-3-(бензилокси)-2-метилпропанонитрила примера 262А в 329 мл сухого ТГФ в атмосфере аргона при -78°C разбавили 20.9 мл (20.9 ммоль) литийалюминийгидрида (1 N раствор в диэтиловом эфире). Реакционный раствор перемешивали 1 ч при -78°C, 2 ч при -20°C и 2 ч при 0°C. Затем осторожно разбавили 3.22 мл воды, 3.22 мл 2N раствора едкого натра и 6.44 мл воды. Осадок отфильтровали, промыли ТГФ и метанолом, и фильтрат сгустили. Получили 8 г исходного продукта. 7 г данного исходного продукта очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 20/1 к 10/1). Получили 1.52 г целевого соединения (около 28% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 11): $R_t = 2.05$ мин; MS (ESpos): $m/z = 195$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.88$ (s, 3H), 1.39 (br. s, 2H), 2.30-2.47 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.24-7.38 (m, 5H).

Пример 264А.

Этил-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



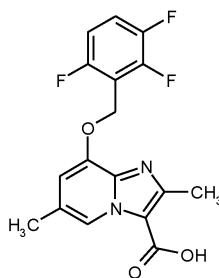
3.00 г (12.81 ммоль) этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 239А, 3.27 г (14.1 ммоль) 2-(бромметил)-1,3,4-трифторбензола и 9.18 г (28.17 ммоль) карбоната цезия поместили в 183 мл сухого ДМФ и нагревали в течение 30 мин в нагретой до 60°C масляной ванной печи. Затем разбавили около 1.8 л воды и перемешивали 30 мин. Твердую фазу отфильтровали, дополнительно промыли водой и высушили в вакууме. Получили 5.07 г указанного в заголовке соединения (99% теор. выхода; чистота около 96%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESpos): $m/z = 379$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.35$ (t, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 4.36 (q, 2H); 5.35 (s, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.22-7.32 (m, 1H); 7.60-7.73 (m, 1H); 8.72 (s, 1H).

Пример 265А.

2,6-Диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



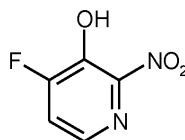
5.07 г (12.87 ммоль) этил-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 264А растворили в 275 мл ТГФ/метанола (5/1), разбавили 64.4 мл 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали 3.5 ч при 40°C. При 0°C подкислили 6N водного раствора соляной кислоты до около pH 4 и сгустили. Полученную твердую фазу отфильтровали, дополнительно промыли водой и высушили в вакууме. Получили 4.77 г (98% теор. выхода; чистота около 93%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 351$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.37$ (s, 3H); 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 5.36 (s, 2H); 7.11 (s, 1H); 7.25-7.33 (m, 1H); 7.61-7.73 (m, 1H); 8.78 (s, 1H); 13.10 (br.s, 1H).

Пример 266А.

4-Фтор-2-нитропиридин-3-ол



500 мг (3.43 ммоль) 4-фторпиридин-3-ол-гидрохлорида при ледяном охлаждении осторожно растворили в 3.2 мл концентрированной серной кислоты и при 0°C медленно разбавили 0.21 мл концентрированной азотной кислоты. Реакцию нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем добавили до 10 г люда и при ледяном охлаждении по каплям добавили 6 мл 45%-ного раствора едкого натра. Образовавшиеся осадки отфильтровали и затем в течение ночи высушивали в вакууме. Получили 191 мг (36% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

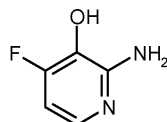
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.36$ мин.

MS (ESneg): $m/z = 157$ (M-H)⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 7.69$ (dd, 1H); 7.95-8.01 (m, 1H); 11.97 (br. s, 1H).

Пример 267А.

2-Амино-4-фторпиридин-3-ол



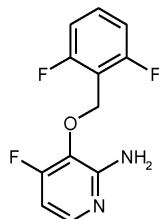
90 мг (0.57 ммоль) 4-фтор-2-нитропиридин-3-ола примера 266А в атмосфере аргона растворили в 30 мл этанола, разбавили количеством на кончике лопатки 10%-ного палладия на активированном угле и гидрировали 1.5 ч при КТ при нормальном давлении. Затем отфильтровали через силикагель и повторно промыли большим количеством этанола. Раствор сгустили и высушили. Получили 56 мг (77% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.16$ мин; MS (ESpos): $m/z = 129$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 5.78$ (br. s, 2H); 6.42 (dd, 1H); 7.37-7.43 (m, 1H); 9.47 (br. s, 1H).

Пример 268А.

3-[(2,6-Дифторбензил)окси]-4-фторпиридин-2-амин



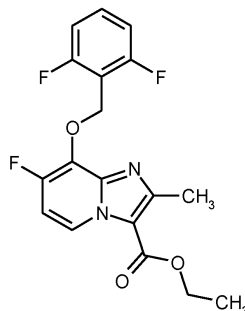
55 мг (0.43 ммоль) 2-амино-4-фторпиридин-3-ола примера 267А, 98 мг (0.47 ммоль) 2-(бромметил)-1,3-дифторбензола и 308 мг (0.95 ммоль) карбоната цезия поместили в 1 мл сухого ДМФ и нагревали в течение 15 мин в нагретой до 50°C масляной ванной печи. Затем отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 9). Получили 70 мг указанного в заголовке соединения (64% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESpos): $m/z = 255$ (M+H)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 5.06 (s, 2H); 6.04 (br. s, 2H); 6.42 (dd, 1H); 7.08-7.16 (m, 2H); 7.45-7.54 (m, 1H); 7.62-7.69 (m, 1H).

Пример 269А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



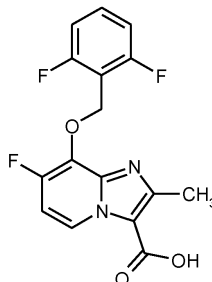
500 мг (1.97 ммоль) 3-[(2,6-дифторбензил)окси]-4-фторпиридин-2-амин примера 268А в атмосфере аргона поместили в 10 мл этанола и разбавили 500 мг порошкообразного молекулярного сита 4Å и 3.24 г (19.67 ммоль) этил-2-хлорацетата и затем нагревали 48 ч с обратным холодильником. Все летучие компоненты сгустили в вакууме при 85°C. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты = 9/1 изократический режим). Получили 368 мг (39% теор. выхода; чистота около 76%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 1.19 мин; MS (ESpos): m/z = 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.37 (t, 3H); 2.62 (s, 3H); 4.38 (q, 2H); 5.60 (s, 2H); 7.09-7.22 (m, 3H); 7.47-7.56 (m, 1H); 8.98 (dd, 1H).

Пример 270А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



365 мг (0.76 ммоль; чистота около 76%) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата примера 269А в 16.6 мл ТГФ/этаноле (5/1) разбавили 1.14 мл (1.14 ммоль) 1 N раствора гидроксида лития и перемешивали в течение ночи при КТ. Повторно добавили 2.67 мл (2.67 ммоль) 1N раствора гидроксида лития и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь в вакууме освободили от органического растворителя, и водную фазу подкислили 6 N соляной кислоты до уровня pH 4, при этом охладили ледяной водой. Полученную твердую фазу отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 236 мг целевого соединения (87% теор. выхода, чистота 94%).

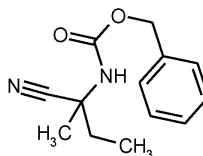
ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.83 мин.

MS (ESpos): m/z = 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 2.62 (s, 3H); 5.60 (s, 2H); 7.09-7.18 (m, 3H); 7.47-7.55 (m, 1H); 9.04 (dd, 1H); 13.22 (br. s, 1H).

Пример 271А.

рац-Бензил(2-цианбутан-2-ил)карбамат



5.00 г (50.94 ммоль) 2-амино-2-метилбутанонитрила [синтез описан в: Lonza AG, US 5698704 (1997); Deng, S. L. et al., Synthesis 2001, 2445; Hjorringgaard, C U. et al., J. Org Chem. 2009, 74, 1329; Ogrel, A. et al., Em. J. Org Chem. 2000, 857] поместили в 50 мл ТГФ и 6.5 мл воды, разбавили 21.83 г (157.92 ммоль) карбоната калия и при 0°C медленно разбавили 7.9 мл (56.04 ммоль) бензилхлорокарбоната (бензилового эфира хлормуравьиной кислоты). После добавления 8 мл ТГФ и 3 мл воды реакционную смесь медленно, приближаясь к КТ, перемешивали в течение ночи. Затем разбавили водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфа-

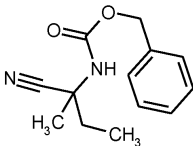
том натрия и сгустили. Осадок растворили в диэтиловом эфире и осаждали петролейным эфиром. Продукт отфильтровали, твердую фазу промыли небольшим количеством петролейного эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 11.35 г целевого соединения (93% теор. выхода, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESpos): $m/z = 233$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.95$ (t, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.75-1.95 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.88-8.03 (m, 1H).

Пример 272A.

ent-Бензил(2-цианбутан-2-ил)карбамат (энантиомер А)



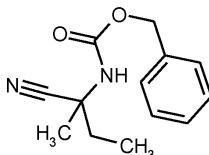
8 г рац-бензил(2-цианбутан-2-ил)карбамата примера 271A посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 3.23 г (>99% ee).

$R_t = 6.69$ мин [Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 273A.

ent-Бензил(2-цианбутан-2-ил)карбамат (энантиомер В)



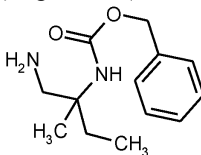
8 г рац-бензил(2-цианбутан-2-ил)карбамата приведенного в качестве примера соединения 271A посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер В: выход: 3.18 г (>99% ee).

$R_t = 8.29$ мин [Daicel Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 274A.

ent-Бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамат (энантиомер А)

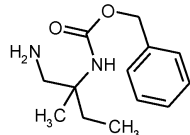


4.00 г (17.22 ммоль) ent-бензил(2-цианбутан-2-ил)карбамата примера 272A растворили в 50 мл 7 N раствора аммиака в метаноле, разбавили 5.33 г никеля Ренея и гидрировали 24 ч при около 25 бар при КТ. Отфильтровали через целит, промыли метанолом и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 10/0.5). Получили 2.20 г целевого соединения (54% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESpos): $m/z = 237$ (M+H)⁺.

Пример 275A.

ent-Бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамат (энантиомер В)



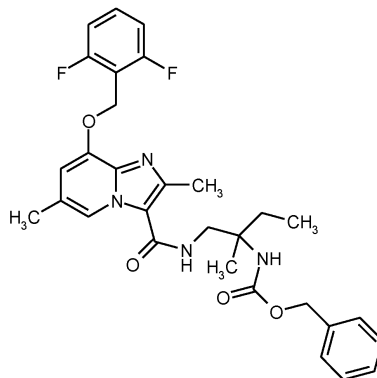
4.00 г (17.22 ммоль) ent-бензил(2-цианбутан-2-ил)карбамата примера 273A растворили в 50 мл 7N содержащего аммиак раствора метанола, разбавили 5.33 г никеля Ренея и гидрировали 24 ч при около 25 бар при КТ. Реакционную смесь отфильтровали через целит, хорошо промыли метанолом и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 10/0.5). Получили 3.56 г целевого соединения (87% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 13): $R_t = 1.40$ мин; MS (ESpos): $m/z = 237$ (M+H)⁺.

Пример 276A.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-

ил} карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил} карбамат (энантиомер А)



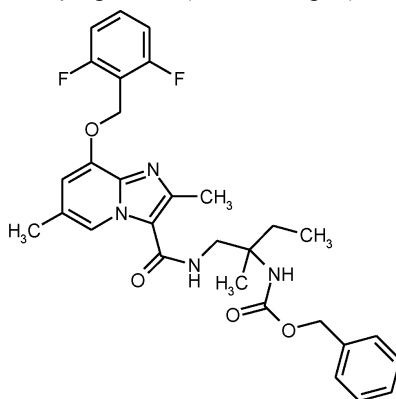
2.34 г (6.75 ммоль; чистота около 96%) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 2.82 г (7.43 ммоль) О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (НАТУ) и 2.62 г (20.25 ммоль) N,N-диизопропил-этиламина поместили в 43 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 1.80 г (7.43 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамата (энантиомер А) примера 274А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили около 200 мл воды и перемешивали 45 мин при КТ. Полученную твердую фазу отфильтровали, растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли водой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли 0.1 N водного раствора соляной кислоты и водой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 3.55 г целевого соединения (96% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.82$ (t, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.98 (br. s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19-7.39 (m, 7H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.75 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт сигналом ДМСО].

Пример 277А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил} карбамат (энантиомер В)



1.40 г (4.03 ммоль; чистота около 96%) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 1.69 г (4.43 ммоль) О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (НАТУ) и 1.56 г (12.09 ммоль) N,N-диизопропил-этиламина поместили в 26 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 1.00 г (4.23 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамата (энантиомер В) примера 275А и перемешивали в течение ночи при КТ. Повторно добавили 48 мг (0.20 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамата (энантиомер В) и перемешивали 30 мин при КТ. Реакционный раствор разбавили около 200 мл воды и перемешивали 45 мин при комнатной температуре. Полученную твердую фазу отфильтровали и дважды промыли водой. Получили 2.06 г целевого соединения (89% теор. выхода; чистота около 96%). Используемый фильтр промыли ацетонитрилом, и растворитель сгустили. Получили повторно 0.12 г целевого соединения (5% теор. выхода; чистота около 96%).

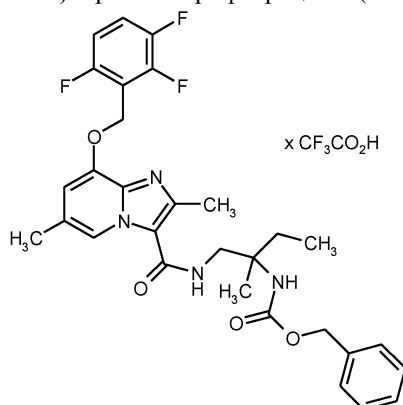
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.08$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.82$ (t, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19-7.39 (m, 7H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.48 (s, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт сигналом ДМСО].

Пример 278А.

ent-Бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат-трифторацетат (энантиомер А)



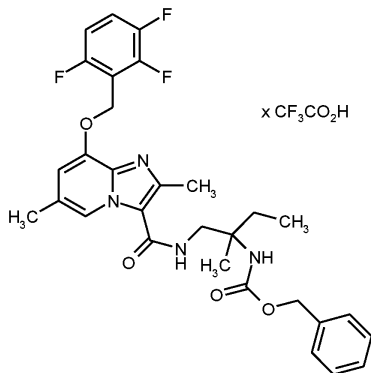
282 мг (0.81 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 265А, 337 мг (0.89 ммоль) О-{1-азабензотриазол-1-ил}-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (НАТУ) и 313 мг (2.42 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 5.1 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 219 мг (0.93 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамат (энантиомер А) пример 274А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили небольшим количеством воды/ацетонитрила и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 389 мг целевого соединения (71% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESpos): $m/z = 569$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.82$ (t, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 2H; перекрыт сигналом растворителя), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.22-7.43 (m, 7H), 7.64-7.74 (m, 1H), 8.18 (br. s, 1H), 8.53 (s, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт сигналом ДМСО].

Пример 279А.

ent-Бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат-трифторацетат (энантиомер В)



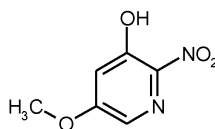
282 мг (0.81 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 265А, 337 мг (0.89 ммоль) О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (НАТУ) и 313 мг (2.42 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 5.1 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 200 мг (0.85 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамата (энантиомер В) пример 275А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили небольшим количеством воды/ацетонитрила и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 206 мг целевого соединения (36% теор. выхода; чистота 97%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESpos): $m/z = 569$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.82$ (t, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.49-3.61 (m, 2H; перекрыт сигналом растворителя), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.23-7.46 (m, 7H), 7.64-7.74 (m, 1H), 8.20 (br. s, 1H), 8.53 (s, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт сигналом ДМСО].

Пример 280А.

5-Метокси-2-нитропиридин-3-ол



1) В атмосфере аргона 1.46 г (4.8 ммоль) тетра-н-бутиламмонийнитрата в 10 мл дихлорметана при 0°C медленно разбавили 0.68 мл (4.8 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты и перемешивали 10 мин при 0°C.

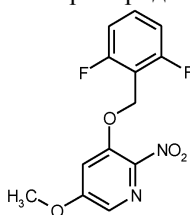
2) 500 мг (4 ммоль) 5-метоксипиридин-3-ола в отдельной реакционной колбе в атмосфере аргона растворили в 10 мл дихлорметана и при -30°C по каплям добавили раствор из стадии 1). Реакционную смесь перемешивали в оттаявшей ледяной бане (не теплее 0°C) 4 ч. Реакционный раствор разбавили кизельгуром, сгустили при низкой температуре и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/уксусно-этиловый эфир: 9/1). Получили 637 мг целевого соединения (94% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 171$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3.90$ (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 11.35 (br, 1H).

Пример 281A.

3-[(2,6-Дифторбензил)окси]-5-метокси-2-нитропиридин



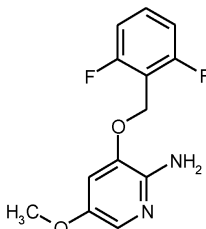
0.76 г (4.47 ммоль) 5-метокси-2-нитропиридин-3-ола из примера 280A и 2.18 г (6.70 ммоль) карбоната цезия в 12.5 мл ДМФ разбавили 0.93 г (4.47 ммоль) 2,6-дифторбензилбромида и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь добавили в 100 мл 1N водного раствора соляной кислоты и перемешивали 30 мин при КТ. Твердую фазу отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 1.28 г (97% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 297$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 4.00$ (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.58 (quintett, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.88 (d, 1H).

Пример 282A.

3-[(2,6-Дифторбензил)окси]-5-метоксипиридин-2-амин



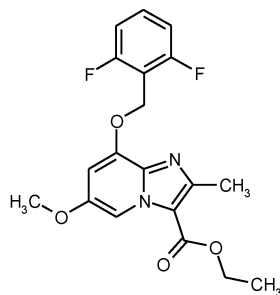
1.25 г (4.22 ммоль) 3-[(2,6-дифторбензил)окси]-5-метокси-2-нитропиридина из примера 281A в 12.7 мл этанола разбавили 0.73 г (13.1 ммоль) железного порошка и нагревали с обратным холодильником. Медленно по каплям добавили 3.23 мл (38.8 ммоль) концентрированного водного раствора соляной кислоты и далее перемешивали 30 мин с обратным потоком. Реакционную смесь охладил и подмешали в смесь воды и льда и перемешивали 30 мин. Органический растворитель в вакууме удалили, водную фазу подщелочили 1N водного раствора едкого натра, перемешали с дихлорметаном и смесь отфильтровали через целит. Промыли дихлорметаном, и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 974 мг целевого соединения (85% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESpos): $m/z = 267$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3.72$ (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.55 (quintett, 1H).

Пример 283A.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат



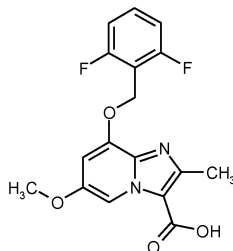
0.97 г (3.64 ммоль) 3-[(2,6-дифторбензил)окси]-5-метоксипиридин-2-амин из примера 282А в 18.5 мл этанола разбавили 0.93 г порошкообразного молекулярного сита 3Å и 6.0 г (36.43 ммоль) этил-2-хлорацетата и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь сгустили на ротационном выпарном аппарате с сухим льдом при температуре водяной бани 85°C. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты: 9/1 изократический режим). Получили 583 мг целевого соединения (41% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESpos): $m/z = 377$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.36$ (t, 3H), 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.83 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 8.58 (d, 1H).

Пример 284А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



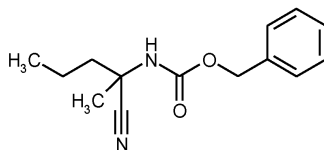
580 мг (1.54 ммоль) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 283А в 33 мл ТГФ/метанола (5/1) разбавили 7.7 мл 1 М водного раствора гидроксида лития и перемешивали в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь охладили, при ледяном охлаждении с 6N водного раствора соляной кислоты довели до уровня pH 4 и затем на ротационном выпарном аппарате освободили от органических растворителей. Полученную твердую фазу отфильтровали, промыли водой и затем высушили в высоком вакууме. Получили 507 мг целевого соединения (94% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESpos): $m/z = 349$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.54$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.85 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.61 (quintett, 1H), 8.68 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H).

Пример 285А.

рац-Бензил(2-цианпентан-2-ил)карбамат



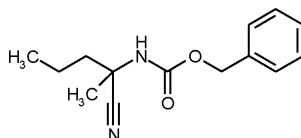
20 г (178.3 ммоль) рац-2-амино-2-метилпентанонитрила (описано в Deng, S L. et al., Synthesis 2001, 2445-2449; Freifelder, M. et al., J. Am. Chem. Soc. 1960, 696-698) в 2.63 л ТГФ/воды (8/1) разбавили 76.4 г (552.7 ммоль) карбоната калия. При 0°C медленно по каплям добавили 27.6 мл (196.1 ммоль) бензилового эфира хлормуравьиной кислоты и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили, осадок разбавили водой и дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 4/1). Получили 43.84 г целевого соединения (76% теор. выхода, чистота 76%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 247$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H), 8.00 (br. s, 1H).

Пример 286А.

ent-Бензил(2-цианпентан-2-ил)карбамат (энантиомер А) из 285А.



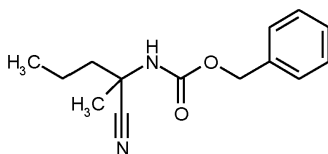
43.8 г (135.3 ммоль) рац-бензил(2-цианпентан-2-ил)карбамата из примера 285А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: SFC Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×50 мм, элюент: 85% CO₂, 15% метанол, поток: 250 мл/мин; температура: 28°C, противодавление: 100 бар, детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 13.13 г (>99% ee).

R_t = 2.76 мин [SFC Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 90% CO₂, 10% метанол; поток: 3 мл/мин; детекция: 220 нм].

Пример 287А.

ent-Бензил(2-цианпентан-2-ил)карбамат (энантиомер В) из 285А.



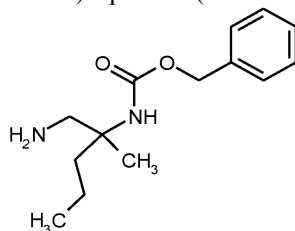
43.8 г (135.3 ммоль) рац-бензил(2-цианпентан-2-ил)карбамата из примера 285А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: SFC Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×50 мм, элюент: 85% CO₂, 15% метанол, поток: 250 мл/мин; температура: 28°C, противодавление: 100 бар, детекция: 220 нм].

Энантиомер В: выход: 13.48 г (около 90.4% ee).

R_t = 3.93 мин [SFC Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 90% CO₂, 10% метанол; поток: 3 мл/мин; детекция: 220 нм].

Пример 288А.

ent-Бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамат (энантиомер А)



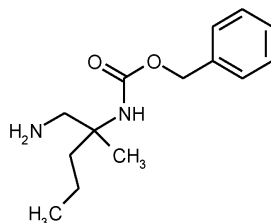
13.1 г (53.31 ммоль) ent-бензил(2-цианпентан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 286А VAK5346-1-3 растворили в 155 мл 7N раствора аммиака в метаноле и в атмосфере аргона разбавили 16.5 г никеля Ренея (50%-ная водная суспензия). Реакционную смесь гидрировали в течение ночи в автоклаве при 20-30 бар. Отфильтровали через целит, промыли метанолом, дихлорметаном/2N аммиака в метаноле (20/1) и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол 40/1 к 20/1). Получили 9.85 г целевого соединения (63% теор. выхода, чистота 86%).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.58 мин; MS (ESpos): m/z = 251 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 0.83 (t, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.37 (br. s, 2H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.69 (br. s, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H).

Пример 289А.

ent-Бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамат (энантиомер В)



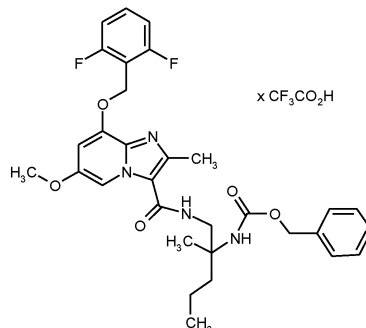
13.5 г (54.73 ммоль) ent-бензил(2-цианпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 287А VAK5347-1-4 растворили в 159 мл 7N раствора аммиака в метаноле и в атмосфере аргона разбавили 16.95 г никеля Ренея (50%-ная водная суспензия). Реакционную смесь гидрировали в течение ночи в автоклаве при 20-30 бар. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли метанолом, дихлорметаном/2N аммиака в метаноле (10/1) и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол 40/1 к 20/1). Получили 9.46 г целевого соединения (61% теор. выхода, чистота 88%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 251$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.83$ (t, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.37 (br. s, 2H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.69 (br. s., 1H), 7.26-7.40 (m, 5H).

Пример 290A.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер В)

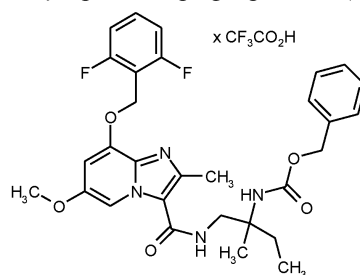


110 мг (0.32 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 284A разбавили 156 мг (0.41 ммоль) НАТУ и 0.28 мл (1.58 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ, затем разбавили 103 мг (0.41 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 289А и перемешивали 1 ч при КТ. Реакционную смесь разбавили TFA и разделили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили фракции продукта на ротационном выпарном аппарате. Получили 180 мг целевого соединения (82% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.15$ мин; MS (ESpos): $m/z = 581$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 291A.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер А)

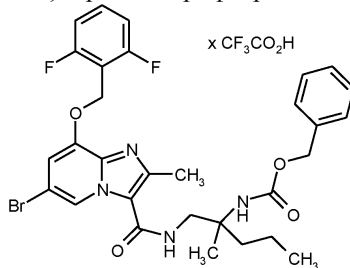


110 мг (0.32 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 284A разбавили 156 мг (0.41 ммоль) НАТУ и 0.28 мл (1.58 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ, разбавили 97 мг (0.41 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 274А и 45 мин при КТ перемешивали. Реакционную смесь разбавили TFA и с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты) разделили. Фракции продукта сгустили на ротационном выпарном аппарате. Получили 157 мг целевого соединения (73% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESpos): $m/z = 567$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 292A.

рац-Бензил{1-[(6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер В)



2.88 г (7.26 ммоль) 6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 19А в 24.1 мл ДМФ разбавили 2.57 г (7.99 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората и 4 мл (36.31 ммоль) 4-метилморфолина. Затем добавили

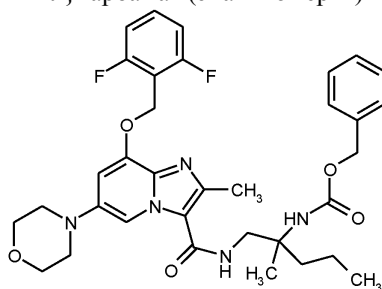
2.0 г (7.99 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 289А, и реакционную смесь перемешивали 1 ч при КТ. Реакционный раствор разбавили 200 мл воды, образовавшуюся твердую фазу около 30 мин перемешивали, отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 4.41 г целевого соединения (73% теор. выхода, чистота 76%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.38$ мин; MS (ESpos): $m/z = 629$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.85$ (t, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.23-1.34 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.47-3.59 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.08 (br. s., 1H), 7.21-7.37 (m, 7H), 7.40 (s, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 8.83 (s, 1H).

Пример 293А.

ent-Бензил{1-[(8-(2,6-дифторбензил)окси)-2-метил-6-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат (энантиомер В)



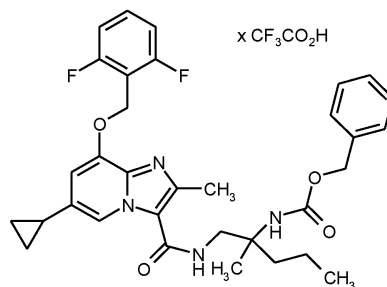
50 мг (0.07 ммоль) ent-бензил{1-[(6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат трифторацетата (энантиомер В) из примера 292А, 0.02 мл (0.20 ммоль) морфолина, 9 мг (0.09 ммоль) трет-бутилата натрия, 2.5 мг (0.003 ммоль) трис(дифенилиденэтанон)дипалладия и 3.8 мг (0.008 ммоль) дициклогексил[2',4',6'-три (пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфана [X-PHOS] в атмосфере аргона разбавили 1.7 мл толуола (абс.) и перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционный раствор сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли водой. Органическую фазу сгустили, и очистили осадок с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Продукт снова растворили в дихлорметане, один раз промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Фракцию продукта затем очистили еще раз с помощью тонкослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол = 20/1). Получили 11 мг целевого соединения (26% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESpos): $m/z = 636$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.85$ (t, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23-1.34 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 2.50 (s, 3H под пиком растворителя), 3.05 (t, 4H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.76 (t, 4H), 4.99 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.54-7.66 (m, 2H), 8.16-8.21 (m, 1H).

Пример 294А.

ent-Бензил{1-[(6-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер В)



50 мг (0.07 ммоль) ent-бензил{1-[(6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат трифторацетата (энантиомер В) из примера 292А, 7.5 мг (0.09 ммоль) циклопропилбороновой кислоты, 57 мг (0.27 ммоль) фосфата калия, 3 мг (0.01 ммоль) трициклогексилфосфина и 1.2 мг (0.005 ммоль) палладий(II)ацетата поместили в атмосфере аргона и разбавили 0.6 мл толуола/воды 20/1. 5 мин аргон пропускали через реакционную смесь, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь сгустили, и осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 27 мг целевого соединения (56% теор. выхода).

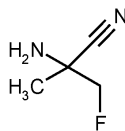
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.20$ мин; MS (ESpos): $m/z = 591$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.80$ -0.92 (m, 6H), 1.02 (d, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.24-1.36 (m, 3H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.55 (br. s., 3H), 3.50-3.62 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.44

(br. s., 2H), 7.08 (br. s., 1H), 7.22-7.41 (m, 9H), 7.62 (quin, 1H), 8.54 (s, 1H).

Пример 295А.

рац-2-Амино-3-фтор-2-метилпропанонитрил



Упомянутое в заголовке соединение известно в литературе:

1) McConathy, J. et al., Journal of Medicinal Chemistry 2002, 45, 2240-2249.

2) Bergmann, E.D. et al., Journal of the Chemical Society 1963, 3462-3463.

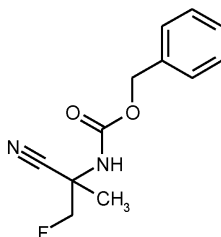
Дополнительные методы:

1.0 г (0.94 мл; 13.15 ммоль) фторацетона поместили в 11 мл 2N аммиака в метаноле. При КТ поочередно добавили 721 мг (14.72 ммоль) цианида натрия и 788 мг (14.72 ммоль) хлорида аммония, и перемешивали смесь 2 ч при обратном холодильнике. Реакционный раствор охладили, отфильтровали и промыли метиленхлоридом. Из маточного раствора выпала твердая фаза, которую отфильтровали. Из маточного раствора дистиллировали метиленхлорид и метанол при нормальном давлении. Получили 1.32 г целевого соединения (89% теор. выхода, чистота около 90%). Продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

GC-MS (метод 14): $R_t = 1.64$ мин MS (EIpos): $m/z = 87$ ($M-CH_3$)⁺.

Пример 296А.

рац-Бензил(2-циан-1-фторпропан-2-ил)карбамат



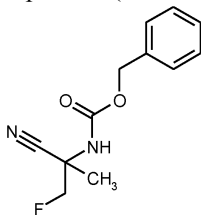
1.34 г (11.83 ммоль, около 90%-ный) рац-2-амино-3-фтор-2-метилпропанонитрила из примера 295А в 29 мл ТГФ/воды (9/1) разбавили 5.07 г (36.67 ммоль) карбоната калия. При 0°C медленно по каплям добавили 1.69 мл (11.83 ммоль) бензилового эфира хлормуравьиной кислоты, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Растворитель слили, и водную фазу встряхивали дважды с ТГФ и затем ТГФ сцедили. Объединенные органические фазы высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок разделили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 7/3-9/1), и выпарили фракции продукта на ротационном выпарном аппарате. Получили 1.89 г целевого соединения (66% теор. выхода; чистота 97%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.89$ мин; MS (ESpos): $m/z = 237$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.58$ (d, 3H), 4.47-4.78 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.30-7.43 (m, 5H), 8.34 (br. s, 1H).

Пример 297А.

ent-Бензил(2-циан-1-фторпропан-2-ил)карбамат (энантиомер А)



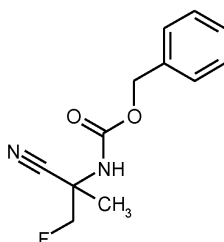
3.0 г (12.69 ммоль) рац-бензил(2-циан-1-фторпропан-2-ил)карбамата из примера 296А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 80% изогексан, 20% изопропанол, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 1.18 г (>99% ee).

$R_t = 5.37$ мин [Daicel Chiralcel AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% 2-пропанол; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 298А.

ent-Бензил(2-циан-1-фторпропан-2-ил)карбамат (энантиомер В)



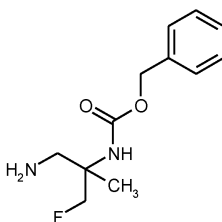
3.0 г (12.69 ммоль) рац-бензил(2-циан-1-фторпропан-2-ил)карбамата из примера 296А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 80% изогексан, 20% изoproпанол, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер В: выход: 1.18 г (>99% ee).

R_t = 6.25 мин [Daicel Chiralcel AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% 2-пропанол; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 299А.

рац-Бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамат

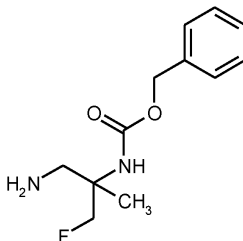


В атмосфере аргона 1.2 г (5.08 ммоль) рац-бензил(2-циан-1-фторпропан-2-ил)карбамата из примера 296А в 14.9 мл 7N аммиака в метаноле разбавили 1.55 г никеля Ренея (водная суспензия) и гидрировали 24 ч при около 25 бар давления водорода и КТ. Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур, промыли метанолом и сгустили. Получили 1.2 г целевого соединения (98% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.49 мин; MS (ESpos): m/z = 241 ($M+H$)⁺.

Пример 300А.

ent-Бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамат (энантиомер А)

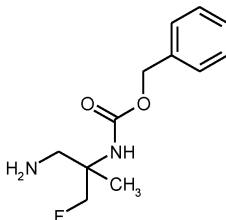


В атмосфере аргона 1.2 г (5.08 ммоль) рац-бензил(2-циан-1-фторпропан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 297А в 14.9 мл 7 N аммиака в метаноле разбавили 1.55 г никеля Ренея (водная суспензия) и гидрировали 24 ч при около 25 бар давления водорода и КТ. Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур, промыли метанолом и сгустили. Получили 700 мг целевого соединения (57% теор. выхода; чистота около 85%).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.52 мин; MS (ESpos): m/z = 241 ($M+H$)⁺.

Пример 301А.

ent-Бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамат (энантиомер В)

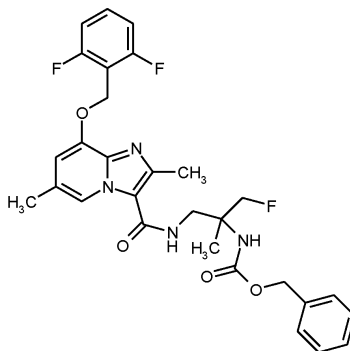


В атмосфере аргона 1.2 г (5.08 ммоль) ent-бензил(2-циан-1-фторпропан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 298А в 14.9 мл 7N аммиака в метаноле разбавили 1.55 г никеля Ренея (водная суспензия) и гидрировали 24 ч при около 25 бар давления водорода и КТ. Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур, промыли метанолом и сгустили. Получили 1.2 г целевого соединения (98% теор. выхода; чистота около 85%).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.50 мин; MS (ESpos): m/z = 241 ($M+H$)⁺.

Пример 302А.

рац-Бензил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат



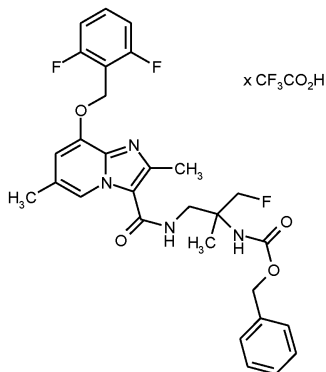
147 мг (0.44 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 185 мг (0.49 ммоль) НАТУ и 0.31 мл (1.77 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в атмосфере аргона перемешивали в 7 мл ДМФ 20 мин, затем разбавили 112 мг (0.39 ммоль) рац-бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата из примера 299А и перемешивали в течение ночи при КТ. Разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Фракции продукта сгустили на ротационном выпарном аппарате. Получили 56 мг целевого соединения (23% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 555$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.25$ -1.29 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.53-3.65 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 4.57-4.69 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.02 (br. s, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 8.46 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

Пример 303А.

ent-Бензил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер А)

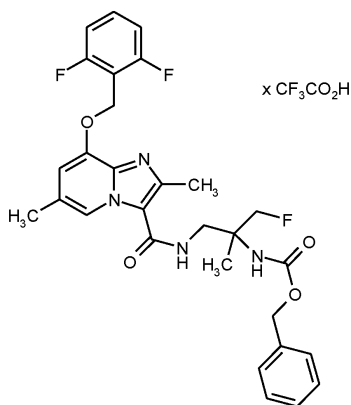


150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 180 мг (0.47 ммоль) НАТУ и 0.24 мл (1.35 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали в 2.9 мл ДМФ 20 мин, затем разбавили 134 мг (0.47 ммоль, 85%-ный) ent-бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 300А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили на ротационном выпарном аппарате. Получили 148 мг целевого соединения (47% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.03$ мин; MS (ESpos): $m/z = 555$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 304А.

ent-Бензил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер В)

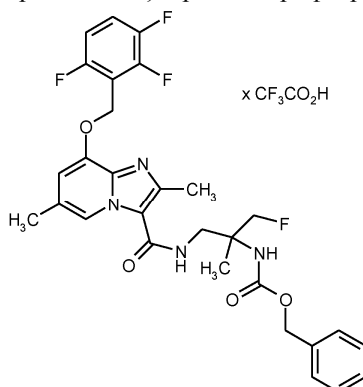


150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 180 мг (0.47 ммоль) НАТУ и 0.24 мл (1.35 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали в 2.9 мл ДМФ 20 мин, затем разбавили 134 мг (0.47 ммоль, 85%-ный) ent-бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 301А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили на ротационном выпарном аппарате. Получили 201 мг целевого соединения (67% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESpos): $m/z = 555$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 305А.

ent-Бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер А)

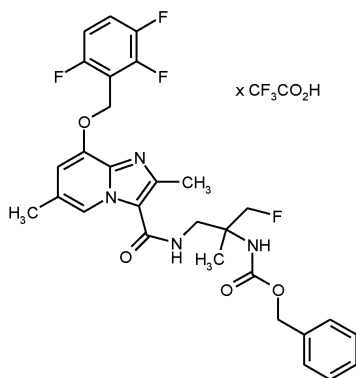


150 мг (0.43 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 265А, 171 мг (0.45 ммоль) НАТУ и 0.22 мл (1.29 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали в 2.7 мл ДМФ 20 мин, затем разбавили 127 мг (0.45 ммоль, 85%-ный) ent-бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 300А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта выпарили на ротационном выпарном аппарате. Получили 170 мг целевого соединения (50% теор. выхода, чистота 87%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.05$ мин; MS (ESpos): $m/z = 573$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 306А.

рац-Бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер В)

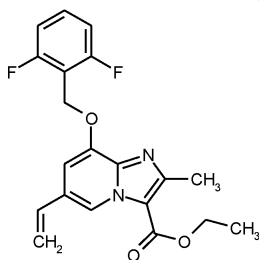


150 мг (0.43 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 265А, 171 мг (0.45 ммоль) НАТУ и 0.22 мл (1.29 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали в 2.7 мл ДМФ 20 мин, затем разбавили 127 мг (0.45 ммоль, 85%-ный) *ent*-бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 301А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили на ротационном выпарном аппарате. Получили 202 мг целевого соединения (69% теор. выхода, чистота 96%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESpos): $m/z = 573$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 307А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-6-винилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

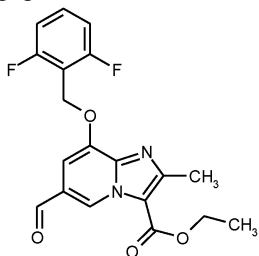


В атмосфере аргона 1.0 г (2.35 ммоль) этил-6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 18А, 945 мг (7.06 ммоль) винилтрифторбората калия, 1.64 мл (11.76 ммоль) триэтиламина и 388 мг (0.48 ммоль) дихлор[1,1'-ферроцен]бис(дифенилфосфан)]палладий(II)-дихлорметана поместили в 50 мл 2-пропанола и перемешивали 30 мин при 90°C. Реакционную смесь охладили, разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты, трижды промыли водой и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 876 мг целевого соединения (количественный выход). Продукт использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.20$ мин; MS (ESpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺.

Пример 308А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-формил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



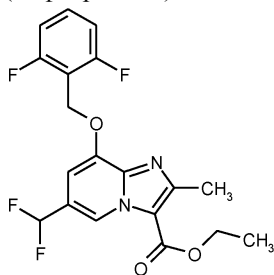
876 мг (2.35 ммоль) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-6-винилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 307А в 20 мл ТГФ/воды (1/1) разбавили 1.45 мл (0.24 ммоль, 4%-ный раствор в воде) осмиумтетроксидом и 1.52 г (7.13 ммоль) периодата натрия и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты, трижды водой и один раз промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Получили 478 мг целевого соединения (54% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.39 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.41 (q, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

Пример 309А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(диформетил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



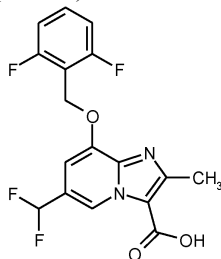
В атмосфере аргона к 235 мг (0.63 ммоль) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-формил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 308А в 4 мл абс. дихлорметана по каплям добавили 0.50 мл (3.77 ммоль) диэтиламинсера трифторида и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь охладили на ледяной бане, осторожно разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и образовавшиеся фазы разделили. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 249 мг целевого соединения (количественный выход).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 1.19 мин; MS (ESpos): m/z = 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.37 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.11-7.40 (m, 4H), 7.55-7.66 (m, 1H), 9.17-9.21 (m, 1H).

Пример 310А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-6-(диформетил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



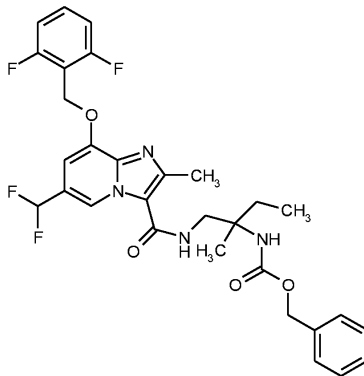
247 мг (0.62 ммоль) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(диформетил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 309А в 6 мл ТГФ/метанола (5/1) разбавили 45 мг (1.87 ммоль) гидроксида лития, и затем перемешивали реакционную смесь в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и водой, фазы разделили, водную фазу подкислили 1N соляной кислоты и охладили на ледяной бане. Осадок отфильтровали, промыли водой и в течение ночи высушивали в высоком вакууме. Получили 202 мг целевого соединения (88% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.89 мин; MS (ESpos): m/z = 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 2.57 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.10-7.41 (m, 4H), 7.55-7.65 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 13.38 (s, 1H).

Пример 311А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(диформетил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат (энантиомер А)



102 мг (0.28 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(диформетил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 310А в 2 мл ДМФ разбавили 126 мг (0.33 ммоль) НАТУ и 0.24 мл (1.38 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Затем 98 мг

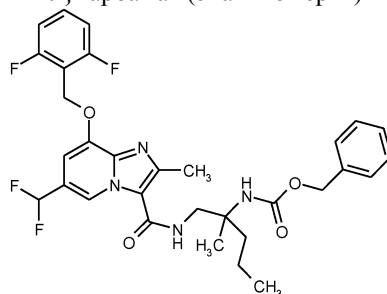
(0.41 ммоль) *ent*-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 274А добавили к реакционному раствору, перемешивали в течение ночи при КТ и затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Получили 124 мг целевого соединения (77% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.23$ мин; MS (ESpos): $m/z = 587$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.82$ (t, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.13-7.38 (m, 9H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.98 (s, 1H).

Пример 312А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат (энантиомер В)



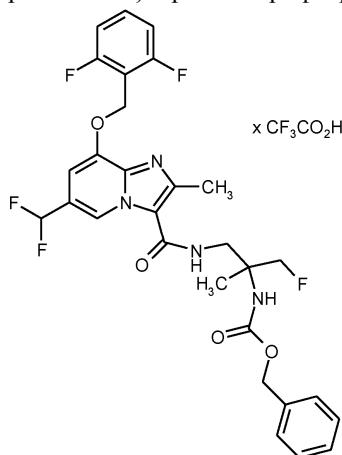
102 мг (0.28 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 310А в 2 мл ДМФ разбавили 126 мг (0.33 ммоль) НАТУ и 0.24 мл (1.38 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Затем добавили 103 мг (0.41 ммоль) *ent*-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 289А к реакционному раствору, перемешивали в течение ночи при КТ и затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Получили 123 мг целевого соединения (74% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.31$ мин; MS (ESpos): $m/z = 601$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.85$ (t, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23-1.34 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.01-7.38 (m, 10H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.98 (s, 1H).

Пример 313А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер А)

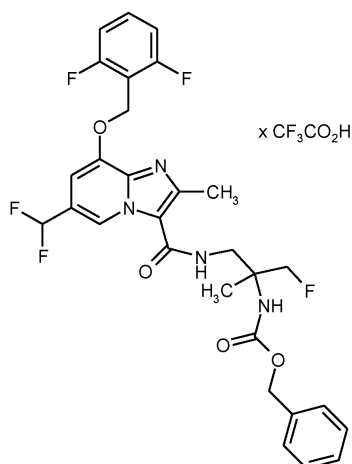


50 мг (0.14 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 310А, 54 мг (0.14 ммоль) НАТУ и 0.07 мл (0.41 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали в 0.9 мл ДМФ 20 мин, затем разбавили 40 мг (0.14 ммоль, 85%) *ent*-бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 300А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 75 мг целевого соединения (78% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.19$ мин; MS (ESpos): $m/z = 591$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 314А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат трифторацетат (энантиомер В)

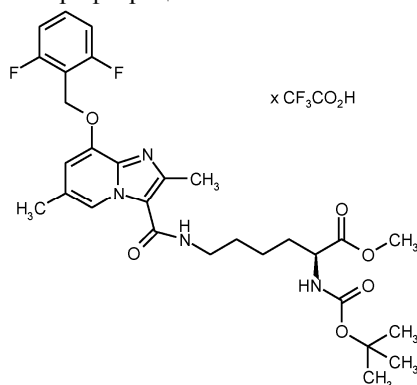


50 мг (0.14 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 310А, 54 мг (0.14 ммоль) НАТУ и 0.07 мл (0.41 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали в 0.9 мл ДМФ 20 мин, затем разбавили 40 мг (0.14 ммоль, 85%-ный) *ent*-бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 301А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 47 мг целевого соединения (44% теор. выхода, чистота около 89%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.20$ мин; MS (ESpos): $m/z = 591$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 315А.

Метил-N²-(трет-бутоксикарбонил)-N⁶-({8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)-L-лизинат трифторацетат



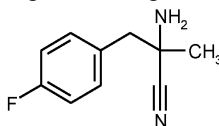
300 мг (0.90 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 377 мг (1.17 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламино-метилфторбората и 0.5 мл (4.51 ммоль) 4-метилморфолина поместили в 5.75 мл ДМФ, перемешивали 10 мин при комнатной температуре, затем разбавили 318 мг (0.99 ммоль) метил-N²-(трет-бутоксикарбонил)-L-лизинатацетата и перемешивали в течение ночи при КТ. Повторно добавили 188 мг (0.59 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората, 0.4 мл (3.61 ммоль) 4-метилморфолина и 376 мг (1.17 ммоль) метил-N²-(трет-бутоксикарбонил)-L-лизинатацетата к реакционному раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 205 мг целевого соединения (33% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESpos): $m/z = 575$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.30-1.43$ (m, 13H), 1.48-1.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.30 (q, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.91-3.98 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.57-7.66 (m, 1H), 8.50-8.55 (m, 1H).

Пример 316А.

рац-2-Амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропанонитрил



1.0 г (6.57 ммоль) 4-фторфенилацетона поместили в 13.1 мл 2 N аммиака в метаноле, разбавили 361

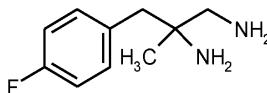
мг (7.36 ммоль) цианида натрия и 877 мг (7.36 ммоль) хлорида аммония и 2 ч с обратным холодильником перемешивали. Реакционный раствор охладили, разбавили 20 мл дихлорметана и выпавшую в осадок твердую фазу отфильтровали. Фильтрат сгустили и осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (RP18 колонка, растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 4/1 к 1/1). Получили 340 мг целевого соединения (23% теор. выхода, чистота 81%).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.87$ мин; MS (ESpos): $m/z = 179$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.30$ (s, 3H), 2.87 (q, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H).

Пример 317А.

рац-3-(4-Фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диамин



340 мг (1.54 ммоль, чистота около 81%) рац-2-амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропанонитрила из примера 316А растворили в 2 мл этанола и разбавили 4.6 мл (4.64 ммоль) 1N соляной кислоты в этаноле. Добавили 5.2 мг (0.02 ммоль) платина(IV)оксида, и реакционную смесь гидрировали 5 ч при 3 бар.

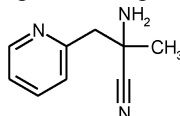
Повторно добавили 5 мг (0.02 ммоль) платина(IV)оксида к реакционному раствору и гидрировали в течение 5 ч при 3 бар. Затем отфильтровали через целит, фильтрат разбавили 1.5 мл (3.09 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире, сгустили и высушили в высоком вакууме. Продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле 60/1 к 20/1). Получили 145 мг целевого соединения (51% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 13): $R_t = 0.20$ мин; MS (ESpos): $m/z = 183$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.80$ (s, 3H), 1.34 (br. s., 4H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.53 (d, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 2H).

Пример 318А.

рац-2-Амино-2-метил-3-(пиридин-2-ил)пропанонитрил

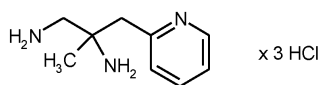


4.88 мл (14.80 ммоль) 1-(пиридин-2-ил)ацетона поместили в 29.6 мл 2N аммиака в метаноле, разбавили 812 мг (16.57 ммоль) цианида натрия и 1.97 г (16.57 ммоль) хлорида аммония и перемешивали 2 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охладили, разбавили дихлорметаном и отфильтровали от образовавшегося осадка. Фильтрат сгустили и осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты = 1/1). Полученные фракции продукта с примесями снова очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1/1). В результате получили 1.1 г целевого соединения (45% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.30$ мин; MS (ESpos): $m/z = 162$ (M+H)⁺.

Пример 319А.

рац-2-Метил-3-(пиридин-2-ил)пропан-1,2-диамин тригидрохлорида

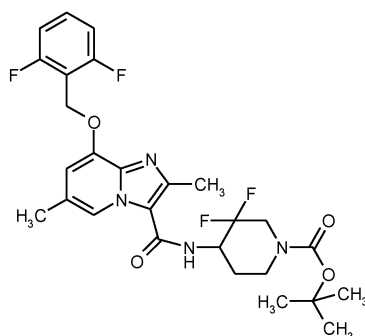


666 мг (4.01 ммоль) 2-амино-2-метил-3-(пиридин-2-ил)пропанонитрила из примера 318А поместили в 41 мл ТГФ и в атмосфере аргона при 0°C медленно разбавили 2.61 мл (2.61 ммоль) 1N раствора литий-алюминийгидрида в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0°C и в течение ночи при КТ. Затем еще раз разбавили 0.7 мл (0.70 ммоль) 1N раствора литий-алюминийгидрида в ТГФ и перемешивали 2 ч при КТ. Реакционную смесь охладили до 0°C и разбавили 0.4 мл воды, 0.4 мл 2N жидкого раствора гидроксида натрия и 0.8 мл воды. Осадок отфильтровали и промыли дихлорметаном/метанолом (10/1). Фильтрат разбавили 2N хлороводорода в диэтиловом эфире и высушили в высоком вакууме. Получили 1.15 г целевого соединения (104% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.26$ мин; MS (ESpos): $m/z = 166$ (M-3HCl+H)⁺.

Пример 320А.

рац-трет-Бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

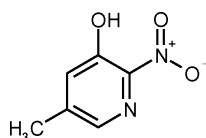


75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 94 мг (0.25 ммоль) НАТУ и 0.2 мл (1.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали в 1.4 мл ДМФ 20 мин, затем разбавили 64 мг (0.27 ммоль) трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили водой, выпавшую в осадок твердую фазу перемешивали 30 мин при комнатной температуре, отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 81 мг целевого соединения (65% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺.

Пример 321А.

5-Метил-2-нитропиридин-3-ол

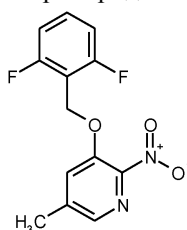


25 г (0.23 моль) 5-метилпиридин-3-ола при ледяном охлаждении поместили в 226 мл (4.12 моль) концентрированной серной кислоты и затем нагревали до КТ. После того как эдукт полностью растворили, реакцию смесь опять охладили до 0°C. Затем при 0°C до 10°C медленно по каплям добавили 14.25 мл (0.34 моль) дымящей азотной кислоты, нагревали в течение 3.5 ч до 15°C и затем перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор вылили в 1000 г льда и дважды экстрагировали по 500 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили и сгустили. Получили 31.5 г целевого соединения (89% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 13): $R_t = 1.21$ мин; MS (ESpos): $m/z = 155$ (M+H)⁺.

Пример 322А.

3-[(2,6-Дифторбензил)окси]-5-метил-2-нитропиридин



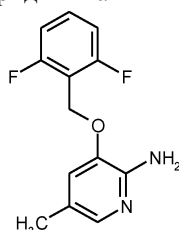
31.5 г (0.155 моль) 5-метил-2-нитропиридин-3-ола из примера 321А и 75.78 г (0.23 моль) карбоната цезия поместили в 432 мл ДМФ, разбавили 33.7 г (0.163 моль) 2,6-дифторбензилбромидом и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор подмешали в 3600 мл 0.5N водного раствора соляной кислоты. Образовавшиеся осадки перемешивали еще 30 мин, вытянули, промыли водой и при КТ и нормальном давлении высушили на воздухе. Получили 45.8 г целевого соединения (105% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.98$ мин; MS (ESpos): $m/z = 281$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.44$ (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.21 (quint., 2H), 7.52-7.61 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

Пример 323А.

3-[(2,6-Дифторбензил)окси]-5-метилпиридин-2-амин



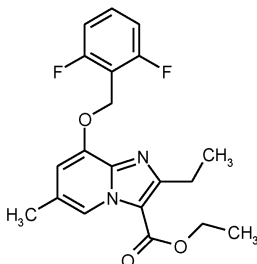
В атмосфере аргона 91 г (324.7 ммоль) 3-[(2,6-дифторбензил)окси]-5-метил-2-нитропиридина из примера 322А поместили в 980 мл этанола, разбавили 56.2 г (1.0 моль) железного порошка и нагревали с обратным холодильником. Медленно по каплям добавили 248 мл концентрированного, водного раствора соляной кислоты и 30 мин дополнительно перемешивали с обратным холодильником. После охлаждения к реакционной смеси добавили около 2000 мл воды/льда (1/1) и перемешивали 30 мин при КТ. Раствор сгущали до тех пор, пока растворитель по большей части не был удален. Водную фазу подщелочили концентрированным водным раствором гидроксида натрия и разбавили 1200 мл дихлорметана и сильно перемешивали 1 ч. Смесь вытянули через кизельгур и несколько раз хорошо промыли, в общей сложности, около 2800 мл дихлорметана. Маточный раствор разделили, органическую фазу высушили и сгустили. Получили 77.8 г целевого соединения (96% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.57$ мин; MS (ESpos): $m/z = 251$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.13$ (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H).

Пример 324А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

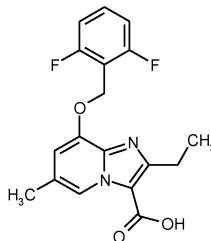


В атмосфере аргона 3.5 г (13.99 ммоль) 3-[(2,6-дифторбензил)окси]-5-метилпиридин-2-амин из примера 323А и 9.6 мл (69.93 ммоль) метилового эфира 2-хлор-2-пропионил-уксусной кислоты растворили в 140 мл этанола и перемешивали в течение ночи с 500 мг 3Å молекулярного сита с обратным холодильником. Добавили 500 мг 3Å молекулярного сита и смесь далее перемешивали 16 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь перемешивали 8 дней с обратным холодильником, причем каждый день 3Å молекулярного сита добавляли. Смесь охладили, вытянули и маточный раствор в значительной степени сгустили. Полученный осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 9/1 к 7/3). Получили 3.8 г целевого соединения (68% теор. выхода, в качестве 1:1 смеси с метил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилатом).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.18$ мин; MS (ESpos): $m/z = 361$ (M+H)⁺.

Пример 325А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



2.0 г (5.34 ммоль) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 324А (1:1 смесь метилового и этилового эфира) растворили в 114 мл ТГФ/метанола (5/1), разбавили 5.34 мл (5.34 ммоль) 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь перемешивали 4 дня при 40°C, причем через 3 дня повторно добавили 5.34 мл (5.34 ммоль) 1N водного раствора гидроксида лития. После охлаждения смесь при ледяном охлаждении подкислили 6N водного раствора соляной кислоты до уровня pH 4 и затем на ротационном выпарном аппарате освободили от органических растворителей. Выпавшую в осадок твердую фазу вытянули, дополнительно промыли водой и затем высушили в высоком вакууме. Получили 1.94 г целевого соединения (99% теор. выхода).

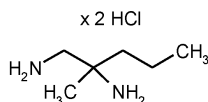
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.79$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 347$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.19$ (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (quin, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 13.02-13.06 (m, 1H).

Пример 326А.

рац-2-Метилпентан-1,2-диамин дигидрохлорид



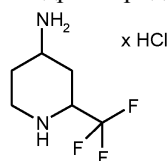
1.0 г (8.91 ммоль) рац-2-амино-2-метилпентанонитрила при ледяном охлаждении поместили в 26.7 мл (26.74 ммоль) 1 М соляной кислоты в этаноле и гидрировали вместе с 30 мг (0.13 ммоль) платина(IV)оксида при нормальном давлении в течение ночи. Повторно добавили 30 мг (0.13 ммоль) платина(IV)оксида, и реакционную смесь гидрировали 6 ч при 3 бар. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат разбавили 9 мл (17.83 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире, сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 1.56 г целевого соединения (92% теор. выхода).

MS (ESpos): $m/z = 117 (M+H)^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 1.26-1.41 (m, 5H), 1.58-1.68 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 2H), 8.56-8.74 (m, 4H).

Пример 327A.

рац-2-(Трифторметил)пиперидин-4-амин гидрохлорид

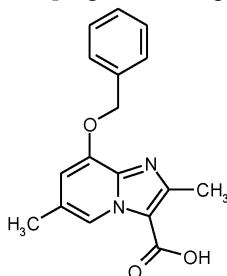


115 мг (0.43 ммоль) рац-трет-бутил[2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]карбамата поместили в 2.2 мл диэтилового эфира, разбавили 2.14 мл (4.28 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ.

Реакционную смесь сгустили, и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 89 мг целевого соединения (101% теор. выхода).

Пример 328A.

8-(Бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота

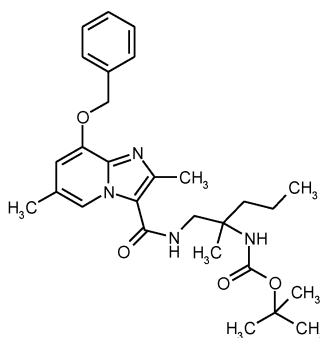


8.0 г (24.66 ммоль) этил-8-(бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 238A растворили в 526 мл ТГФ/метанола (5/1), разбавили 123 мл (123.31 ммоль) 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Реакционную смесь при ледяном охлаждении с 6N водного раствора соляной кислоты до уровня pH 5 подкислили и затем в вакууме освободили от органических растворителей. Выпавшую в осадок твердую фазу вытянули, дополнительно промыли водой и затем высушили в высоком вакууме. Получили 7.47 г целевого соединения (96% теор. выхода, чистота 94%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESpos): $m/z = 297 (M+H)^+$.

Пример 329A.

рац-трет-Бутил-[1-({8-(бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил]карбамат



7.0 г (22.20 ммоль, чистота 94%) 8-(Бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 328A, 10.13 г (26.65 ммоль) НАТУ и 11.6 мл (66.61 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 141 мл ДМФ, перемешивали 20 мин при комнатной температуре и

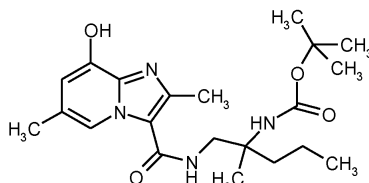
разбавили 17.4 г (44.41 ммоль, чистота 74%) рац-трет-бутил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 390А. Перемешивали 1 ч при КТ, затем разбавили около 1.2 л воды и перемешивали 1 ч при КТ. Полученную твердую фазу отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 9.98 г целевого соединения (88% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESpos): $m/z = 495$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.86$ (t, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.41-3.54 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.50-6.60 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 8.44 (s, 1H).

Пример 330А.

рац-трет-Бутил(1-[(8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино)-2-метилпентан-2-ил)карбамат



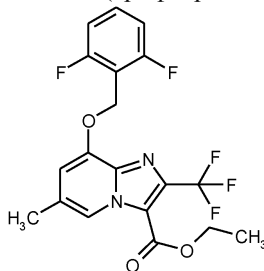
9.06 г (18.31 ммоль) рац-трет-бутил-[1-[(8-(бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино)-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 329А в атмосфере аргона поместили в 189 мл этанола, разбавили 1.95 г (1.83 ммоль) 10%-ного палладия на угле и гидрировали 90 мин при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли этанолом и сгустили. Получили 7.2 г целевого соединения (92% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.86$ мин; MS (ESpos): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.86$ (t, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.35-1.41 (s, 9H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.41-3.53 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 6.53-6.59 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.34 (s, 1H).

Пример 331А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

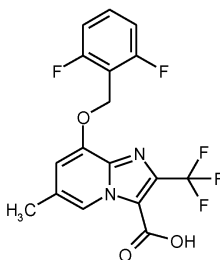


В атмосфере аргона 1.1 г (4.40 ммоль) 3-[(2,6-дифторбензил)окси]-5-метилпиридин-2-амин из примера 323А и 4.8 г (21.98 ммоль) этил-2-хлор-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата растворили в 44 мл этанола и перемешивали в течение ночи с около 200 мг 3 Å молекулярного сита с обратным холодильником. Добавили около 200 мг 3 Å молекулярного сита и перемешивали смесь дополнительные 16 ч с обратным холодильником. Затем перемешивали 8 дней с обратным холодильником, причем каждый день добавляли 3 Å молекулярного сита. Смесь охладил, вытянули, маточный раствор почти полностью выпарили и очистили полученный осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/уксусно-этиловый эфир 9/1 к 7/3). Получили 600 мг целевого соединения (33% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.33$ мин; MS (ESpos): $m/z = 415$ ($M+H$)⁺.

Пример 332А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



491 мг (1.19 ммоль) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 331А растворили в 26 мл ТГФ/метанола (5/1), разбавили 6 мл 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали 2 ч при КТ. Реакционный раствор с 1N водного рас-

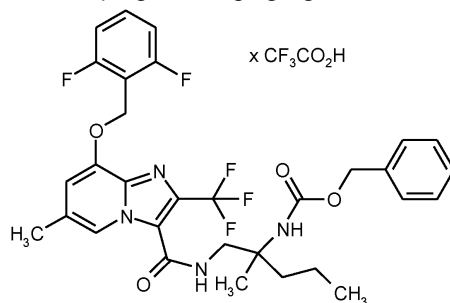
творя соляной кислоты довели до уровня pH 6 и дистиллировали органический растворитель. Образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 336 мг целевого соединения (73% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESpos): $m/z = 387$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.42$ (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.56-7.66 (m, 1H), 8.84 (s, 1H).

Пример 333А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетат



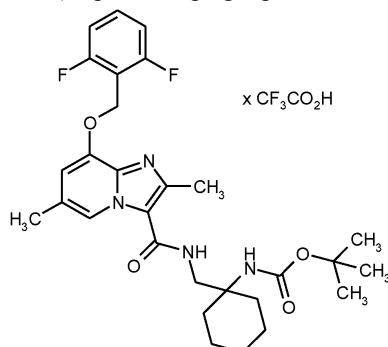
50 мг (0.13 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 332А, 45.7 мг (0.14 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората и 0.07 мл (0.65 ммоль) 4-метилморфолина поместили в 0.43 мл ДМФ разбавили 35.6 мг (0.14 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 289А и перемешивали 1 час при КТ. Реакционный раствор разбавили небольшим количеством воды/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 46 мг целевого соединения (48% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.40$ мин; MS (ESpos): $m/z = 619$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.85$ (t, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23-1.33 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 2H), 4.94-5.03 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.20-7.36 (m, 7H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.60-8.67 (m, 1H).

Пример 334А.

трет-Бутил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино] метил}циклогексил)карбамат трифторацетат

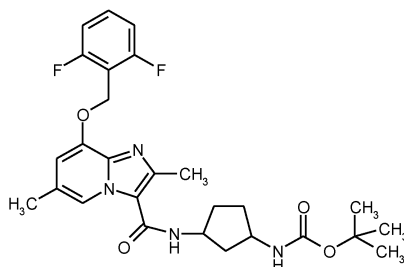


100 мг (0.30 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 145 мг (0.45 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората и 0.17 мл (1.51 ммоль) 4-метилморфолина поместили в 2 мл ДМФ, разбавили 82.5 мг (0.36 ммоль) трет-бутил-[1-(аминометил)циклогексил]карбамат и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили небольшим количеством воды/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 163 мг целевого соединения (82% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.15$ мин; MS (ESpos): $m/z = 543$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 335А.

трет-Бутил{3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]циклопентил}карбамат (смесь стереоизомеров)

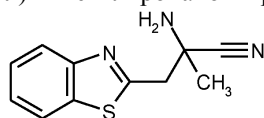


100 мг (0.30 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 106 мг (0.33 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората и 0.17 мл (1.51 ммоль) 4-метилморфолина поместили в 1 мл ДМФ, разбавили 78.4 мг (0.33 ммоль) трет-бутил(3-аминоциклопентил)карбамат Гидрохлорида и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой, образовавшуюся твердую фазу перемешивали 30 мин при КТ, отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 120 мг целевого соединения (77% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESpos): $m/z = 515$ (M+H)⁺.

Пример 336А.

рац-2-Амино-3-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-метилпропанонитрил

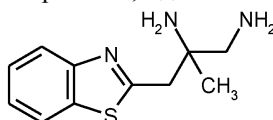


3.0 г (14.12 ммоль, чистота 90%) 1-(1,3-бензотиазол-2-ил)ацетон поместили в 28.2 мл (56.47 ммоль) 2N аммиака в метаноле, разбавили 775 мг (15.81 ммоль) цианида натрия и 1.8 г (15.81 ммоль) хлорида аммония и перемешивали 3 ч с обратным холодильником. Реакционный раствор охладили, разбавили 90 мл дихлорметана, выпавшую в осадок твердую фазу отфильтровали, и фильтрат сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 5/1 к 1/1). Получили 1.16 г целевого соединения (29% теор. выхода, чистота 77%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESpos): $m/z = 218$ (M+H)⁺.

Пример 337А.

рац-3-(1,3-Бензотиазол-2-ил)-2-метилпропан-1,2-диамин

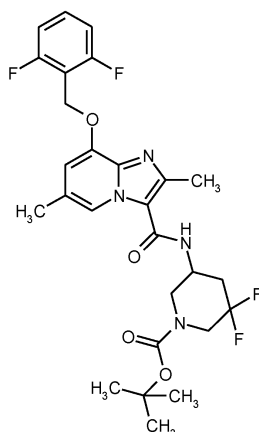


100 мг (0.35 ммоль, 77%-ный) рац-2-амино-3-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-метилпропанонитрила из примера 336А поместили в 3.6 мл ТГФ и в атмосфере аргона разбавили при 0°C 0.23 мл (0.23 ммоль) 1N литийалюминийгидрида в диэтиловом эфире. Перемешивали 30 мин при 0°C и затем 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь осторожно разбавили 0.04 мл воды, 0.04 мл 2N жидкого раствора гидроксида натрия и 0.07 мл воды. Осадок отфильтровали, промыли ТГФ и небольшим количеством метанола, фильтрат сгустили и осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол 10/1; дихлорметан/2N аммиака в метаноле 20/1). Получили 17.6 мг целевого соединения (21% теор. выхода, чистота 94%).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.73$ мин; MS (ESpos): $m/z = 222$ (M+H)⁺.

Пример 338А.

рац-трет-Бутил-5-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат



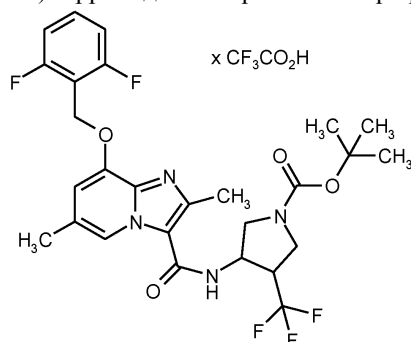
75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 94 мг (0.25 ммоль) НАТУ и 0.2 мл (1.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.44 мл ДМФ перемешивали 20 мин, затем разбавили 64 мг (0.27 ммоль) рац-трет-бутил-5-амино-3,3-дифторопиперидин-1-карбоксилата и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой, выпавшую в осадок твердую фазу перемешивали 30 мин при КТ, отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 95 мг целевого соединения (73% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.89-0.99$ (m, 1H), 1.27-1.46 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.07 (m, 1H), 3.37-3.67 (m, 1H), 3.68-4.04 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.65-7.82 (m, 1H), 8.42-8.58 (m, 1H).

Пример 339А.

трет-Бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат трифторацетат (смесь стереоизомеров)

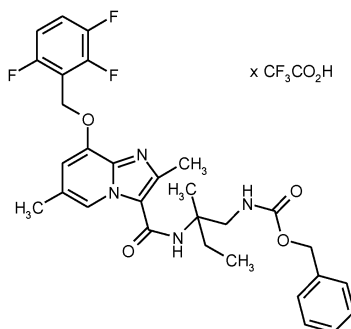


75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 94 мг (0.25 ммоль) НАТУ и 0.12 мл (0.68 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.44 мл ДМФ, перемешивали 20 мин, разбавили 69 мг (0.27 ммоль) рац-трет-бутил-3-амино-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (смесь стереоизомеров) и перемешивали в течение ночи при КТ. Добавили повторно 47 мг (0.13 ммоль) НАТУ и 0.05 мл (0.34 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 15 мин при КТ. Затем добавили 34 мг (0.13 ммоль) трет-бутил-3-амино-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (смесь стереоизомеров) и перемешивали в течение ночи в нагретой до 60°C масляной ванной печи. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 11 мг целевого соединения (6% теор. выхода, чистота 80%).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESpos): $m/z = 569$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 340А.

епт-Бензил{2-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилбутил}карбамат трифторацетат



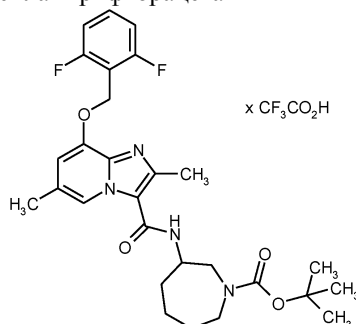
282 мг (0.81 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 265А с 337 мг (0.89 ммоль) НАТУ и 0.4 мл (2.42 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 5 мл ДМФ перемешивали 20 мин, затем разбавили 200 мг (0.85 ммоль) *ent*-бензил(2-амино-2-метилбутил)карбамата из примера 275А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 165 мг целевого соединения (30% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESpos): $m/z = 569$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.18-7.37 (m, 6H), 7.50 (t, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 8.41 (s, 1H).

Пример 341А.

рац-трет-Бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]азепан-1-карбоксилат трифторацетат



125 мг (0.38 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 157 мг (0.49 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламино-метилфторбората и 0.12 мл (1.13 ммоль) N-метилморфолина поместили в 2.4 мл ДМФ, перемешивали 10 мин при КТ, затем разбавили 105 мг (0.49 ммоль) рац-трет-бутил-3-аминоазепан-1-карбоксилата и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 194 мг целевого соединения (80% теор. выхода).

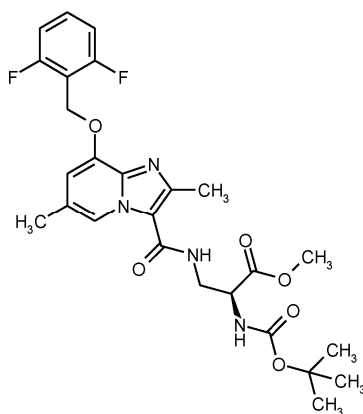
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.11$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 529$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 1.42$ (s, 9H), 1.47-1.67 (m, 2H), 1.69-1.96 (m, 3H), 2.41 (br. s., 3H), 2.98-3.15 (m, 1H), 3.26-3.41 (m, 2H), 3.61-3.79 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.33-7.51 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 1H), 8.06-8.26 (m, 1H), 8.42-8.61 (m, 1H).

Пример 351А.

Метил-N-(трет-бутоксикарбонил)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-L-аланинат



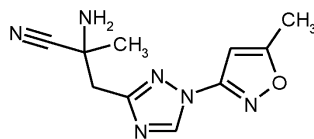
300 мг (0.90 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 377 мг (1.17 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламино-метилфторбората и 0.5 мл (4.51 ммоль) N-метилморфолина поместили в 5.7 мл ДМФ, перемешивали 10 мин при КТ, затем разбавили 253 мг (0.99 ммоль) метил-3-амино-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-аланинатгидрохлорида и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили около 40 мл воды и перемешивали около 30 мин при КТ. Твёрдую фазу вытянули, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 377 мг целевого соединения (75% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.96$ мин; MS (ESpos): $m/z = 533$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.37$ (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.55-3.69 (m, 5H), 4.28 (q, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.40-8.47 (m, 1H).

Пример 352А.

рац-2-Амино-2-метил-3-[1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]пропанонитрил



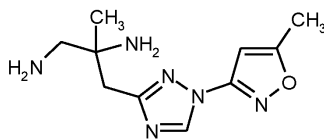
860 мг (4.17 ммоль) 1-[1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]ацетона поместили в 8.3 мл 2N аммиака в метаноле, разбавили 229 мг (4.67 ммоль) цианида натрия и 556 мг (4.67 ммоль) хлорида аммония и перемешивали 4 ч с обратным холодильником. Реакционный раствор охладил, разбавили 90 мл дихлорметана, содержащуюся твёрдую фазу отфильтровали, фильтрат сгустили, и очистили осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этилацетат: 4/1 к 1/1). Получили 761 мг целевого соединения (78% теор. выхода, чистота 93%).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.48$ мин; MS (ESpos): $m/z = 233$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.51$ (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 3.08 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 9.25 (s, 1H).

Пример 353А.

рац-2-Метил-3-[1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]пропан-1,2-диамин

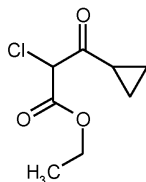


250 мг (1.00 ммоль, чистота 93%) рац-2-амино-2-метил-3-[1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]пропанонитрила из примера 352А поместили в 10.1 мл ТГФ и в атмосфере аргона при 0°C медленно разбавили 0.65 мл (0.65 ммоль) 1 М раствора литийалюминийгидрида в ТГФ. Перемешивали 30 мин при 0°C и затем 2 ч при КТ. При 0°C по каплям добавили 0.20 мл (0.20 ммоль) 1 М раствора литийалюминийгидрида в ТГФ и затем перемешивали 2 ч при КТ. При 0°C повторно по каплям добавили 0.40 мл (0.40 ммоль) 1 М раствора литийалюминийгидрида в ТГФ и перемешивали 2 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно разбавили 0.1 мл воды, 0.1 мл 2N водного раствора едкого натра и 0.2 мл воды. Полученный осадок отфильтровали, промыли дихлорметаном/метанолом (10/1), фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 109 мг целевого соединения (46% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.17$ мин; MS (ESpos): $m/z = 237$ (M+H)⁺.

Пример 354А.

Этил-2-хлор-3-циклопропил-3-оксопропаноат



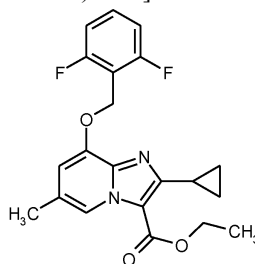
13.5 мл (168.07 ммоль) сульфурилдихлорида поместили в 100 мл дихлорметана. При 15°C медленно по каплям добавили 25 г (160.07 ммоль) этил-3-циклопропил-3-оксипропаноата и перемешивали 2 ч при КТ. Реакционную смесь промыли 100 мл воды, 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и осторожно сгустили на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 25°C, 200 мбар). Получили 38 г целевого соединения (109% теор. выхода, чистота около 88%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESpos): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.92$ -1.03 (m, 2H), 1.03-1.14 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 2.22-2.30 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 5.79 (s, 1H).

Пример 355A.

Этил-2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

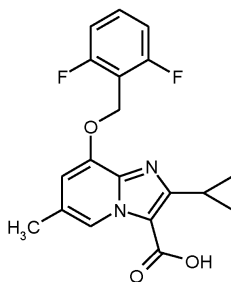


4.00 г (15.98 ммоль) 3-[(2,6-дифторбензил)окси]-5-метилпиридин-2-амин из примера 323A и 17.31 г (79.92 ммоль, чистота 88%) этил-2-хлор-3-циклопропил-3-оксипропаноата из примера 354A в атмосфере аргона растворили в 160 мл этанола и перемешивали 8 дней с около 2 г 3 Å молекулярного сита с обратным холодильником (каждый день добавляли около 0.5 г 3 Å молекулярного сита). Реакционную смесь охладил, вытянул и маточный раствор сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент: 95/5 к 7/3). Получили 0.6 г целевого соединения (10% теор. выхода).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.93$ -1.01 (m, 4H), 1.36 (t, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 4.38 (q, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.73 (s, 1H).

Пример 356A.

2-Циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота

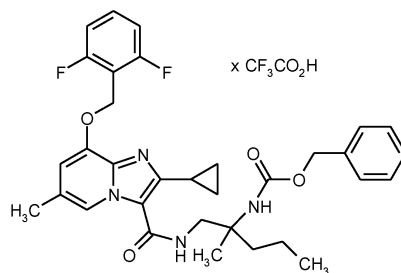


100 мг (0.26 ммоль) этил-2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 355A растворили в 5.6 мл ТГФ/метанола (5/1), разбавили 1.3 мл (1.29 ммоль) 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали 2 дня при КТ. Реакционный раствор с 1N водного раствора соляной кислоты довели до уровня pH 3, и органический растворитель дистиллировали. Образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 64 мг целевого соединения (63% теор. выхода, чистота 91%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.92$ мин; MS (ESpos): $m/z = 359$ ($M+H$)⁺.

Пример 357A.

ent-Бензил{1-[(2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетат

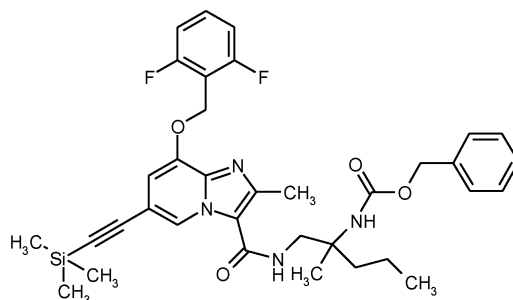


50 мг (0.13 ммоль, чистота 91%) 2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 356А, 45 мг (0.14 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ) и 0.07 мл (0.64 ммоль) 4-метилморфолина поместили в 0.5 мл ДМФ, разбавили 35 мг (0.14 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 289А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили небольшим количеством воды/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 75 мг целевого соединения (82% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.32$ мин; MS (ESpos): $m/z = 591$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 358А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-6-[(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат



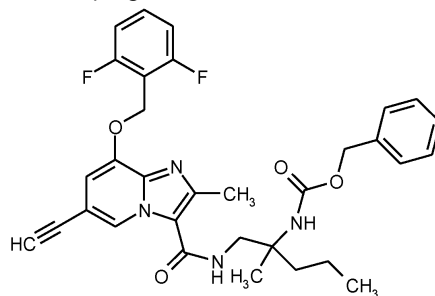
514 мг (0.691 ммоль) ent-бензил{1-[(6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат трифторацетата из примера 292А, 97 мг (0.138 ммоль) дихлор[бис(трифенилфосфоран)]палладия и 26 мг (0.138 ммоль) меди(I)йодида поместили в 7.5 мл диоксана и 7.5 мл диизопропилэтиламина при КТ. Затем по каплям добавили 407 мг (4.15 ммоль) этинил(триметил)силана и перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь сгустили на ротационном выпарном аппарате. Осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Получили 401 мг (90% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.53$ мин; MS (ESpos): $m/z = 647$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.26$ (s, 9H), 0.85 (t, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23-1.34 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.45-3.59 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.20-7.37 (m, 7H), 7.53-7.66 (m, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.78 (s, 1H).

Пример 359А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-этинил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат



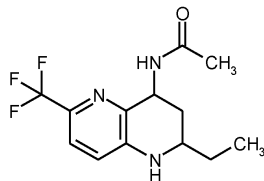
400 мг (0.62 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-6-[(триметилсилил)этинил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамата из примера 358А поместили в 6.2 мл метанола, разбавили 256 мг (1.86 ммоль) карбоната калия при КТ и перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили на ротационном выпарном аппарате. Осадок разбавили ледяной водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и сгустили в вакууме. По-

лучили 312 мг (89% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.31$ мин; MS (ESpos): $m/z = 575$ (M+H)⁺.

Пример 360А.

ent-N-[2-Этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]ацетамид (энантиомер А)



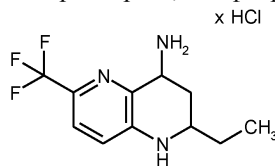
5.80 г (20.19 ммоль) рац-N-[2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]ацетамида (описано в М.-С. Fernandez et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3056-3062) посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: SFC Chiralpak AY-H, 20 мкм, 360×50 мм, элюент: 85% диоксид углерода, 15% изопропанол, поток: 400 мл/мин; температура: 38°C; противодавление: 80 бар; детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 2.20 г (>99% ee).

$R_t = 1.30$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% диоксид углерода, 30% изопропанол; поток: 3 мл/мин; детекция: 210 нм].

Пример 361А.

ent-2-Этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-амин гидрохлорида



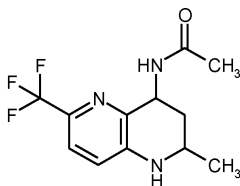
150 мг (0.52 ммоль) ent-N-[2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]ацетамида (энантиомер А) из примера 360А разбавили 2.8 мл насыщенного раствора хлороводорода в метаноле и перемешивали в микроволновой печи в течение 1 ч при 80°C. Реакционную смесь сгустили, растворили в ацетонитриле/воде (1:1) и лиофилизировали. Получили 124 мг целевого соединения (80% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 2.05$ мин; MS (ESpos): $m/z = 246$ (M-HCl+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.96$ (t, 3H), 1.47-1.69 (m, 3H), 2.29-2.39 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 7.09 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.45 (br. s., 3H).

Пример 362А.

ent-N-[2-Метил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]ацетамид (энантиомер А)



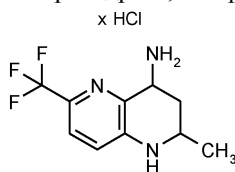
6.00 г (21.96 ммоль) рац-N-[2-метил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]ацетамида (описано в М.-С. Fernandez et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3056-3062) посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: SFC Chiralpak AY-H, 20 мкм, 360×50 мм, элюент: 90% диоксид углерода, 10% метанол, поток: 400 мл/мин; температура: 38°C; противодавление: 80 бар; детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 2.41 г (>99% ee).

$R_t = 2.66$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 90% диоксид углерода, 10% изопропанол; поток: 3 мл/мин; детекция: 210 нм].

Пример 363А.

ent-2-Метил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-амин гидрохлорида



152 мг (0.56 ммоль) ent-N-[2-метил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]ацетамид (энантиомер А) из примера 362А (описано в М.-С. Fernandez et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.

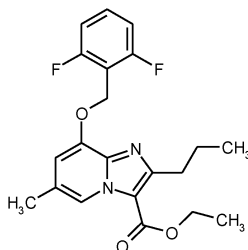
2012, 22, 3056-3062) разбавили 2.8 мл насыщенного раствора хлороводорода в метаноле и перемешивали в микроволновой печи в течение 1 ч при 80°C. Реакционную смесь сгустили и лиофилизировали. Получили 147 мг целевого соединения (97% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.40$ мин; MS (ESpos): $m/z = 232$ (M-HCl+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.23$ (d, 3H), 1.59 (q, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 3.58-3.69 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.40 (br. s., 3H).

Пример 364А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



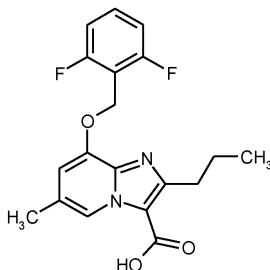
В атмосфере аргона 3.0 г (11.99 ммоль) 3-[(2,6-дифторбензил)окси]-5-метилпиридин-2-амин из примера 323А поместили в 60 мл этанола. Затем добавили 18.48 г (95.90 ммоль) этил-2-хлор-3-оксогексаноата (описано в М. Altuna-Urquijo et al., Tetrahedron 2009, 65, 975-984) и 600 мг 3Å молекулярного сита и перемешивали 5 дней с обратным холодильником. Реакционный раствор сгустили и распределили между водой и этиловым эфиром уксусной кислоты. Фазы разделили, и водную фазу экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органические фазы объединили, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/уксусно-этиловый эфир = 95/5 к 8/2). Получили 2.4 г целевого соединения (47% теор. выхода, чистота около 92%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.23$ мин; MS (ESpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.87-2.94 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.74 (s, 1H).

Пример 365А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-6-метил-2-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



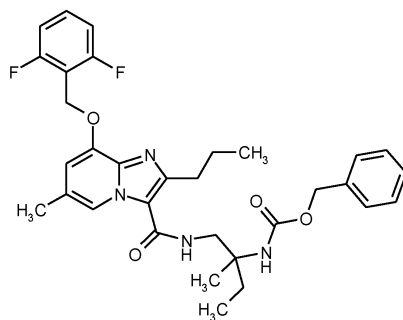
2.30 г (5.92 ммоль) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 364А поместили в 108 мл ТГФ, 29 мл воды и 21.6 мл метанола при КТ. Добавили 1.24 г (29.61 ммоль) моногидрата гидроксида лития и перемешивали 16 ч при КТ. Реакционную смесь освободили от органических растворителей, и полученный водный раствор подкислили частично концентрированной соляной кислотой. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединили, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 2.50 г целевого соединения (115% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.83$ мин; MS (ESpos): $m/z = 361$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 1.61-1.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.19-7.35 (m, 3H), 7.56-7.66 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 12.94-13.92 (br. s, 1H).

Пример 366А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат



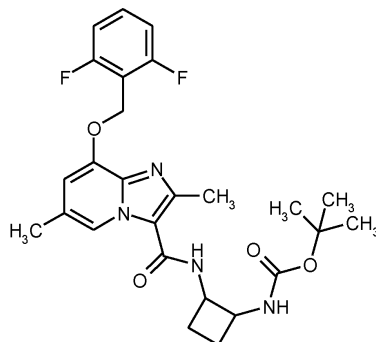
100 мг (0.28 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 365А с 127 мг (0.33 ммоль) НАТУ и 0.24 мл (1.39 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 2 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Затем добавили 98.4 мг (0.42 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамата из примера 274А к реакционному раствору и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Получили 109 мг целевого соединения (68% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.15$ мин; MS (ESpos): $m/z = 579$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.79$ -0.88 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.55-1.70 (m, 3H), 1.73-1.86 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.45-3.58 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.37 (s, 1H).

Пример 367А.

рац-трет-Бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]циклобутил}карбамат



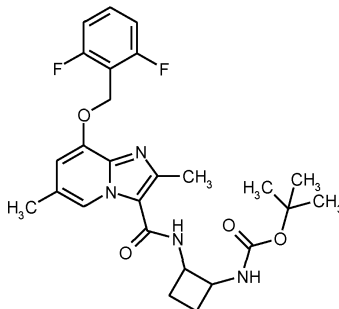
150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 206 мг (0.54 ммоль) НАТУ и 0.4 мл (2.26 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 4.4 мл ДМФ перемешивали 10 мин, затем при КТ разбавили 101 мг (0.54 ммоль) рац-трет-бутил(2-аминоциклобутил)карбамата и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили водой, образовавшуюся твердую фазу перемешивали около 30 мин при КТ, затем отфильтровали и хорошо промыли водой. Получили 185 мг целевого соединения (82% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESpos): $m/z = 501$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.37$ (s, 9H), 1.48-1.67 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.99-4.12 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.35 (s, 1H).

Пример 368А.

ent-трет-Бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]циклобутил}карбамат (энантиомер А)



180 мг (0.37 ммоль) рац-трет-бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]циклобутил}карбамата из примера 367А посредством препаративного

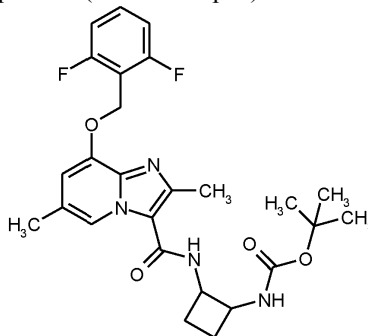
разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: SFC Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 50 мл/мин; температура: 20°C; детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 77 мг (>99% ee).

R_t = 5.79 мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток: 1 мл/мин; детекция: 220 нм].

Пример 369А.

ent-трет-Бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино] циклобутил} карбамат (энантиомер В)



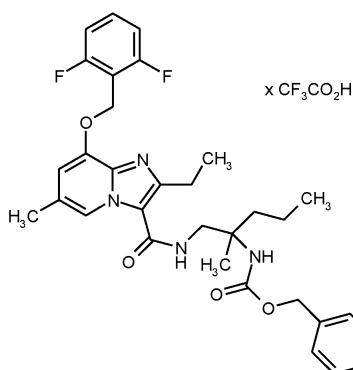
180 мг (0.37 ммоль) рац-трет-бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]циклобутил} карбамата из примера 367А посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: SFC Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 50 мл/мин; температура: 20°C; детекция: 220 нм].

Энантиомер В: выход: 67 мг (>99% ee).

R_t = 8.24 мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток: 1 мл/мин; детекция: 220 нм].

Пример 370А.

ent-Бензил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамат трифторацетат



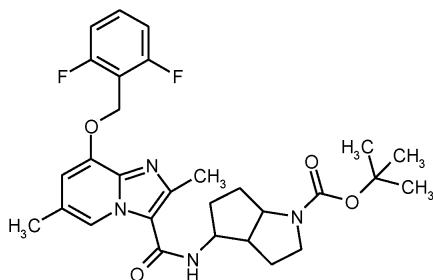
110 мг (0.32 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 325А с 133 мг (0.35 ммоль) НАТУ и 0.17 мл (0.95 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 2 мл ДМФ, перемешивали 20 мин, затем разбавили 106 мг (0.36 ммоль, чистота 86%) ent-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 288А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили небольшим количеством воды/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 181 мг целевого соединения (82% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 1.19 мин; MS (ESpos): m/z = 579 (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 0.86 (t, 3H), 1.17-1.24 (m, 6H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.97-5.02 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.22-7.39 (m, 8H), 7.56-7.66 (m, 1H), 8.06-8.31 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

Пример 371А.

рац-трет-Бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат



75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 94.4 мг (0.25 ммоль) НАТУ и 0.12 мл (0.68 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.4 мл ДМФ, перемешивали 20 мин, затем разбавили 61 мг (0.27 ммоль) рац-трет-бутил-4-аминогексагидроциклопента[б] пиррол-1(2Н)-карбоксилата (коммерчески доступный; помимо прочего, описан в WO 201056717 А1) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой, выпавшую в осадок твердую фазу перемешали 30 мин при КТ, отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 116 мг целевого соединения (95% теор. выхода).

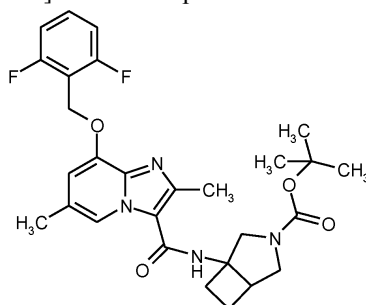
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 541$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.89$ -1.08 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.58-1.86 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.96-4.12 (m, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.52-7.64 (m, 1H), 7.84-7.94 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).

Пример 372А.

рац-трет-Бутил-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоксилат

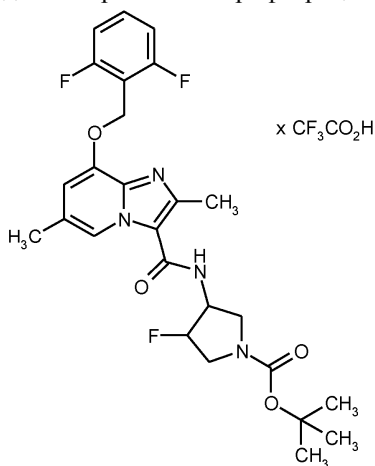


75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 94.4 мг (0.25 ммоль) НАТУ и 0.20 мл (1.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.4 мл ДМФ перемешивали 20 мин, затем разбавили 57.5 мг (0.27 ммоль) рац-трет-бутил-1-амино-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоксилата (коммерчески доступный; CAS-Nr 1251009-41-2) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой, выпавшую в осадок твердую фазу перемешали 30 мин при КТ, отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 97 мг целевого соединения (80% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.05$ мин; MS (ESpos): $m/z = 527$ ($M+H$)⁺.

Пример 373А.

рац-трет-Бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат трифторацетат



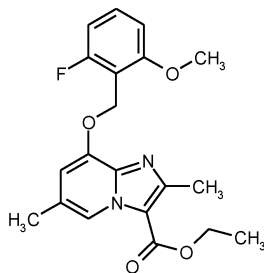
75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 112 мг (0.29 ммоль) НАТУ и 0.32 мл (1.81 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 0.75 мл ДМФ перемешивали 10 мин, затем при КТ разбавили 60 мг (0.29 ммоль) цис-рац-трет-бутил-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилаты и перемешивали 60 мин при КТ. Реакционный раствор разбавили TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта объединили, сгустили и лиофилизировали. Получили 98 мг целевого соединения (68% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 519$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.41$ (s, 3H), 2.53 (br. s., 3H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 4H), 4.59-4.77 (m, 1H), 5.17-5.35 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.32-7.49 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 1H), 8.42-8.65 (m, 2H).

Пример 374А.

Этил-8-[(2-фтор-6-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

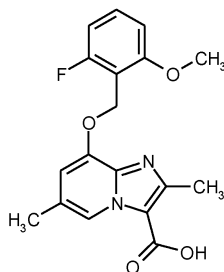


710 мг (3.03 ммоль) этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 239А, 730 мг (3.33 ммоль) 2-(бромметил)-1-фтор-3-метоксибензола и 2.17 г (6.67 ммоль) карбоната цезия в 43 мл ДМФ нагревали в течение 30 мин в предварительно разогретой до 60°C масляной ванной печи. Реакционную смесь вылили в воду, перемешивали 60 мин, выпавшую в осадок твердую фазу вытянули, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 859 мг целевого соединения (72% теор. выхода, чистота са.94%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺.

Пример 375А.

8-[(2-фтор-6-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота

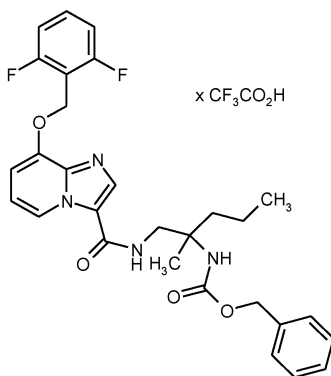


859 мг (2.17 ммоль, 94%-ный) этил-8-[(2-фтор-6-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 374А растворили в 46.8 мл ТГФ/метанола (5/1), разбавили 10.8 мл (10.8 ммоль) 1N водного раствора гидроксида лития и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор подкислили 1N водного раствора соляной кислоты, и органический растворитель дистиллировали. Образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 785 мг целевого соединения (98% теор. выхода, чистота около 94%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин; MS (ESpos): $m/z = 345$ (M+H)⁺.

Пример 376А.

ент-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетат



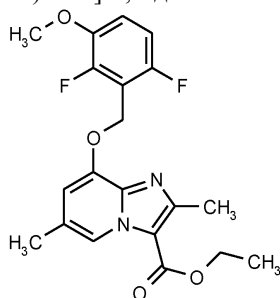
К 60 мг (0.20 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 28А, 70 мг (0.22 ммоль) TBUTU и 0.11 мл (0.99 ммоль) 4-метилморфолина в 0.66 мл ДМФ добавили 54 мг (0.22 ммоль) *ent*-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 289А и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты).

Фракции продукта сгустили и высушили. Получили 117 мг целевого соединения (91% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.20$ мин; MS (ESpos): $m/z = 537$ ($M+H$)⁺.

Пример 377А.

Этил-8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



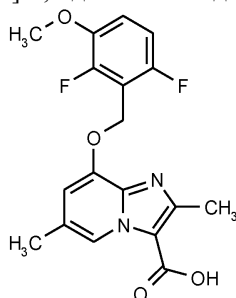
1.35 г (5.75 ммоль) этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 239А и 4.12 г (12.66 ммоль) карбоната цезия в 82 мл ДМФ поместили. Нагревали до 60°C, затем разбавили 1.50 г (6.33 ммоль) 2-(бромметил)-1,3-дифтор-4-метоксибензола и перемешивали 20 мин при 60°C. Реакционную смесь вылили в около 500 мл воды и перемешивали 30 мин. Образовавшуюся твердую фазу вытянули, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 2.11 г указанного в заголовке соединения (86% теор. выхода, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESpos): $m/z = 391$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ppm] = 1.35 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.29-4.38 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 8.71 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

Пример 378А.

8-[(2,6-Дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота



2.00 г (4.69 ммоль) этил-8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 377А суспендировали в 50 мл диоксана, разбавили 11.73 мл (23.46 ммоль) 2 N жидкого раствора гидроксида натрия и перемешивали 5 ч при 90°C. Реакционный раствор подкислили 1N водного раствора соляной кислоты, и водную фазу трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и вращали. При этом получили 790 мг указанного в заголовке соединения. Водную фазу повторно перемешивали с этиловым

эфиром уксусной кислоты в течение 1.5 ч, и фазы разделили. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и вращали. При этом получили 70 мг указанного в заголовке соединения. Водную фазу повторно перемешивали с дихлорметаном в течение 2 ч, и фазы разделили. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. При этом получили 60 мг указанного в заголовке соединения. Водную фазу сгустили в вакууме, и осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). При этом получили 300 мг указанного в заголовке соединения в качестве соли трифторацетата. В результате получили 920 мг указанного в заголовке соединения (52% теор. выхода) (частично в качестве соли трифторацетата).

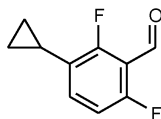
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.69$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 363$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.36 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.12-7.23 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.09-13.12 (br. s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

Пример 379А.

3-Циклопропил-2,6-дифторбензальдегид

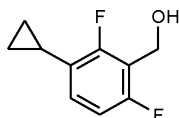


3.50 г (15.84 ммоль) 3-бром-2,6-дифторбензальдегида растворили в 87.5 мл толуола. Раствор 3.36 г (31.67 ммоль) карбоната натрия добавили в 1.5 мл воды, и смесь перемешивали в течение 10 мин при КТ. Затем добавили 2.04 г (23.75 ммоль) циклопропилбороновой кислоты и 366 мг (0.32 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), и смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Повторно добавили 0.68 г (7.92 ммоль) циклопропилбороновой кислоты, 0.34 г (3.17 ммоль) карбоната натрия и 183 мг (0.16 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), и смесь повторно перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и экстрагировали. Водную фазу дважды промыли этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при температуре ванны 35°C сгустили в вакууме. Получили 3.50 г указанного в заголовке соединения (92% теор. выхода, чистота 76%).

ЖХ-МС (метод 13): $R_t = 2.11$ мин; MS (ESpos): $m/z = 183$ ($M+H$)⁺.

Пример 380А.

(3-циклопропил-2,6-дифторфенил)метанол

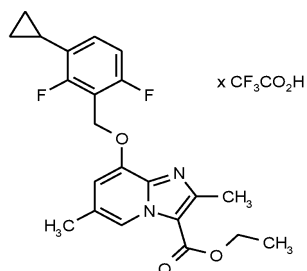


В атмосфере аргона 221 мг (5.84 ммоль) боргидрида натрия при 0°C поместили в 47 мл тетрагидрофурана. Раствор 3.5 г (14.60 ммоль) 3-циклопропил-2,6-дифторбензальдегида из примера 379А добавили в 189 мл тетрагидрофурана. Затем по каплям добавили 14.8 мл метанола при 0°C и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор добавили в около 88 мл ледяной воды, с 2N водного раствора серной кислоты довели до около pH 1, и смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили досуха на ротационном выпарном аппарате при температуре ванны 30°C. Осадок растворили в небольшом количестве дихлорметана/метанола и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент = 10/1 к циклогексан/уксусно-этиловый эфир 5/1). Фракции продукта объединили и вращали при температуре ванны 30°C. Получили 2.46 г указанного в заголовке соединения (86% теор. выхода, чистота 94%).

ЖХ-МС (метод 13): $R_t = 1.90$ мин; MS (ESpos): $m/z = 167$ ($M-H_2O+H$)⁺.

Пример 381А.

Этил-8-[(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат трифторацетат



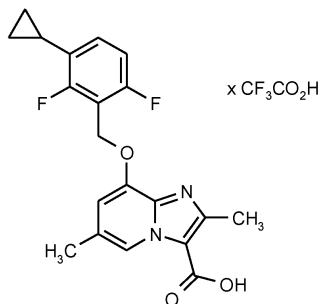
2.67 г (11.41 ммоль) этил-8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 239А растворили в 104 мл ТГФ. Добавили 2.46 г (12.55 ммоль) (3-циклопропил-2,6-дифторфенил)метанола из примера 380А и 6.29 г (23.97 ммоль) трифенилфосфина. После добавления 4.75 мл (23.97 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (DIAD) реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь сгустили выпариванием и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент = 10/1 к 5/1). Фракции продукта выпарили и повторно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 1.1 г указанного в заголовке соединения (19% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.23$ мин; MS (ESpos): $m/z = 401$ (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.70-0.78 (m, 2H), 0.95-1.03 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 2.00-2.13 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.33-4.40 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.08-7.28 (m, 3H), 8.75 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

Пример 382А.

8-[(3-Циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота трифторацетат

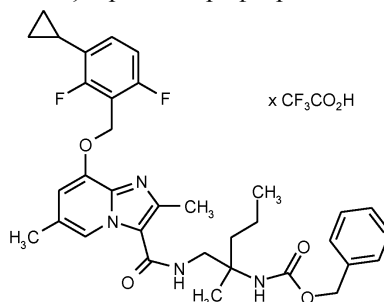


1.1 г (2.14 ммоль) этил-8-[(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат трифторацетата из примера 381А суспендировали в 46 мл диоксана, разбавили 6.4 мл (12.8 ммоль) 2N жидкого раствора гидроксида натрия и перемешивали в течение ночи при 90°C. Смесь сгустили выпариванием, и осадок разбавили TFA/водой/ацетонитрилом. Полученную твердую фазу отфильтровали и промыли небольшим количеством воды. Содержащий продукт фильтрат немного сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Соответствующие содержащие продукт фракции объединили с отфильтрованной твердой фазой и сгустили. Получили 950 мг указанного в заголовке соединения (91% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESpos): $m/z = 373$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 383А.

ent-Бензил{1-[(8-[(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетат



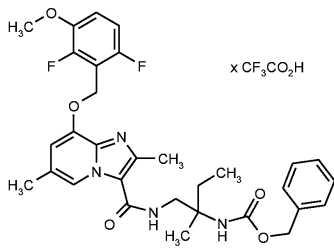
150 мг (0.31 ммоль) 8-[(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты трифторацетата из примера 382А с 129 мг (0.34 ммоль) НАТУ и 0.22 мл (1.23 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 2 мл ДМФ, перемешивали 20 мин, затем при КТ разба-

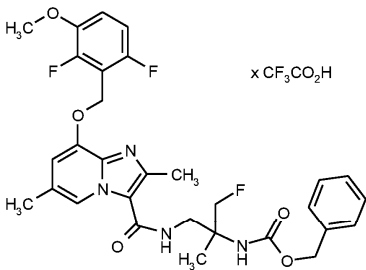
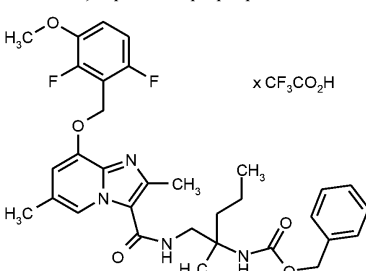
вили 89 мг (0.36 ммоль) *ent*-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 289А и перемешивали 4.5 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили небольшим количеством воды, и полученную твердую фазу отфильтровали. Твердую фазу растворили в TFA/воде/ацетонитриле и затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 159 мг указанного в заголовке соединения (69% теор. выхода).

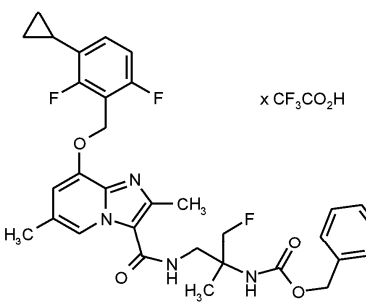
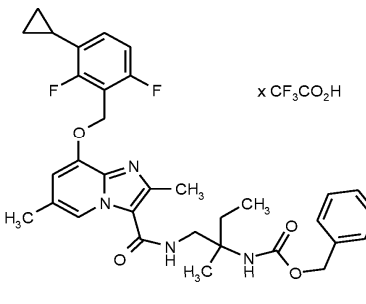
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESpos): $m/z = 605$ (M-TFA+H)⁺.

По аналогии с примером 383А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 15А, в которых соответствующие карбоновые кислоты преобразовывали соответствующими аминами [*ent*-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 289А; *ent*-бензил(1-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 274А; *ent*-бензил(1-амино-3-фтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 301А] при описанных в показательной технологической инструкции 2 условиях реакции.

Таблица 15А

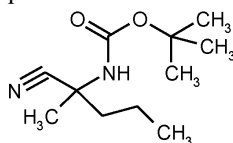
Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
384А	<i>ent</i>-бензил-{1-[(8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил} карбамат трифторацетат  (42% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.08$ мин MS (ESpos): $m/z = 581$ (M-TFA+H)⁺

385A	<i>ent</i>-бензил-1-[(8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил карбамат трифторацетат  (42% теор. выхода, чистота 94%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.04$ мин MS (ESpos): $m/z = 585$ (M-TFA+H)⁺
386A	<i>ent</i>-бензил-1-[(8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил карбамат трифторацетат  (69% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.11$ мин MS (ESpos): $m/z = 595$ (M-TFA+H)⁺

387A	<i>ent</i>-бензил-{1-[(8-{(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил}карбамат трифторацетат  (64% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.14$ мин MS (ESpos): $m/z = 595$ (M-TFA+H)⁺
388A	<i>ent</i>-бензил-{1-[(8-{(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат трифторацетат  (77% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.17$ мин MS (ESpos): $m/z = 591$ (M-TFA+H)⁺

Пример 389A.

рац-трет-Бутил(2-цианпентан-2-ил)карбамат



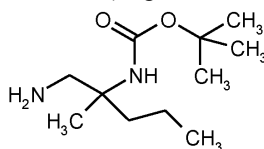
64.2 г (294.2 ммоль) ди-трет-бутилкарбоната поместили в реакционную колбу и медленно разбавили 30.0 г (267.4 ммоль) рац-2-амино-2-метилпентанонитрила (описано в Deng, S L. et al., Synthesis 2001, 2445-2449; Freifelder, M. et al., J. Am. Chem. Soc. 1960, 696-698) таким образом, что внутренняя температура не превышала 30°C. Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили дихлорметаном и дважды промыли 1N водного раствора едкого натра. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили при температуре ванны 30°C. Получили 76.33 г (количественный выход; трет-бутанол заметен в ¹H-ЯМР) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 2.39$ мин; MS (ESpos): $m/z = 213$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.30-1.44 (m, 11H), 1.47 (s, 3H), 1.65-1.86 (m, 2H), 7.48 (br. s, 1H).

Пример 390A.

рац-трет-Бутил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамат

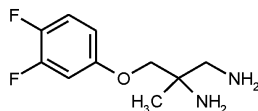


13.50 (47.13 ммоль; имеющаяся доля трет-бутанола) рац-трет-бутил(2-цианпентан-2-ил)карбамата из примера 389А растворили в 137 мл 7N раствора аммиака в метаноле и в атмосфере аргона разбавили 14.6 г никеля Ренея (50%-ная водная суспензия). Реакционную смесь гидрировали в течение ночи в автоклаве при 20-30 бар. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли метанолом и сгустили. Получили 18.50 г целевого соединения, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.96$ мин; MS (ESpos): $m/z = 217$ (M+H)⁺.

Пример 391А.

рац-3-(3,4-Дифторфенокси)-2-метилпропан-1,2-диамин

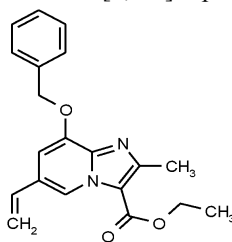


300 мг (1.41 ммоль) рац-2-амино-3-(3,4-дифторфенокси)-2-метилпропанонитрила поместили в 14.4 мл абс. ТГФ и в атмосфере аргона при 0°C разбавили 0.92 мл (0.92 ммоль) 1N раствора литийалюминий-гидрида в диэтиловом эфире. Реакционный раствор перемешивали 30 мин при 0°C, затем медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь осторожно разбавили 140 мкл воды, 140 мкл 2N жидкого раствора гидроксида натрия и 280 мкл воды, осадок отфильтровали, промыли ТГФ и метанолом, фильтрат сгустили и осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 20/1). Получили 87 мг целевого соединения (24% теор. выхода; чистота около 84%).

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 1.73$ мин; MS (ESpos): $m/z = 217$ (M+H)⁺.

Пример 392А.

Этил-8-(бензилокси)-2-метил-6-винилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

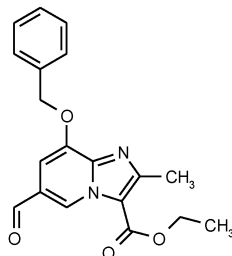


6.32 г (16.23 ммоль) этил-8-(бензилокси)-6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 237А, 6.52 г (48.69 ммоль) винилтрифторбората калия, 8.21 г (81.15 ммоль) триэтиламина и 2.68 г (3.28 ммоль) комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)хлорид-дихлорметана поместили в 120 мл 2-пропанола и перемешивали 1 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и водой, отфильтровали через целит и повторно промыли этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу дважды промыли водой и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и высушили в высоком вакууме. Отделенный исходный продукт преобразовали далее непосредственно без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESpos): $m/z = 337$ (M+H)⁺.

Пример 393А.

Этил-8-(бензилокси)-6-формил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



Исходный продукт этил-8-(бензилокси)-2-метил-6-винилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 392А поместили в 200 мл тетрагидрофурана/воды (1:1), разбавили 10.42 г (1.64 ммоль) осмия(VIII)-оксида и 10.52 г (49.18 ммоль) периодата натрия. Реакционную смесь 1 ч перемешивали при комнатной температуре. Затем разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты, промыли трижды водой и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок с помощью силикагеля очистили (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент; 80% циклогексан до 10% циклогексан). Получили 4.05 г указанного в заголовке соединения (74% теор. выхода, через две стадии).

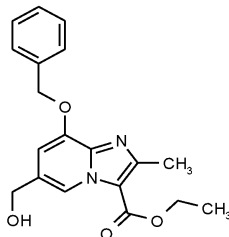
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.11$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 1.39 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.37-4.44 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.49-7.55 (m, 2H), 9.51 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

Пример 394А.

Этил-8-(бензилокси)-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



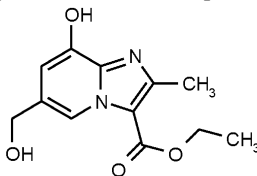
1.65 г (4.88 ммоль) этил-8-(бензилокси)-6-формил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 393А в атмосфере аргона суспендировали в 66 мл абс. этанола. Добавили 92 мг (2.44 ммоль) боргидрида натрия к реакционной смеси и перемешивали 15 мин при комнатной температуре. Реакционный раствор освободили от этанола, и осадок разбавили водой. Водную фазу трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы разбавили насыщенным водным раствором хлорида натрия, отфильтровали через целит и повторно промыли этиловым эфиром уксусной кислоты. Обе фазы разделили друг от друга. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 1.49 г указанного в заголовке соединения (90% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESpos): $m/z = 341$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 1.36 (t, 3H), 4.32-4.39 (m, 2H), 4.55 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.45 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.32-7.48 (m, 3H), 7.48-7.57 (m, 2H), 8.83-5.86 (m, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

Пример 395А.

Этил-8-гидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

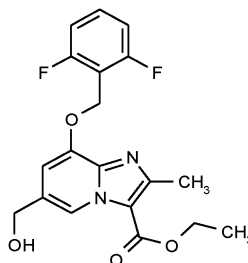


1.31 г (3.85 ммоль) этил-8-(бензилокси)-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 394А поместили в 99 мл этанола. В атмосфере аргона 820 мг (0.77 ммоль) 10%-ного палладия на активированном угле добавили к реакционному раствору и гидрировали 3 ч при нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, повторно промыли этанолом, и фильтрат выпарили. Получили 845 мг указанного в заголовке соединения (82% теор. выхода, чистота 94%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.51$ мин; MS (ESpos): $m/z = 251$ ($M+H$)⁺.

Пример 396А.

Этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



845 мг (3.38 ммоль) этил-8-гидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 395А растворили в 48.4 мл абс. ДМФ, разбавили 2.42 г (7.43 ммоль) карбоната цезия и 699 мг (3.38 ммоль) 2,6-дифторбензилбромида и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вылили в 500 мл воды и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Полученную твердую фазу отфильтровали и промыли водой. Получили 1.14 г указанного в заголовке соединения (87% теор. выхода).

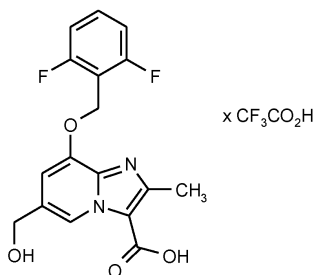
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESpos): $m/z = 377$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 1.36 (t, 3H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.58 (d, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.47 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.45-7.71 (m, 1H), 8.86-8.89 (m, 1H) [дополнительный сигнал пере-

крыт пиком растворителя].

Пример 397А.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота трифторацетат

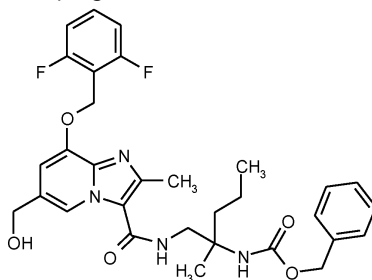


1.08 г (2.78 ммоль) этил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата из примера 396А суспендировали в 60.3 мл диоксана и разбавили 8.35 мл (16.7 ммоль) 2N водного раствора едкого натра. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционный раствор подкислили 1N водного раствора соляной кислоты, и затем растворитель выпарили. Осадок перемешали с водой, и твердую фазу отфильтровали. Водную фазу сгустили и растворили в ацетонитриле/воде/TFA. Образовавшуюся содержащую продукт твердую фракцию отфильтровали. При этом получили 1.19 г указанного в заголовке соединения. Фильтрат очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). При этом повторно получили 0.08 г указанного в заголовке соединения. В сумме получили 1.27 г указанного в заголовке соединения (96% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 349$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 398А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат

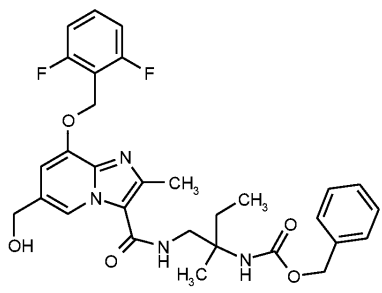
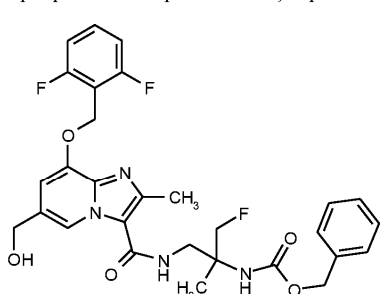


180 мг (0.38 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота трифторацетата из примера 397А с 158 мг (0.42 ммоль) НАТУ и 0.26 мл (1.51 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 3.2 мл ДМФ перемешивали 20 мин, затем при комнатной температуре разбавили 109 мг (0.43 ммоль) ent-бензил(1-амино-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 289А и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили водой, твердую фазу перемешали 30 мин при комнатной температуре, отфильтровали и промыли водой. Получили 199 мг указанного в заголовке соединения (91% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.99$ мин; MS (ESpos): $m/z = 581$ (M+H)⁺.

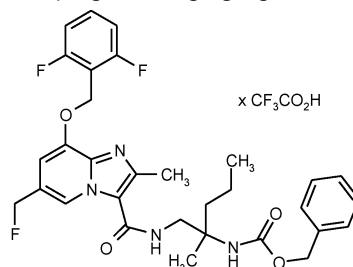
По аналогии с примером 398А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 16А, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту трифторацетата из примера 397А преобразовывали соответствующими ранее описанными аминами 274А и 301А при описанных условиях.

Таблица 16А

Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
399А	<i>ent</i>-бензил-{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат  (89% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.94$ мин MS (ESpos): $m/z = 567 (M+H)^+$
400А	<i>ent</i>-бензил-{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил}карбамат  (75% теор. выхода, чистота 91%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.91$ мин MS (ESpos): $m/z = 571 (M+H)^+$

Пример 401А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фтометил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетат



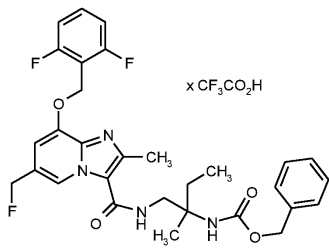
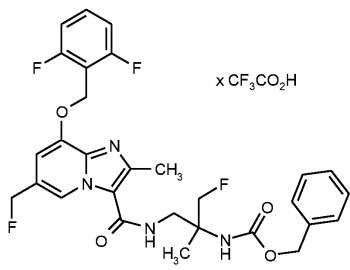
198 мг (0.34 ммоль) *ent*-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамата из примера 398А поместили в 3.4 мл дихлорметана, при -78°C разбавили 82.5 мг (0.51 ммоль) диэтиламиносератрифторида, перемешивали 90 мин при -78°C и затем 30 мин при комнатной температуре. Во время реакции при -78°C добавили 27.5 мг (0.17 ммоль) диэтиламиносератрифторида. Реакционный раствор затем разбавили дихлорметаном и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 191 мг указанного

в заголовке соединения (70% теор. выхода, чистота 87%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.19$ мин; MS (ESpos): $m/z = 583$ (M-TFA+H)⁺.

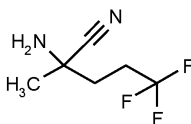
По аналогии с примером 401A получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 17A, в которых ранее описанные спирты преобразовывали диэтиламиносератрифтормидом при описанных условиях.

Таблица 17A

Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
402A	<i>ent</i>-бензил-{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат трифторацетат  (52% теор. выхода, чистота 70%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.13$ мин MS (ESpos): $m/z = 569$ (M-TFA+H)⁺
403A	<i>ent</i>-бензил-{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил}карбамат трифторацетат  (44% теор. выхода, чистота 73%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.12$ мин MS (ESpos): $m/z = 573$ (M-TFA+H)⁺

Пример 404A.

рац-2-Амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентанонитрил



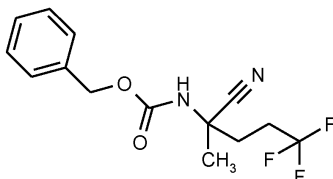
8.0 г (57.1 ммоль) 5,5,5-трифторпентан-2-она [Регистрационный Номер CAS: 1341078-97-4; имеющиеся в продаже или метилкетон может быть получен в соответствии со способами, известными из литературы, которые известны в данной области техники, например, через а) две стадии из 4,4,4-трифторбутанала в соответствии с Y. Bai et al., *Angewandte Chemie* 2012, 51, 4112-4116; K. Hiroi et al., *Synlett* 2001, 263-265; K. Mikami et al., 1982 *Chemistry Letters*, 1349-1352; б) или из 4,4,4-трифторбутановой кислоты в соответствии с A. A. Wube et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2011, 19, 567-579; G. M. Rubottom et al., *Journal of Organic Chemistry* 1983, 48, 1550-1552; T. Chen et al., *Journal of Organic Chemistry* 1996, 61, 4716-4719. Выделение продукта может быть осуществлено путем дистилляции или хроматографии] поместили в 47.8 мл 2N аммиака в метаноле и при комнатной температуре разбавили 3.69 г (75.4 ммоль) цианида натрия, а также 4.03 г (75.4 ммоль) хлорида аммония и перемешивали 4 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охладил, разбавил диэтиловым эфиром и содержащую твердую фазу отфильтровали. Растворитель дистиллировали из фильтрата при нормаль-

ном давлении. Получили 8.7 г указанного в заголовке соединения (92% теор. выхода) в виде осадка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

GC-MS (метод 14): $R_t = 1.90$ мин; MS (ESpos): $m/z = 151$ ($M-CH_3$)⁺.

Пример 405А.

рац-Бензил(2-циан-5,5,5-трифторпентан-2-ил)карбамат



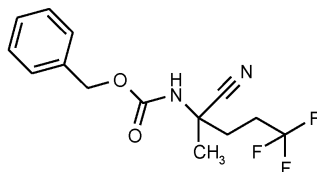
8.7 г (52.36 ммоль) рац-2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентанонитрила из примера 404А поместили в 128 мл тетрагидрофурана/воды = 9/1 и разбавили 22.43 г (162.3 ммоль) карбоната калия. При 0°C медленно по каплям добавили 8.93 г (52.36 ммоль) бензинового эфира хлормуравьиной кислоты. Затем медленно нагрели при помешивании до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Отстоявшийся растворитель слили, осадок перемешали дважды каждый раз по 100 мл тетрагидрофурана, после чего отстоявшийся растворитель каждый раз сцедили. Объединенные органические фазы сгустили, и исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент 9/1 до 4/1). Получили 11.14 г указанного в заголовке соединения (68% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.58 (s, 3H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.24-2.52 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H), 8.17 (br. s, 1H).

Пример 406А.

ent-Бензил(2-циан-5,5,5-трифторпентан-2-ил)карбамат (энантиомер А)



11.14 г рац-бензил(2-циан-5,5,5-трифторпентан-2-ил)карбамата из примера 405А посредством preparative разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, SFC, 250×50 мм, элюент: 94% диоксид углерода, 6% метанол, поток: 200 мл/мин, температура: 38°C, давление: 135 бар; детекция: 210 нм].

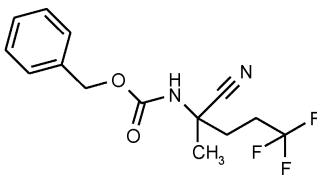
Энантиомер А: 4.12 г (около 79% ee).

$R_t = 1.60$ мин [SFC, Daicel Chiralpak AZ-H, 250×4.6 мм, 5 мкм, элюент: 90% диоксид углерода, 10% метанол, поток: 3 мл/мин, температура: 30°C, детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺.

Пример 407А.

ent-Бензил(2-циан-5,5,5-трифторпентан-2-ил)карбамат (энантиомер В)



11.14 г рац-бензил(2-циан-5,5,5-трифторпентан-2-ил)карбамата из примера 405А посредством preparative разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, SFC, 250×50 мм, элюент: 94% диоксид углерода, 6% метанол, поток: 200 мл/мин, температура: 38°C, давление: 135 бар; детекция: 210 нм].

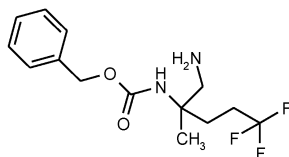
Энантиомер В: 4.54 г (около 70% ee; чистота около 89%).

$R_t = 1.91$ мин [SFC, Daicel Chiralpak AZ-H, 250×4.6 мм, 5 мкм, элюент: 90% диоксид углерода, 10% метанол, поток: 3 мл/мин, температура: 30°C, детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺.

Пример 408А.

ent-Бензил(1-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил)карбамат (энантиомер А)



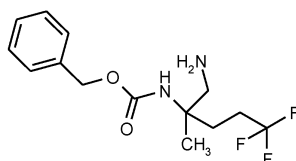
4.12 г (13.17 ммоль) ent-бензил(2-циан-5,5,5-трифторпентан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 406А растворили в 39 мл 7N раствора аммиака в метаноле и в атмосфере аргона разбавили 4 г никеля Ренея (50%-ная водная суспензия). Реакционную смесь гидрировали в течение ночи в автоклаве при 20-30 бар. Повторно добавили 1 г никеля Ренея (50%-ная водная суспензия), и реакционную смесь гидрировали 5 ч в автоклаве при 20-30 бар. Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур, промыли метанолом и сгустили. Получили 3.35 г (56% теор. выхода; чистота около 67%) целевого соединения, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 305$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.40 (br. s, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.08-2.2 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.85 (br. s, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H).

Пример 409А.

ent-Бензил(1-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил)карбамат (энантиомер В)



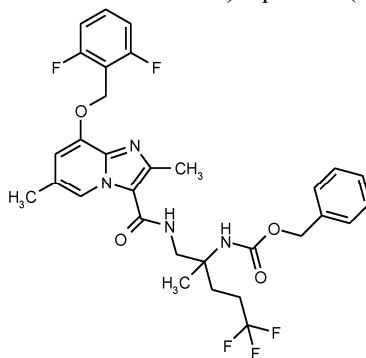
4.54 г (13.45 ммоль; чистота около 89%) ent-бензил(2-циан-5,5,5-трифторпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 407А растворили в 39 мл 7N раствора аммиака в метаноле и в атмосфере аргона разбавили 5 г никеля Ренея (50%-ная водная суспензия). Реакционную смесь гидрировали 3 ч в автоклаве при 20-30 бар. Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур, промыли метанолом и сгустили. Получили 4.20 г (97% теор. выхода; чистота около 95%) целевого соединения, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 15): $R_t = 2.19$ мин; MS (ESpos): $m/z = 305$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.40 (br. s, 2H), 1.69-1.80 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.85 (br. s, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H).

Пример 410А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил}карбамат (энантиомер А)



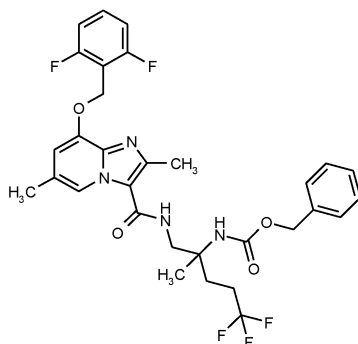
500 мг (1.51 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 629 мг (1.66 ммоль) НАТУ и 583 мг (4.51 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 9.6 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 957 мг (2.11 ммоль; чистота около 67%) ent-бензил(1-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 408А, и перемешивали смесь в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили около 70 мл воды и перемешивали 45 мин при комнатной температуре. Содержащуюся твердую фазу отфильтровали, хорошо промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 969 мг (99% теор. выхода) целевого соединения, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.11$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 619$ ($M+H$)⁺.

Пример 411А.

ent-Бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил}карбамат (энантиомер В)

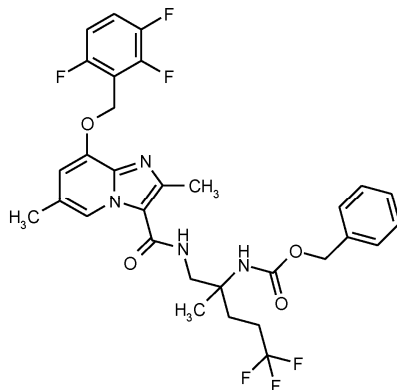


500 мг (1.51 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 629 мг (1.66 ммоль) НАТУ и 583 мг (4.51 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 9.6 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 675 мг (2.11 ммоль; чистота около 95%) ent-бензил(1-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 409А, и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили около 70 мл воды и перемешали 45 мин при комнатной температуре. Содержащуюся твердую фазу отфильтровали, хорошо промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 917 мг (98% теор. выхода) указанного в заголовке соединения, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESpos): $m/z = 619$ (M+H)⁺.

Пример 412А.

ent-Бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил}карбамат (энантиомер А)

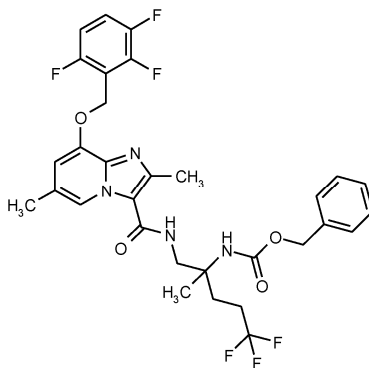


300 мг (0.86 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 265А, 358 мг (0.94 ммоль) НАТУ и 332 мг (2.57 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 5.5 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 545 мг (1.20 ммоль; чистота около 67%) ent-бензил(1-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер А) из примера 408А, и смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили около 50 мл воды и перемешали 45 мин при комнатной температуре. Содержащуюся твердую фазу отфильтровали, хорошо промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 553 мг (88% теор. выхода; чистота 87%) указанного в заголовке соединения, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESpos): $m/z = 637$ (M+H)⁺.

Пример 413А.

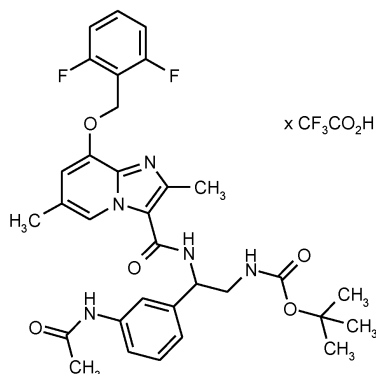
ent-Бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил}карбамат (энантиомер В)



300 мг (0.86 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 265А, 358 мг (0.94 ммоль) НАТУ и 332 мг (2.57 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 5.5 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 384 мг (1.20 ммоль; чистота около 95%) *ent*-бензил(1-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил)карбамата (энантиомер В) из примера 409А, и смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили около 50 мл воды и перемешали 45 мин при комнатной температуре. Содержащуюся твердую фазу отфильтровали, хорошо промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 540 мг (96% теор. выхода) указанного в заголовке соединения, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки. ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.16$ мин; MS (ESpos): $m/z = 637$ (M+H)⁺.

Пример 414А.

рац-трет-Бутил{2-(3-ацетидамофенил)-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]этил} карбамат трифторацетат



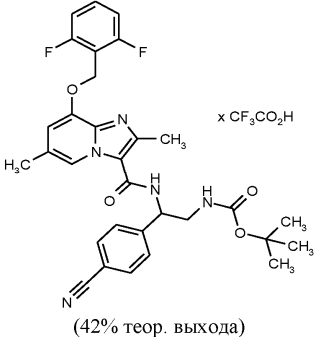
50 мг (0.15 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 63 мг (0.17 ммоль) НАТУ и 58 мг (0.45 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 0.5 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Затем добавили 51 мг (0.17 ммоль) трет-бутил[2-(3-ацетидамофенил)-2-аминоэтил]карбамата, и смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом, TFA и водой и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 100 мг (92% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.91$ мин; MS (ESpos): $m/z = 608$ (M-TFA+H)⁺.

По аналогии с примером 414А получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 18А, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту из примера 21А с соответствующими аминами преобразовывали НАТУ при описанных в показательной технологической инструкции 2 условиях реакции.

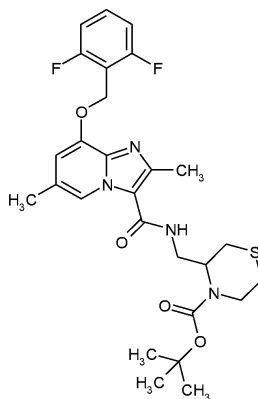
Таблица 18А

Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
415А	рац-этил-6-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]этил} пиридин-2-карбоксилат трифторацетат (35% теор. выхода; чистота 94%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин MS (ESpos): $m/z = 576$ (M-TFA+H)⁺

416A	<i>рац</i>-трет-бутил-3-{{8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}этил}карбамат трифторацетат  (42% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.04$ мин MS (ESpos): $m/z = 585$ ($M-TFA+H$)⁺

Пример 417А.

рац-трет-Бутил-3-{{8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}метил}тиоморфолин-4-карбоксилат

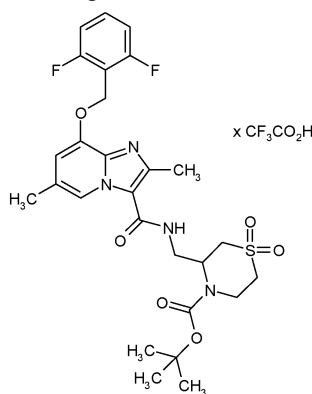


320 мг (0.717 ммоль) рац-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-(тиоморфолин-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид из примера 366, 217 мг (2.150 ммоль) триэтиламина и 156 мг (0.717 ммоль) ди-трет-бутилкарбоната поместили в 3.0 мл дихлорметана и перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном, дважды промыли водой, высушили над сульфатом натрия, сгустили на ротационном выпарном аппарате и высушили в высоком вакууме. Приведенное в заглавии соединение, 292 мг (75% теор. выхода), использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 16): $R_t = 1.26$ мин MS (ESIpos): $m/z = 547$ ($M+H$)⁺.

Пример 418А.

рац-трет-Бутил-3-{{8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}метил}тиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-доксид трифторацетата



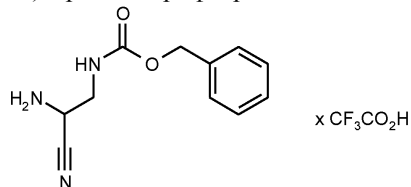
Раствор 150 мг (0.274 ммоль) рац-трет-бутил-3-{{8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}метил}тиоморфолин-4-карбоксилата из примера 417А в 3.3 мл дихлорметана разбавили 118 мг (0.686 ммоль) 3-хлорбензолкарбопероксо-кислоты при 0°C и перемешивали 70 мин при 0°C. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном, трижды промыли 1N

водного раствора едкого натра и один раз 10%-ным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сгустили на ротационном выпарном аппарате. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 59 мг целевого соединения (31% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 16): $R_t = 1.10$ мин MS (ESIpos): $m/z = 579$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 419А.

рац-Бензил(2-амино-2-цианэтил)карбамат трифторацетат

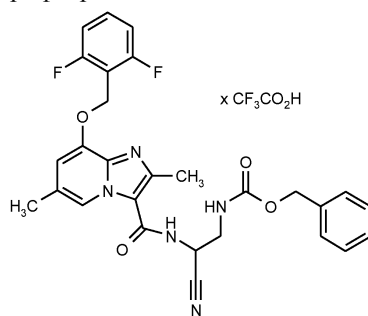


500 мг (3.16 ммоль) рац-2,3-диаминопропанонитрил дигидрохлорида поместили в 1.7 мл абс. дихлорметана. При комнатной температуре разбавили 3.27 г (25.31 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 586.2 мг (3.16 ммоль) бензилового эфира хлормуравьиной кислоты и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили TFA и водой и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 125 мг указанного в заголовке соединения (12% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 13): $R_t = 1.31$ мин; MS (ESpos): $m/z = 220$ (M-TFA+H)⁺.

Пример 420А.

рац-Бензил{2-циан-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]этил}карбамат трифторацетат



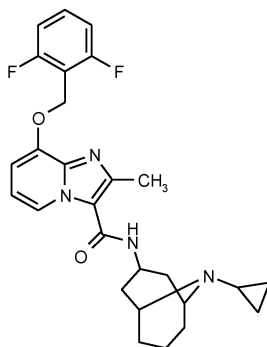
113 мг (0.34 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А поместили в 0.55 мл абс. ДМФ разбавили 136 мг (0.36 ммоль) НАТУ и 132 мг (1.02 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, перемешивали 20 мин при комнатной температуре и затем нагревали до 60°C. 125 мг (0.38 ммоль) рац-бензил(2-амино-2-цианэтил)карбамат трифторацетата из примера 419А растворили в 0.28 мл абс. ДМФ, разбавили 44 мг (0.34 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, добавили по каплям к нагретому до 60°C реакционному раствору и перемешивали 1 ч при 60°C. Реакционный раствор разбавили водой/TFA/ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 151 мг указанного в заголовке соединения (68% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.99$ мин; MS (ESpos): $m/z = 534$ (M-TFA+H)⁺.

Примеры осуществления

Пример 1.

N-(9-Циклопропил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



70 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0.22 ммоль), 209 мг О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (НАТУ, 0.55

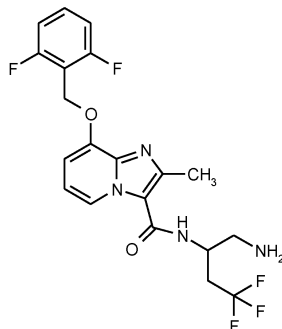
ммоль) и 85 мг N,N-диизопропилэтиламина (0.66 ммоль) поместили в 1.5 мл ДМФ, перемешивали 15 мин. Затем разбавили 59 мг 9-циклопропил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-амина (0.33 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем повторно перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционный раствор разбавили около 12 мл воды, образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли водой и высушили. Полученный осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол 40:1). Получили 60 мг указанного в заголовке соединения (53% теор. выхода, чистота 94%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин; MS (ESpos): $m/z = 481$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.24$ (br s, 2H), 0.45 (d, 2H), 1.04 (d, 2H), 1.48-1.56 (m, 3H), 1.86-1.1.97 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.19 (d, 2H), 4.09-4.23 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.54-7.68 (m, 2H), 8.50 (d, 1H).

Пример 2.

рац-N-(1-Амино-4,4,4-трифторбутан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



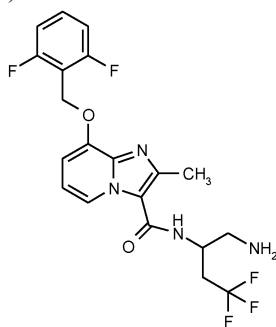
555 мг рац-N-(1-азидо-4,4,4-трифторбутан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида (пример 41A, 1.19 ммоль) поместили в 74 мл этанола, разбавили 126 мг палладия на активированном угле (10%-ный) и гидрировали 60 мин при давлении водорода-нормальном давлении и КТ. Реакционный раствор отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 473 мг указанного в заголовке соединения (88% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESpos): $m/z = 443$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.92$ (br s, 2H), 2.48-2.60 (m, 3+1H), 2.62-2.80 (m, 3H), 4.18-4.30 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.59 (quint, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H).

Пример 3.

ent-N-(1-Амино-4,4,4-трифторбутан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



Посредством препаративного разделения на хиральной фазе пример 2 разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 15 мл/мин; 45°C; детекция: 220 нм].

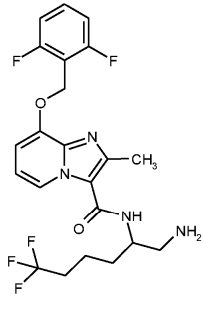
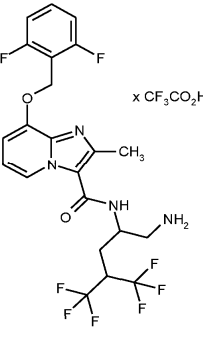
Энантиомер В:

Выход: 154 мг (99% чистота, >99% ee).

$R_t = 16.57$ мин [Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

По аналогии с примером 2 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 1.

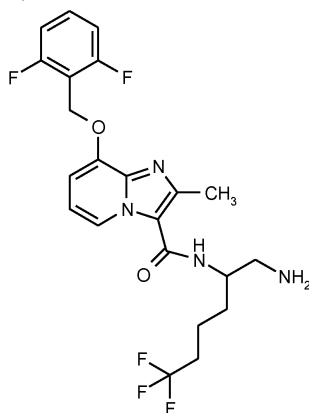
Таблица 1

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
4	<i>rac</i>-N-(1-амино-6,6,6-трифторгексан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (90% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.03$ мин MS (ESpos): $m/z = 497 (M+H)^+$ ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.49-1.72$ (m, 4H), 2.18-2.41 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.69 (d, 2H), 3.87-3.98 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.56-7.68 (m, 2H), 8.52 (d, 1H).
5	<i>rac</i>-N-[1-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-трифторацетат ^{a)}  (91% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.70$ мин MS (ESpos): $m/z = 525 (M-TFA+H)^+$ ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 2.12-2.28$ (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 3H), 7.60 (q, 1H), 7.69-7.82 (m, 1H), 7.97 (br s, 3H), 8.70 (d, 1H).

^{a)} В соответствии с препаративной ВЭЖХ водную обработку не осуществляли.

Пример 6.

епт-N-(1-Амино-6,6,6-трифторгексан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



Посредством препаративного разделения на хиральной фазе приведенное в качестве примера соединение 4 (388 мг) разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 15 мл/мин; 45°C; детекция: 220 нм].

Энантиомер В:

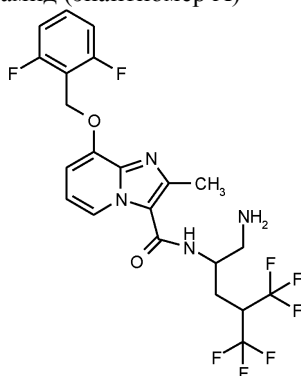
Выход: 136 мг (99% чистота, >99% ee).

$R_t = 17.00$ мин [Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% ди-

этиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 7.

ent-N-[1-Амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



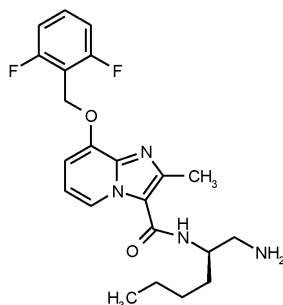
Посредством препаративного разделения на хиральной фазе приведенное в качестве примера соединение 5 (140 мг) разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 20 мл/мин; 25°C; детекция: 230 нм].

Энантиомер А: выход: 31 мг (>99% ee).

R_t = 4.47 мин [Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; детекция: 250 нм].

Пример 8.

N-[(2R)-1-Аминогексан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



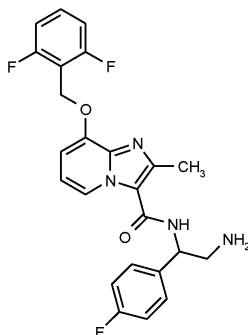
42 мг N-[(2R)-1-азидогексан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 44А, 0.095 ммоль) поместили в 0.78 мл ТГФ/воды (10:1.5), разбавили 28.3 мг трифенилфосфина (0.108 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили, и осадок очистили с помощью препаративной толстослойной хроматографии (растворитель этиловый эфир уксусной кислоты:дихлорметан:диэтиламин = 2:1:0.1). Объединенные фракции продукта очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 17 мг указанного в заголовке соединения (41% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 0.88 мин; MS (ESpos): m/z = 417 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.88 (t, 3H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.42-1.67 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 3.92-4.08 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.56-7.7.62 (m, 2H), 8.56 (d, 1H).

Пример 9.

рац-N-[2-Амино-1-(4-фторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



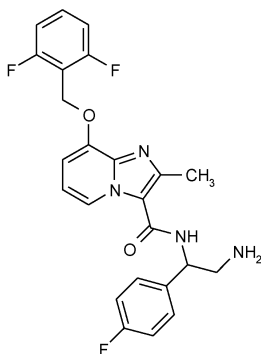
363 мг трет-бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-карбонил)амино]-2-(4-фторфенил)этил}карбамата (пример 79А, 0.63 ммоль) разбавили 7 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (14 ммоль) и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, растворили в дихлорметане и метаноле и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 275 мг указанного в заголовке соединения (96% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.62$ (br s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.85-2.96 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.41 (dd, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H).

Пример 10.

ent-N-[2-Амино-1-(4-фторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



Посредством препаративного разделения на хиральной фазе приведенное в качестве примера соединение 9 (242 мг) разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 15 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм].

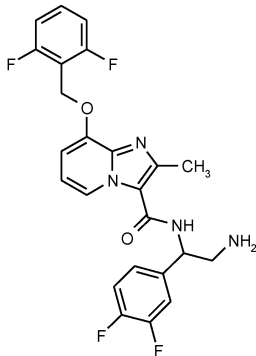
Энантиомер В:

Выход: 110 мг (99% чистота, около 99% ee).

$R_t = 10.25$ мин [Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 45°C; детекция: 235 нм].

Пример 11.

рац-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



355 мг рац-трет-бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамата (пример 77А, 0.62 ммоль) разбавили 3.1 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (6.2 ммоль) и перемешивали 5.5 ч при комнатной температуре.

Образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, суспендировали в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 279 мг указанного в заголовке соединения (94% теор. выхода).

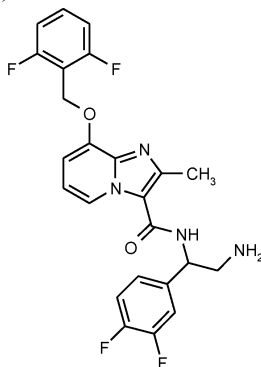
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 473$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.18$ (br s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 4.99 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.36-7.51 (m, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.54 (d, 1H).

Пример 12 (энантиомер А).

ent-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



Посредством препаративного разделения на хиральной фазе приведенное в качестве примера соединение 11 (250 мг) разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 15 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта сгустили и растворили в воде/ацетонитриле и высушили в замороженном состоянии. Затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Объединенные фракции лиофилизировали, осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли слабонасыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме.

Энантиомер А:

Выход: 88 мг (99% чистота, около 94% ee).

$R_t = 7.55$ мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 45°C; детекция: 235 нм].

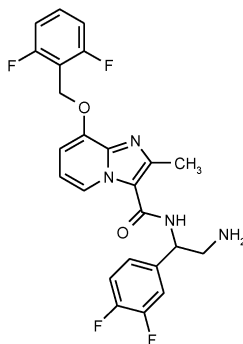
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESpos): $m/z = 473$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.59$ (s, 3H), 2.88-3.01 (m, 2H), 5.02 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.36-7.52 (m, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.21 (brs, 1H), 8.54 (d, 1H).

Значение удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$ (436 нм, 20.4°C) = +23.8° (c = 0.0053 г/мл, ацетонитрил).

Пример 13 (энантиомер В).

ent-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



2.18 г ent-трет-бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамата (пример 118А, 3.80 ммоль) разбавили 19 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (38 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили диэтиловым эфиром. Осадок отфильтровали и разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы

высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 1.85 г указанного в заголовке соединения (в количественном отношении).

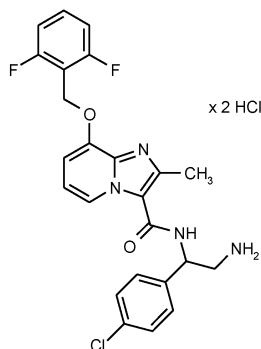
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.80$ мин; MS (ESpos): $m/z = 473$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.55$ (br s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.36-7.51 (m, 2H), 7.59 (quint, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.54 (d, 1H).

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (436 нм, 19.9°C) = -23.5° (c = 0.00505 г/мл, ацетонитрил).

Пример 14.

рац-N-[2-Амино-1-(4-хлорфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-дигидрохлорид



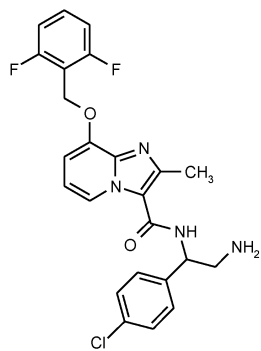
396 мг рац-трет-бутил{2-(4-хлорфенил)-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}этил}карбамата (пример 78А, 0.69 ммоль) разбавили 3.5 мл (7.0 ммоль) 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали 5.5 ч при комнатной температуре. Образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 341 мг указанного в заголовке соединения (90% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 471$ (M-2HCl+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.69$ (s, 3H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.38-3.53 (m, 1H), 5.40-5.49 (m, 3H), 7.23 (t, 2H), 7.34 (br s, 1H), 7.41-7.67 (m, 6H), 8.20-8.43 (m, 3H), 8.65 (d, 1H), 9.39 (br s, 1H).

Пример 15.

ent-N-[2-Амино-1-(4-хлорфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



288 мг приведенного в качестве примера соединения 14 суспендировали в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме. Посредством препаративного разделения на хиральной фазе исходный продукт (279 мг) разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 30% изогексан, 70% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 15 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм]. Продукт повторно очистили на силикагеле (растворитель: дихлорметан к дихлорметану: метанолу = 10:1). Дальнейшую очистку осуществляли с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: метанол/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли слабонасыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и в течение ночи высушили в высоком вакууме.

Энантиомер В:

Выход: 62 мг (99% чистота, 99% ee).

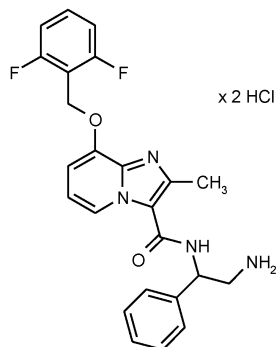
$R_t = 8.77$ мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 60% изогексан, 40% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 35°C; детекция: 235 нм].

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.04$ (br s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 5.30 (s,

2H), 6.90 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.59 (quint, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H).

Пример 16.

рац-N-(2-Амино-1-фенилэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-дигидрохлорида



370 мг рац-трет-бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-фенилэтил}карбамата (пример 80А, 0.69 ммоль) разбавили 15.75 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире (31.5 ммоль) и 3.5 ч перемешивали при комнатной температуре. Образовавшиеся осадки отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 306 мг указанного в заголовке соединения (85% теор. выхода, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESpos): $m/z = 437$ (M-2HCl+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.65$ (s, 3H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.35-3.54 (m, 1H), 5.38-5.49 (m, 3H), 7.21-7.54 (m, 10H), 7.60 (quint, 1H), 8.12-8.32 (m, 2H), 8.66 (d, 1H), 9.09 (br s, 1H).

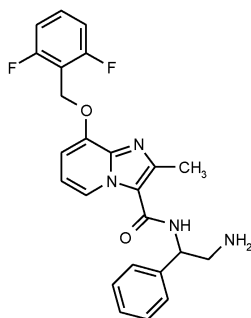
По аналогии с примером 16 получили примеры, показанные в табл. 2.

Таблица 2

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
17	<i>rac</i>-N-(1-аминопропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-дигидрохлорида (92% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.69$ мин MS (ESpos): $m/z = 375$ (M-HCl+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.28$ (d, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.96-3.10 (m, 2H), 4.32 (quintett, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.46-7.66 (m, 2H), 8.18 (br s, 3H), 8.58 (br s, 1H), 8.73 (d, 1H).

Пример 18.

ent-N-(2-Амино-1-фенилэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



276 мг приведенного в качестве примера соединения 16 суспендировали в этиловом эфире уксусной кислоты/дихлорметане (1:1) и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Посредством препаративно-

го разделения на хиральной фазе исходный продукт (247 мг) разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 30% изогексан, 70% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 15 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм]. Полученный продукт повторно очистили на силикагеле (растворитель: дихлорметан к дихлорметану:метанолу=10:1). Дальнейшую очистку осуществляли с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: метанол/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли слабонасыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

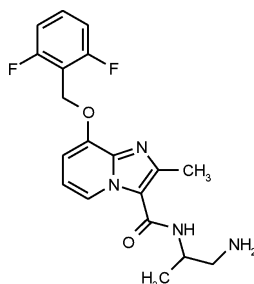
Энантиомер В: выход: 78 мг (98% ee).

R_t = 11.00 мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 60% изогексан, 40% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 35°C; детекция: 235 нм].

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 2.59 (s, 3H), 2.98-3.10 (m, 2H), 4.42 (br s, 2H), 5.09-5.18 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.59 (quint, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.55 (d, 1H).

Пример 19.

ent-N-(1-Аминопропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



46 мг приведенного в качестве примера соединения 17 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 35°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер А повторно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

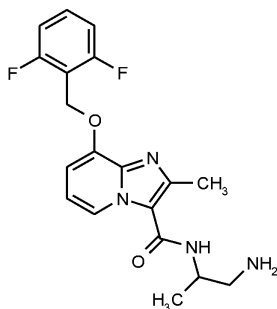
Энантиомер А: выход: 7.3 мг (99% ee).

R_t = 8.59 мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 45°C; детекция: 235 нм].

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.56 мин чистота около 92%) MS (ESpos): m/z = 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 20.

ent-N-(1-Аминопропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



46 мг приведенного в качестве примера соединения 17 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 35°C, детекция: 220 нм].

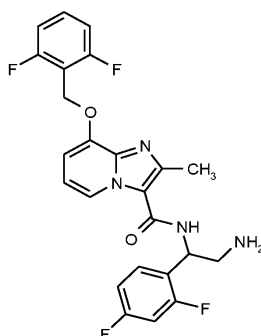
Энантиомер В: выход: 13 мг (98.5% ee).

R_t = 10.57 мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 45°C; детекция: 235 нм].

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.57 мин чистота около 92%) MS (ESpos): m/z = 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 21.

ent-N-[2-Амино-1-(2,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



72 мг ent-трет-бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-2-(2,4-дифторфенил)этил} карбамата (пример 81А, 0.13 ммоль) разбавили 0.63 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (1.26 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили диэтиловым эфиром, и осадок отфильтровали. Осадок разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и фазы разделили. Водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 51 мг указанного в заголовке соединения (84% теор. выхода).

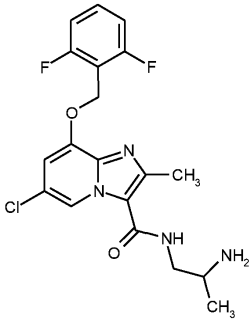
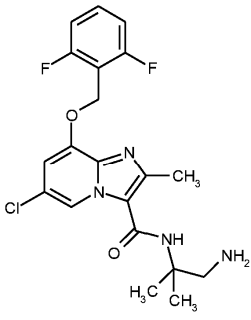
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESpos): $m/z = 473$ (M+H)⁺.

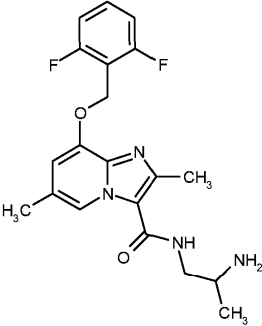
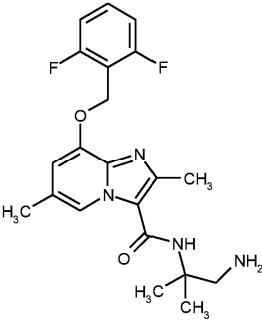
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.69$ (br s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.82-2.92 (m, 2H), 5.20 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.50 (q, 1H), 7.59 (quint, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H).

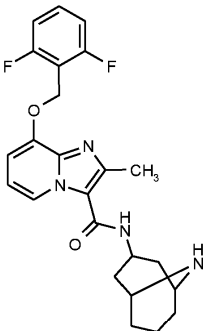
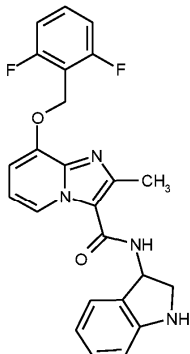
По аналогии с примером 21 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 3.

Таблица 3

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
22	ent-N-(1-аминопропан-2-ил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ¹⁾ (88% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин MS (ESpos): $m/z = 409$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.24$ (d, 3H), 1.63 (br s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 7.68 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H).

23	<i>rac</i>-<i>N</i>-(2-аминопропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ²⁾  (78% теор. выхода, чистота около 90%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.71$ мин MS (ESpos): $m/z = 409$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.01$ (d, 3H), 1.70 (br s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.99 (sextett, 1H), 3.09-3.27 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.61 (quintett, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H).
24	<i>N</i>-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ²⁾  (86% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.33$ (s, 6H), 1.89 (br s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.61 (quintett, 1H), 8.80 (s, 1H).

25	<i>rac</i>-<i>N</i>-(2-аминопропил)-8-[(2,6-дифторбензил)-окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ³⁾  (73% теор. выхода, чистота около 90%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.55$ мин MS (ESpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.01$ (d, 3H), 1.52 (br s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.99 (sextett, 1H), 3.09-3.28 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H).
26	<i>N</i>-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ³⁾  (82% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин MS (ESpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 6H), 1.70 (br s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.60 (quintett, 1H), 8.52 (s, 1H).

27	<i>N</i>-(9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ⁴⁾  (81% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.63$-1.90 (m, 8H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.28 (br s, 2H), 4.69-4.81 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).
28	<i>rac</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-(2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (99% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин MS (ESpos): $m/z = 435$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 2.50$ (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.58-5.69 (m, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.59 (quintett, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

¹⁾ Получено из примера 119А, (энантиомер В).

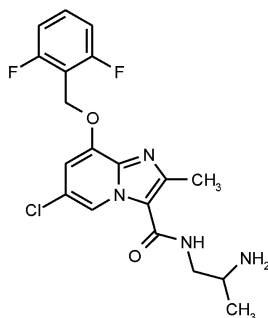
²⁾ Исходные соединения растворили в диэтиловом эфире, так чтобы был получен 0.5 М раствор.

³⁾ Исходные соединения растворили в 1,4-диоксане, так чтобы был получен 0.2-0.5 М раствор.

⁴⁾ Время реакции составило 2.5 ч.

Пример 29.

ent-*N*-(2-Аминопропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



68 мг примера 23 посредством двойного препаративного разделения разделили на хиральной фазе на энантиомеры:

1) колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 60% изогексан, 40% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм.

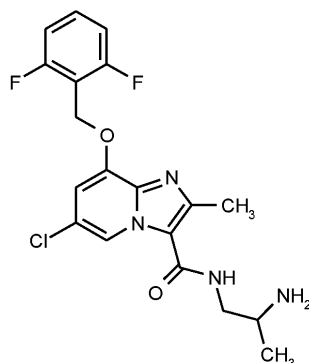
2) колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 60% изогексан, 40% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм.

Энантиомер А: выход: 21 мг (99% ee).

$R_t = 10.15$ мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 30.

ent-N-(2-Аминопропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



68 мг примера 23 посредством двойного препаративного разделения разделили на хиральной фазе на энантиомеры:

1) колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 60% изогексан, 40% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм.

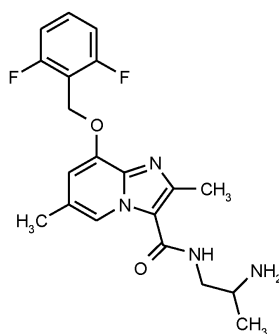
2) колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 60% изогексан, 40% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 30°C, детекция: 220 нм.

Энантиомер В: выход: 21 мг (95% ee).

$R_t = 9.31$ мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 31.

ent-N-(2-Аминопропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



47 мг примера 25 посредством двойного препаративного разделения разделили на хиральной фазе на энантиомеры:

1) колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм.

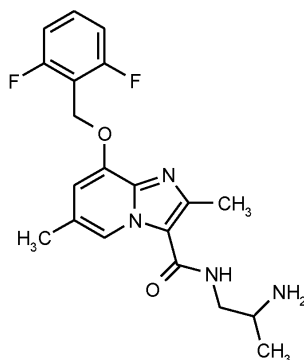
2) колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм.

Энантиомер А: выход: 13 мг (99% ee).

$R_t = 7.00$ мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 32.

ent-N-(2-Аминопропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



47 мг примера 25 посредством двойного препаративного разделения разделили на хиральной фазе на энантиомеры:

1) колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм.

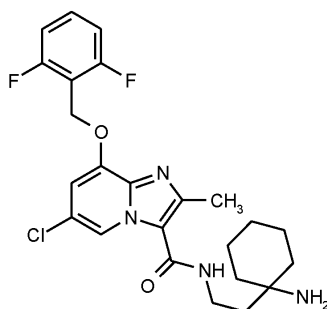
2) колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм.

Энантиомер В: выход: 14 мг (97% ee).

R_t = 6.27 мин [Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 33.

N-[2-(1-Аминоциклогексил)этил]-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



99 мг рац-трет-бутил(1-{2-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}этил}циклогексил)карбамат-трифторацетата (пример 93А, 0.14 ммоль) суспендировали в 0.67 мл диэтилового эфира, разбавили 0.72 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире (1.43 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия. Затем отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 61 мг указанного в заголовке соединения (89% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.80 мин; MS (ESpos): m/z = 477 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.22-1.45 (m, 8H), 1.47-1.80 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.60 (quint, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H).

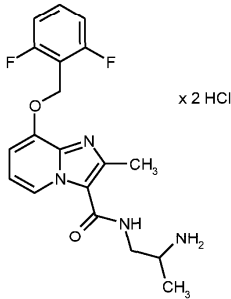
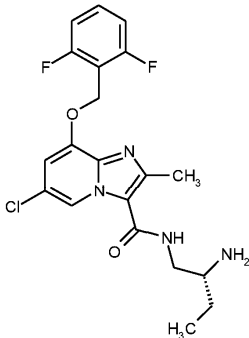
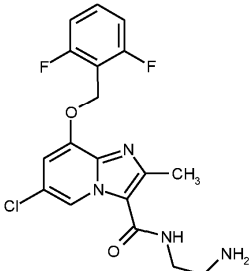
По аналогии с примером 33 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 4, в которых 10-20 экв. 2N раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире преобразовывали соответствующими N-Вос-соединениями при описанных условиях реакции. Время реакции составило 3 ч-5 д.

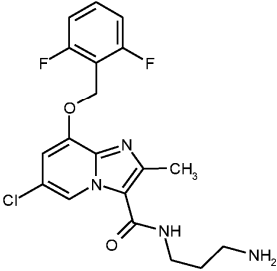
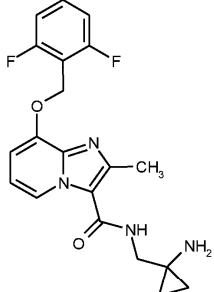
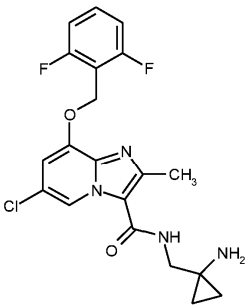
При необходимости, очистку осуществляли с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты) и/или с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель-градиент: дихлорметан/метанол). При необходимости, содержащий продукт фракции сгустили, осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты или дихлорметане/метаноле, промыли слабонасыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Затем органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили.

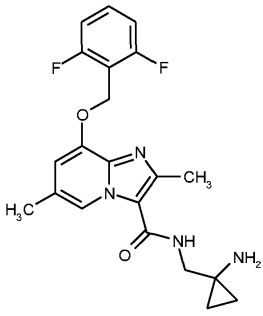
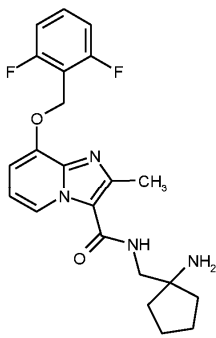
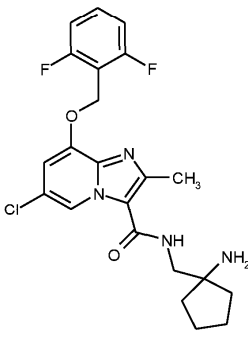
При необходимости, реакционную смесь отфильтровали от осадка, промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме.

При необходимости, реакционную смесь разбавили диэтиловым эфиром, осадок отфильтровали и разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты или дихлорметаном и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме.

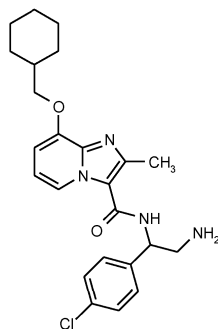
Таблица 4

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
34	<i>rac</i>-<i>N</i>-(2-аминопропил)-8-[(2,6-дифторбензил)-окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-дигидрохлорида  (85% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.48$ мин MS (ESpos): $m/z = 375$ ($M-2HCl+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.24$ (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.31-3.56 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.61 (quintett, 1H), 8.08 (br s, 3H), 8.54 (br s, 1H), 8.73 (d, 1H).
35	<i>ent</i>-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-2-аминобутил]-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (96% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин MS (ESpos): $m/z = 423$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.18-1.30 (m, 1H), 1.39-1.75 (m, 3H), 2.49-2.59 (m, 4H), 2.69-2.77 (m, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H).
36	<i>N</i>-(2-аминоэтил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)-окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (98% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин MS (ESpos): $m/z = 395$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 2.50$ (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.32 (m, перекрыт сигналом воды, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H).

37	<i>N</i>-(3-аминопропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (70% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин MS (ESpos): $m/z = 409$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.62$ (quintett, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 3.32 (m, перекрыт сигналом воды, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.61 (quintett, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H).
38	<i>N</i>-[(1-аминоциклопропил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (69% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.49$ мин MS (ESpos): $m/z = 387$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 0.42$ (t, 2H), 0.54 (t, 2H), 1.94 (br s, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.58 (d, 1H).
39	<i>N</i>-[(1-аминоциклопропил)метил]-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (90% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.76$ мин MS (ESpos): $m/z = 421$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 0.44$ (t, 2H), 0.55 (t, 2H), 1.98 (br s, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.70 (s, 1H).

40	<i>N</i>-[(1-аминоциклопропил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (76% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин MS (ESpos): $m/z = 401$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.44$ (t, 2H), 0.54 (t, 2H), 1.98 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.32 (d, перекрыт сигналом воды, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.41 (s, 1H).
41	<i>N</i>-[(1-аминоциклопентил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (77% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.54$ мин MS (ESpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$-1.44 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 4H), 1.65-2.10 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.32 (d, перекрыт сигналом воды, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).
42	<i>N</i>-[(1-аминоциклопентил)метил]-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (93% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32$-1.45 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 3.32 (d, перекрыт сигналом воды, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 7.69 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H).

Пример 43.
 рац-N-[2-Амино-1-(4-хлорфенил)этил]-8-(цикогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



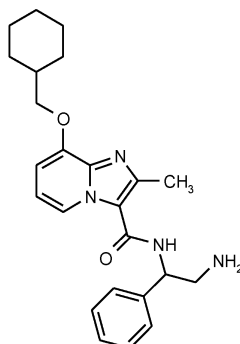
107 мг примера 83A (0.16 ммоль) разбавили 2 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (4.0 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, растворили в дихлорметане небольшим количеством метанола, дважды насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и затем промыли водой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 61 мг указанного в заголовке соединения (85% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.80$ мин; MS (ESpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.02$ -1.14 (m, 2H), 1.16-1.38 (m, 3H), 1.48-1.89 (m, 8H), 2.62 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.93 (d, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 8.19 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H).

Пример 44.

рац-N-(2-Амино-1-фенилэтил)-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



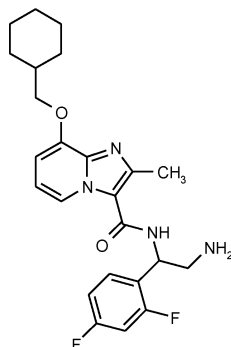
70 мг примера 82A (0.1 ммоль) разбавили 2 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (4.0 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, растворили в смеси из дихлорметана и небольшого количества метанола, дважды насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и в заключение промыли водой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Фракцию продукта очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: толуол/метанол = 10/1). Получили 31 мг указанного в заголовке соединения (73% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 407$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.03$ -1.14 (m, 2H), 1.16-1.37 (m, 3H), 1.63-2.20 (m, 8H), 2.63 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.93-5.03 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.30-7.44 (m, 4H), 8.19 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H).

Пример 45.

ent-N-[2-Амино-1-(2,4-дифторфенил)этил]-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



35 мг примера 85A (0.05 ммоль) разбавили 0.27 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (0.53

ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 23 мг указанного в заголовке соединения (93% теор. выхода).

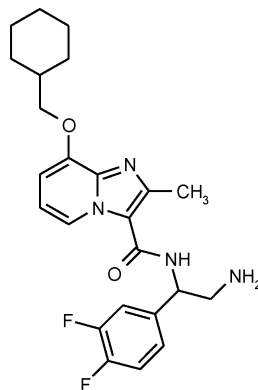
ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.73$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 443$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.02$ -1.13 (m, 2H), 1.14-1.36 (m, 3H), 1.63-1.99 (m, 8H), 2.62 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 2H), 3.95 (d, 2H), 5.18-5.23 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.50 (q, 1H), 8.12-8.28 (m, 1H), 8.47 (d, 1H).

Пример 46.

рац-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



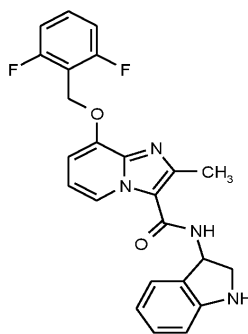
198 мг примера 84А (0.30 ммоль) разбавили 1.5 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (3.0 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Осадок отфильтровали, хорошо промыли диэтиловым эфиром, растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 119 мг указанного в заголовке соединения (89% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESpos): $m/z = 443$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.02$ -1.13 (m, 2H), 1.14-1.34 (m, 3H), 1.50-1.90 (m, 8H), 2.62 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.92-4.99 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 2H), 8.16 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H).

Пример 47.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-(2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



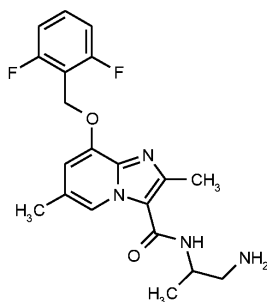
299 мг примера 28 (69 ммоль) посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 40% ацетонитрил, 60% метанол, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм]. Фракции продукта растворили в ацетонитриле/воде и лиофилизировали.

Энантиомер В: выход: 91 мг (99% ee).

$R_t = 4.87$ мин [Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% ацетонитрил, 50% метанол; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 48.

ent-N-(1-Аминопропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



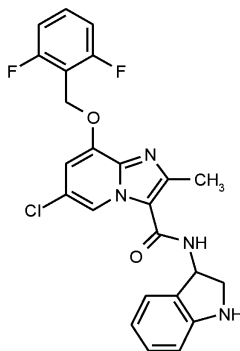
48 мг ent-трет-бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]пропил} карбамата (пример 121А - Энантиомер А, 0.1 ммоль) растворили в 2.4 мл диэтилового эфира, разбавили 0.49 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире (0.98 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор повторно разбавили 0.25 мл 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем сгустили, осадок растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сгустили. Получили 36 мг указанного в заголовке соединения (92% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.28$ (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.94-3.07 (m, 2H), 4.30 (quintett, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.05-7.40 (m, 3H), 7.61 (quintett, 1H), 8.09 (brs, 3H), 8.51 (s, 1H).

Пример 49.

рац-6-Хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-(2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



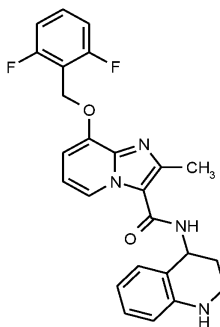
141 мг рац-трет-бутил-3-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]индолин-1-карбоксилата (пример 104А, 0.25 ммоль) растворили в 1.2 мл диэтилового эфира, разбавили 1.24 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире (2.48 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем добавили 1.24 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире (2.48 ммоль) и перемешивали 3 д при КТ. Затем порциями разбавили 1.24 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире (2.48 ммоль) и 4 ч с обратным холодильником (при этом порциями добавили диэтиловый эфир и соляную кислоту в диэтиловом эфире) перемешивали. Осадок отфильтровали, хорошо промыли диэтиловым эфиром и затем разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 93 мг указанного в заголовке соединения (80% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.49$ (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.61 (q, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.56-6.63 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.60 (quintett, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.71 (s, 1H).

Пример 50.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



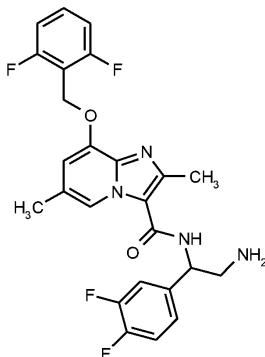
229 мг рац-трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (пример 105А, 0.41 ммоль) растворили в 10 мл диэтилового эфира, разбавили 2.05 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире (4.09 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем повторно добавили 1.02 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили небольшим количеством диэтилового эфира, содержащую твердую фазу отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Твердую фазу растворили в дихлорметане с небольшим количеством метанола и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: метанол/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 140 мг указанного в заголовке соединения (75% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.83$ мин; MS (ESpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.92$ -2.05 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 5.20 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.46-6.54 (m, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H).

Пример 51.

ent-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



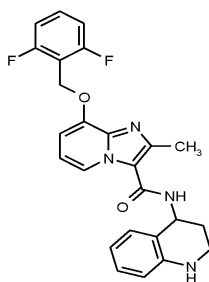
120 мг ent-трет-бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамата (пример 107А, 0.20 ммоль) растворили в 2 мл диэтилового эфира, разбавили 1 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире (2 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем повторно добавили 1 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Твердую фазу растворили в дихлорметане с небольшим количеством метанола и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 82 мг указанного в заголовке соединения (84% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.81$ мин; MS (ESpos): $m/z = 487$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.29$ (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.88-3.00 (m, 2H), 4.93-5.05 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Пример 52.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



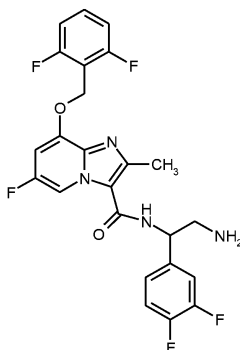
132 мг примера 50 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер В: выход: 64 мг (99% ee).

R_t = 8.05 мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 53.

ent-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



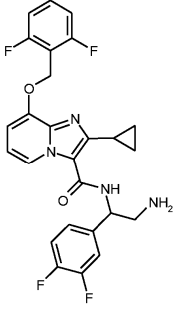
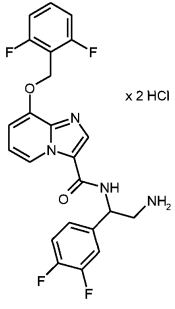
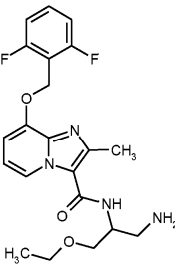
148 мг ent-трет-бутил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-(3,4-дифторфенил)этил}карбамата (пример 106А; 0.251 ммоль) разбавили 12.5 мл 2 М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный осадок отфильтровали, дополнительно промыли диэтиловым эфиром, растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния и сгустили. Осадок растворили в метаноле и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод 9). Получили 63 мг (51% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

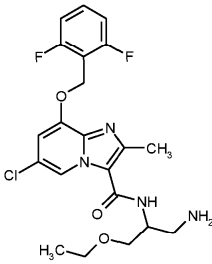
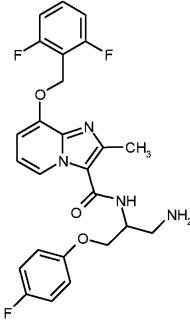
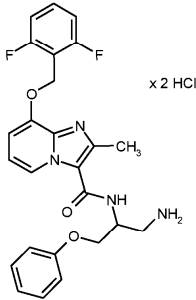
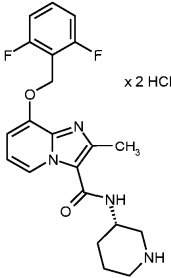
ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.87 мин; MS (ESpos): m/z = 491.1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.61 (br. s, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.38-3.42 (d, 2H), 4.91 (t, 1H); 5.32 (s, 2H); 7.20-7.26 (m, 4H); 7.34-7.46 (m, 2H); 7.59 (quint, 1H), 8.21 (br. s, 1H), 8.61 (d, 1H).

По аналогии с примером 53 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 5.

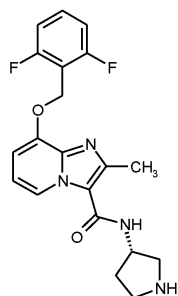
Таблица 5

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
54	<i>ent-N</i>-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (46% теор. выхода)	¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): δ = 0.86 – 1.08 (m, 4H), 2.38 – 2.46 (m, 1 H); 3.12 – 3.26 (m, 2 H); 5.28 (m, 1 H); 5.30 (2, 2H), 6.92 (t, 1 H); 7.02 (d, 1 H); 7.23 (t, 2 H); 7.29 – 7.34 (m, 1 H); 7.43 – 7.62 (m, 3 H); 8.53 (br. s, 1 H); 8.56 (d, 1 H).
55	<i>ent-N</i>-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-дигидрохлорида  (95% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.84 мин MS (ESpos): m/z = 459.3 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): δ = 3.29-3.35 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.20 – 7.38 (m, 4 H); 7.40-7.48 (m, 2H), 7.55 – 7.66 (m, 2H), 8.30 (br.s, 2 H); 8.90 (br. s, 1H), 9.12 (d, 1H), 9.70 (br.s, 1 H).
56	<i>ent-N</i>-(1-амино-3-этоксипропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)  (40% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.59 мин MS (ESpos): m/z = 419.3 (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): δ = 1.10 (t, 3 H); 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.95 – 3.12 (m, 2 H); 3.47 – 3.58 (m, 4 H); 4.41 (m, 1 H); 5.32 (s, 2H), 6.95 – 7.10 (m, 2 H); 7.21 (t, 2 H); 7.59 (q, 1 H); 7.80 (br. s. 1 H); 7.91 (br. s., 2 H); 8.60 (d, 1 H).

57	<i>ent-N</i>-(1-амино-3-этоксипропан-2-ил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)  (82% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 453.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.10$ (t, 3 H); 1.72 (br. s, 2H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.71 (d, 2H), 3.48 – 3.53 (m, 4 H); 4.08 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.14 (s, 1 H); 7.21 (t, 2H), 7.59 (quint, 1H), 7.63 (br. s, 1 H); 8.66 (s, 1 H).
58	<i>rac-N</i>-[1-амино-3-(4-фторфенокси)пропан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (68% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин MS (ESpos): $m/z = 485.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 2.55$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.85 – 2.90 (d, 2 H), 4.05 – 4.15 (m, 2 H), 4.31 (m, 1 H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1 H), 6.95 – 7.00 (m, 3 H), 7.10 (t, 2 H), 7.21 (t, 2 H); 7.59 (q, 1 H), 7.80 (br. s, 1 H), 8.60 (d, 1 H).
59	<i>rac-N</i>-(1-амино-3-феноксипропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-дигидрохлорида  (100% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин MS (ESpos): $m/z = 467.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 2.60$ (s, 3H), 3.10 – 3.30 (m, 2 H), 4.20 (d, 2 H), 4.65 (m, 1 H), 5.40 (s, 2H), 6.95 – 7.00 (m, 3 H), 7.20 (t, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.28 (t, 2 H), 7.42 (br. s, 1 H), 7.59 (q, 1 H), 8.10 (br. s, 3 H), 8.58 (br. s, 1 H), 8.70 (d, 1 H).
60	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[(3<i>S</i>)-пиперидин-3-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид-дигидрохлорида  (99% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.53$ мин MS (ESpos): $m/z = 401.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.63$ – 1.80 (m, 2 H); 1.90 – 2.00 (m, 2 H); 2.61 (s, 3H); 2.85 – 2.98 (m, 2 H); 3.20 – 3.25 (m, 2 H); 4.20 – 4.30 (m, 1 H); 5.40 (s, 2 H); 7.23 (t, 2H); 7.30 (br. s, 1 H); 7.56 (br. s, 1 H); 7.60 (quint, 1H), 8.65 (d, 1 H); 8.72 (br. s, 1 H); 9.02 (br. s, 1 H); 9.30 (br. s, 1 H).

Пример 61.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



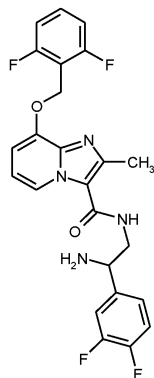
130 мг бензил-(3S)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (пример 115А; 0.250 ммоль) поместили в 60 мл этанола, разбавили 17.5 мг 20%-ного палладий(II)-гидроксида (0.025 ммоль, 0.1 экв.) и гидрировали при давлении водорода-нормальном давлении в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровали, сгустили, и осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ. Получили 42 мг (44% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.50$ мин; MS (ESpos): $m/z = 387.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.60$ -1.70 (m, 1H); 1.95-2.05 (m, 1H); 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО); 2.61-2.80 (m, 2H); 2.88-3.03 (m, 2H); 4.28-4.37 (m, 1H); 5.30 (s, 2H); 6.90 (t, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.21 (t, 2H); 7.60 (q, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.51 (d, 1H).

Пример 62.

ent-N-[2-Амино-2-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



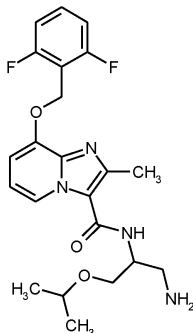
160 мг ent-бензил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-1-(3,4-дифторфенил)этил} карбамата (промежуточное соединение 117А; 0.264 ммоль) поместили в 150 мл этанола, разбавили 100 мг 10%-ного палладия на активированном угле и гидрировали при давлении водорода-нормальном давлении в течение двух часов. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат сгустили. Получили 123 мг (99% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESpos): $m/z = 373.3$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.33$ (s, 3H); 3.40-3.51 (m, 2H); 4.08 (t, 1H); 5.30 (s, 2H); 6.88 (t, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.19-7.24 (m, 3H); 7.32 (q, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.56 (q, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.51 (d, 1H).

Пример 63.

рац-N-(1-Амино-3-изопропоксипропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



305 мг рац-бензил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-

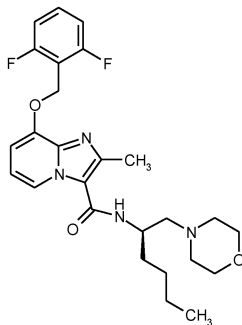
ил}карбонил)амино]-3-изопропоксипропил}карбамата (Промежуточное соединение 116A; 0.54 ммоль) поместили в 46 мл этанола, разбавили 44 мг 10%-ного палладия на активированном угле и гидрировали при давлении водорода-нормальном давлении в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровали, сгустили, и осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Macherey-Naged VP 50/21 Nucleodur 100-5 C18 НТЕС, 50×21 мм; растворитель: градиент с 0.1%-ного водного раствора аммиака и метанола). Получили 127 мг указанного в заголовке соединения (54% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.59$ мин; MS (ESpos): $m/z = 433.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.10$ (d, 6H), 1.74 (br. s, 2H), 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.72 (d, 2H), 3.49 (d, 2H), 3.58 (q, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.59 (q, 1H), 8.60 (d, 1H).

Пример 64.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[(2R)-1-(морфолин-4-ил)гексан-2-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



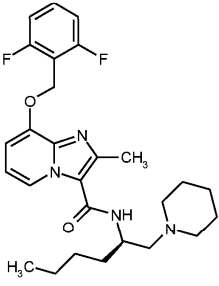
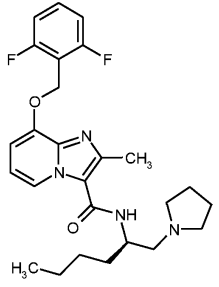
59 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[(2R)-1-оксогексан-2-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида (0.12 ммоль, 1 экв.) суспендировали в 0.6 мл дихлорметана, разбавили 13.3 мкл морфолина (0.132 ммоль, 1.1 экв.) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавили 35.7 мг триацетоксиборгидрида натрия (0.168 ммоль, 1.4 экв.), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили 1N водного раствора едкого натра и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Полученный осадок растворили в метаноле и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод 9). Сгустили 22.4 мг (36% теор. выхода) необходимого соединения в виде стекловидной твердой фазы.

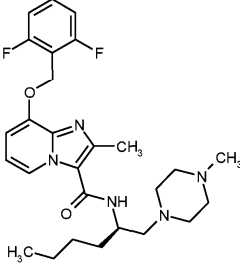
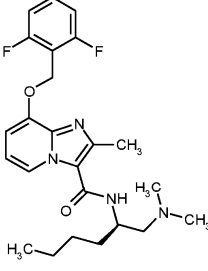
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.81$ MS (ESpos): $m/z = 487.4$ ($M+H$)⁺.

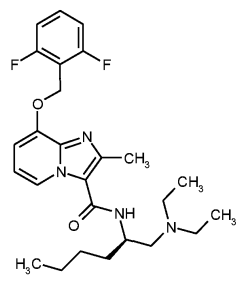
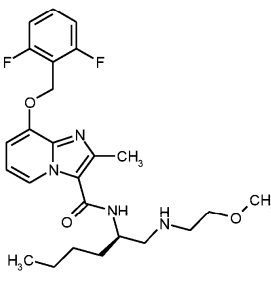
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.20-1.62 (m, 6H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.54 (s + m, 3 + 4H, перекрыт сигналом ДМСО), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.13-4.24 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (q, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).

По аналогии с примером 64 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 6.

Таблица 6

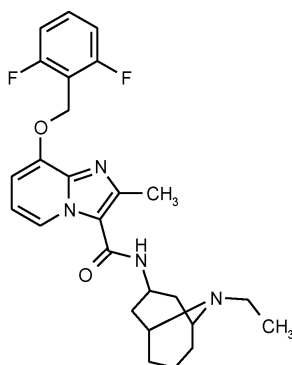
При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
65	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(пиперидин-1-ил)гексан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (17 % теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.53$ мин MS (ESpos): $m/z = 401.3$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.20 – 1.62 (m, 12 H), 2.20 – 2.54 (m, 6 H), 2.54 (s, 3 H, перекрыт сигналом ДМСО), 4.11 – 4.24 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.57 (q, 1H), 7.61 (d, 1 H), 8.51 (d, 1H).
66	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(пирролидин-1-ил)гексан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (31 % теор. выхода) Добавление восстанавливающего средства уже через 10 мин.	ЖХ-МС (метод 5): $R_t = 1.52$ мин MS (ESpos): $m/z = 471.3$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.20 – 1.72 (m, 10 H), 2.40 – 2.60 (m, 9 H: частично перекрыт сигналом ДМСО), 4.06 – 4.18 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.58 (q, 1H), 7.63 (d, 1 H), 8.50 (d, 1H).

67	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)гексан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (24 % теор. выхода) Применение дихлорметана в качестве растворителя вместо диметилформамида	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин MS (ESpos): $m/z = 500.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.35 – 1.62 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.20 – 2.55 (m, 10H: частично перекрыт сигналом ДМСО), 2.56 (s, 3H), 4.10 – 4.21 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.58 (q, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).
68	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(диметиламино)гексан-2-ил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (30 % теор. выхода) Применение 1,2-дихлорэтана в качестве растворителя вместо диметилформамида	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.79$ мин MS (ESpos): $m/z = 445.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.25 – 1.65 (m, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.20 (dd, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.56 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 4.05 – 4.18 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.58 (q, 2H), 8.50 (d, 1H).

69	<i>ent-N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(диэтиламино)гексан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (19 % теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.85$ мин MS (ESpos): $m/z = 473.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-<i>d</i>₆): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 0.95 (t, 6 H), 1.35 – 1.70 (m, 6 H), 2.40 (dd, 1 H), 2.49 – 2.53 (m, 5 H, перекрыт сигналом ДМСО), 2.56 (s, 3 H), 4.02 – 4.12 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.55 – 7.62 (m, 2H), 8.52 (d, 1H).
70	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-{(2<i>R</i>)-1-[(2-метоксиэтил)амино]гексан-2-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (35 % теор. выхода) Применение дихлорметан в качестве растворителя вместо диметилформамида	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.81$ мин MS (ESpos): $m/z = 475.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-<i>d</i>₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 1.25 – 1.68 (m, 6 H), 2.56 (s, 3 H, перекрыт сигналом ДМСО), 2.60 – 2.78 (m, 4 H), 3.33 (t, 2 H), 4.02 – 4.12 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.55 – 7.62 (m, 2H), 8.51 (d, 1H).

Пример 71.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-*N*-(9-этил-9-азабицикло[3.3.1]поп-3-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



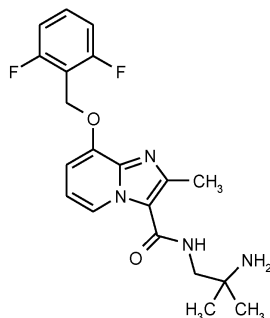
60 мг *N*-(9-азабицикло[3.3.1]поп-3-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 27, 0.14 ммоль) поместили в 1.4 мл абс. ТГФ, разбавили 4.2 мг гидроксида натрия с чистотой 95%, 0.16 ммоль) и перемешивали 15 мин при КТ. Затем по каплям добавили 0.011 мл йодэтана (0.14 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и дважды промыли водой. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Фильтрат сгустили и высушили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 35 мг указанного в заголовке соединения (55% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 0.97 (t, 3H), 1.50 (d, 2H), 1.60-1.97 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.69 (q, 2H), 2.96 (s, 2H), 4.63-4.79 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H).

Пример 72.

N-(2-Амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



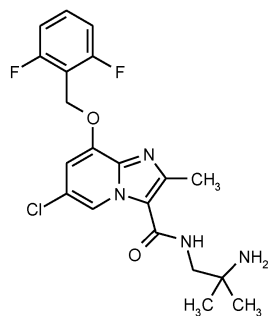
100 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0.31 ммоль), 151 мг (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ, 0.47 ммоль) и 127 мг 4-метилморфолина (1.26 ммоль) поместили в 2 мл ДМФ. Затем добавили 55 мг 2-метилпропан-1,2-диамина (0.63 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Исходный продукт растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия. Затем отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 80 мг указанного в заголовке соединения (66% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.55 мин; MS (ESpos): m/z = 389 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.08 (s, 6H), 2.00 (br s, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.22 (d, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.74 (br s, 1H), 8.64 (d, 1H).

Пример 73.

N-(2-Амино-2-метилпропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



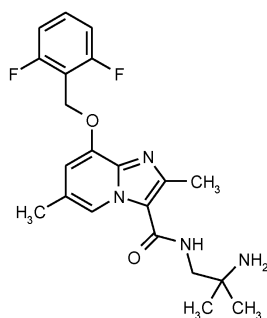
70 мг 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0.20 ммоль), 96 мг (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ, 0.30 ммоль) и 80 мг 4-метилморфолина (0.79 ммоль) поместили в 1 мл ДМФ. Затем добавили 35 мг 2-метилпропан-1,2-диамина (0.40 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Продукт растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 38 мг указанного в заголовке соединения (45% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 0.88 мин; MS (ESpos): m/z = 423 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.05 (s, 6H), 2.04 (br s, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.22 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.61 (quintett, 1H), 7.80 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H).

Пример 74.

N-(2-Амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



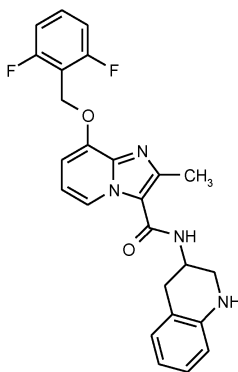
100 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0.30 ммоль), 145 мг (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ, 0.45 ммоль) и 122 мг 4-метилморфолина (1.20 ммоль) поместили в 1.9 мл ДМФ. Затем добавили 53 мг 2-метилпропан-1,2-диамин (0.60 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 94 мг указанного в заголовке соединения (78% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.05$ (s, 6H), 1.53 (br s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 75.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



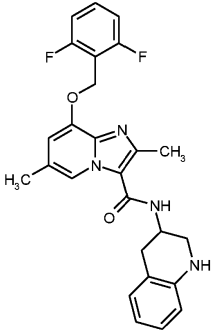
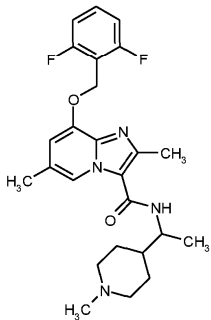
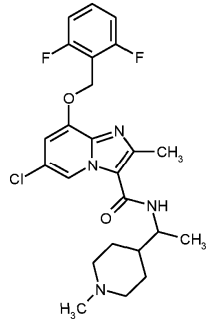
70 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0.22 ммоль), 54 мг (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ, 0.26 ммоль) и 133 мг 4-метилморфолина (1.32 ммоль) поместили в 1.5 мл дихлорметана. Через 10 мин при КТ добавили 53 мг 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (0.24 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили около 5 мл воды, еще 30 мин размешивали, выпавший осадок отфильтровали, хорошо промыли водой и высушили в высоком вакууме. Исходный продукт очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол 20:1). Получили 52 мг указанного в заголовке соединения (52% теор. выхода).

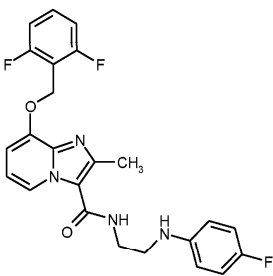
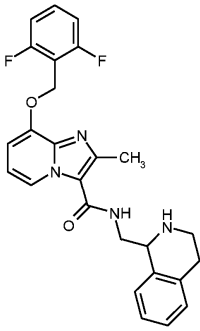
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.39$ (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.47 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.61 (d, 1H).

По аналогии с примером 75 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 7, в которых соответствующие карбоновые кислоты преобразовали соответствующими, коммерчески доступными аминами при описанных в показательной технологической инструкции 2 условиях реакции.

Таблица 7

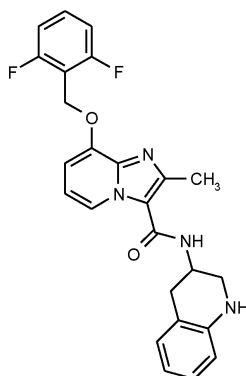
При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
76	<i>rac</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-<i>N</i>-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (80% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.90$ мин MS (ESpos): $m/z = 463$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.32$ (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.86-6.92 (m, 3H), 7.23 (t, 2H), 7.55-7.64 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).
77	<i>rac</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-<i>N</i>-[1-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (80% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 5): $R_t = 1.28$ мин MS (ESpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.14$ (d, 3H), 1.21-1.48 (m, 3H), 1.73 (t, 2H), 2.00 (br s, 2H), 2.27 (br s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.91 (Sextett, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).
78	<i>rac</i>-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[1-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (98% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин MS (ESpos): $m/z = 477$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.14$ (d, 3H), 1.16-1.44 (m, 3H), 1.60-1.86 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.79 (d, 2H), 3.91 (Sextett, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.61 (s, 1H).

79	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-{2-[(4-фторфенил)-амино]этил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (53% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.88$ мин MS (ESpos): $m/z = 455 (M+H)^+$ ^1H-ЯМР (400 MHz, $DMCO-d_6$): $\delta = 2.50$ (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 3.47 (q, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.69 (t, 1H), 6.60 (dd, 2H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.68 (d, 1H).
80	<i>rac</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-илметил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ^{a)}  (28% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин MS (ESpos): $m/z = 463 (M+H)^+$ ^1H-ЯМР (400 MHz, $DMCO-d_6$): $\delta = 2.43$ (s, 3H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.555-3.70 (m, 2H), 4.12 (dd, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.59 (quintett, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.70 (d, 1H).

^{a)} Осуществляли второе хроматографическое разделение: [колонки: Sunfire C18, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 60% вода, 35% метанол + 5% 1%-ный водный раствор TFA, поток: 25 мл/мин; 25°C, детекция: 210 нм].

Пример 81.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



38 мг примера 75 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

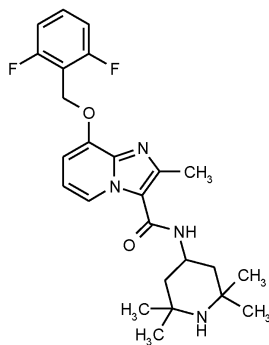
Энантиомер А: выход: 18 мг (99% ee).

$R_t = 5.75$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 82.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-

3-карбоксамид

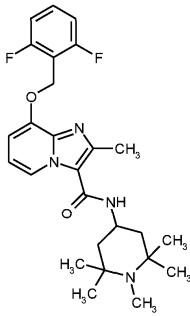
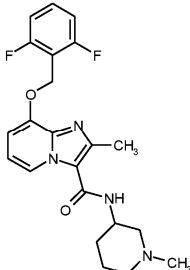


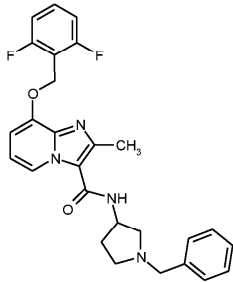
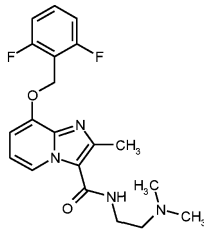
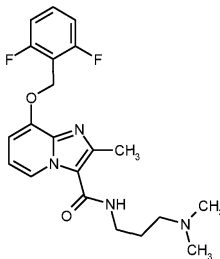
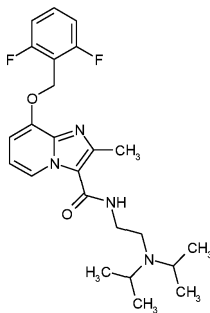
18.8 мг (0.12 ммоль) 2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-4-амина поместили и поочередно разбавили 32 мг (0.10 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты в 0.4 мл ДМФ и 42 мг (0.13 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламинометилфторбората (ТВТУ) в 0.2 мл ДМФ. Затем добавили 20 мг (0.20 ммоль) 4-метилморфолина и реакцию перемешивали в течение ночи при КТ. Затем отфильтровали и фильтрат очистили с помощью препаративной ЖХ-МС (метод 12). Содержащие продукт фракции сгустили в вакууме. Получили 27 мг (59% теор. выхода) целевого продукта.

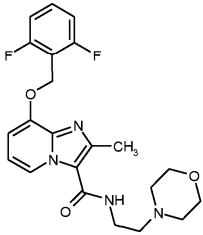
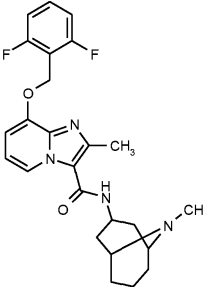
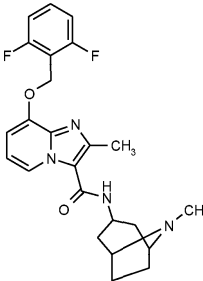
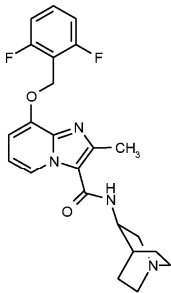
ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺.

По аналогии с примером 82 получили указанные в табл. 8 соединения.

Таблица 8

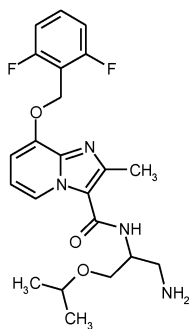
При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
83	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил- <i>N</i> -(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (45% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.69$ мин MS (ESpos): $m/z = 471$ ($M+H$) ⁺
84	<i>rac</i> -8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил- <i>N</i> -(1-метилпиперидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (48% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.64$ мин MS (ESpos): $m/z = 415$ ($M+H$) ⁺

85	<i>rac</i>-N-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-8-[(2,6-дифтор-бензил)-окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (55% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.75$ мин MS (ESpos): $m/z = 477$ (M+H)⁺
86	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[2-(диметил-амино)этил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (14% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.63$ мин MS (ESpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺
87	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[3-(диметил-амино)пропил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (6% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.63$ мин MS (ESpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺
88	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[2-(диизопропиламино)этил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (10% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.75$ мин MS (ESpos): $m/z = 445$ (M+H)⁺

89	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[2-(морфолин-4-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (3% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺
90	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-(9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (22% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.66$ мин MS (ESpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺
91	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (66% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺
92	<i>N</i>-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (40% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

Пример 93.

ent-N-(1-Амино-3-изопропоксипропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



114 мг примера 63 растворили в 2.5 мл этанола и разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

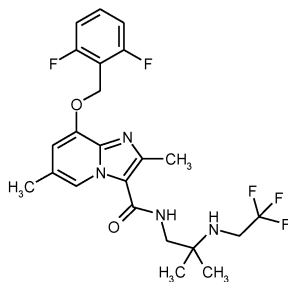
Выход: энантиомер А: 44 мг (100% ee).

Энантиомер А: R_t = 4.33 мин [Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 1.10 (d, 6H), 1.68 (br. s, 2H), 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.72 (d, 2H), 3.49 (d, 2H), 3.58 (q, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.58 (q, 1H), 8.60 (d, 1H).

Пример 94.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-{2-метил-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропил}-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



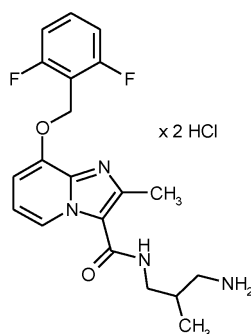
100 мг (0.25 ммоль) N-(2-амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 74) поместили в 2 мл ДМФ, разбавили 0.041 мл (0.25 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната, 69 мг (0.50 ммоль) карбоната калия и 4.1 мг (0.025 ммоль) йодида калия и затем смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем добавили 0.082 мл (0.50 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната, и смесь повторно перемешивали в течение ночи при КТ. Снова добавили 0.123 мл (0.75 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната, и смесь повторно перемешивали в течение ночи при КТ. Для процесса переработки добавили 1 мл воды, отфильтровали через картридж Extrelut, элюировали дихлорметаном и фильтрат сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.5% гидроксида аммония). Фракции продукта объединили, выпарили и высушили в высоком вакууме.

Выход: 48 мг (38% теор. выхода) ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.96 мин; MS (ESpos): m/z = 485.4 (M+H) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 1.05 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.37 (t, 1H), 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.18-3.30 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.50 (s, 1H).

Пример 95.

ent-N-(3-Амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиддигидрохлорида (энантиомер А)



68 мг ent-трет-бутил{3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}-2-метилпропил}карбамата (пример 213А, 0.14 ммоль, 1 экв.) растворили в 2 мл 4N соляной кислоты в 1,4-диоксане (1.4 ммоль, 10 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем сгустили и высушили в вакууме. Получили 48 мг (75% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

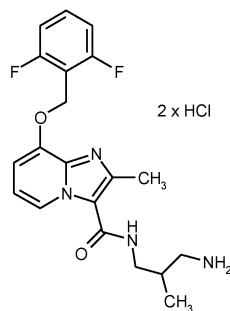
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.56$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 389.2$ ($M-2HCl+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.99$ (d, 3H), 2.05-2.17 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.32 (t, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.21-7.37 (m, 3H), 7.47 (br. s, 1H), 7.56-7.68 (m, 1H), 7.98 (br. s, 3H), 8.56 (br. s, 1H), 8.68 (d, 1H).

Пример 96.

ent-N-(3-Амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиддигидрохлорида (энантиомер В)



79 мг ent-трет-бутил{3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}-2-метилпропил}карбамата (пример 214А, 0.16 ммоль, 1 экв.) растворили в 2 мл 4N соляной кислоты в 1,4-диоксане (1.6 ммоль, 10 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем сгустили и высушили в вакууме. Получили 66 мг (88.5% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

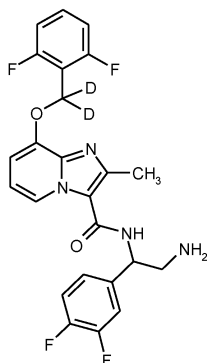
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.55$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 389.2$ ($M-2HCl+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.99$ (d, 3H), 2.06-2.19 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.31 (t, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.36 (br. s, 1H), 7.48-7.67 (m, 2H), 8.03 (br. s, 2H), 8.62 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).

Пример 97.

ent-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-{[(2,6-дифторфенил)(²H₂)метил]окси}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



250 мг ent-трет-бутил[2-(3,4-дифторфенил)-2-{[(8-[(2,6-дифторфенил)(²H₂)метил]окси}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино}этил]карбамата (пример 170А, 0.44 ммоль, 1 экв.)

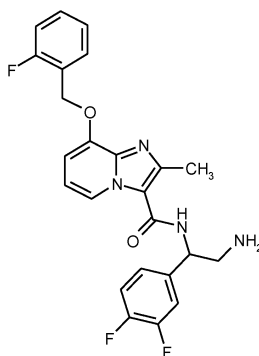
растворили при КТ в 4.4 мл 4N соляной кислоты в 1,4-диоксане (17.4 ммоль, 40 экв.) и размешивали 3 ч при КТ. Затем сгустили, и осадок разбавили водой и насыщенным водным раствором аммиака и четырежды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили. Полученный таким образом исходный продукт нанесли на Extrelut® и очистили через картридж, содержащий силикагель, (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 10 г, элюент: дихлорметан/метанол: 95:5 к 0:100). Получили 198 мг (95% теор. выхода; чистота 99%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESpos): $m/z = 475.1$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.70$ (br. s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 2H), 4.92-5.01 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 8.18 (br. s, 1H), 8.53 (d, 1H).

Пример 98.

ent-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2-фторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



191 мг ent-трет-бутил{2-(3,4-дифторфенил)-2-[(8-[(2-фторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]этил}карбамата (пример 197А, 0.3 ммоль, 1 экв.) при КТ разбавили 0.8 мл 4N соляной кислоты в 1,4-диоксане (3.1 ммоль, 10 экв.). Перемешивали в течение ночи при КТ и затем сгустили. Осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом магния и сгустили. Получили 101 мг (69% теор. выхода; чистота 97%) указанного в заголовке соединения.

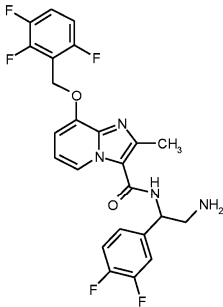
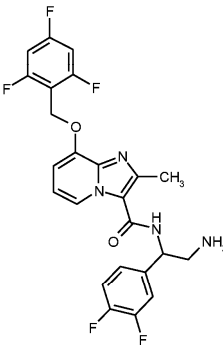
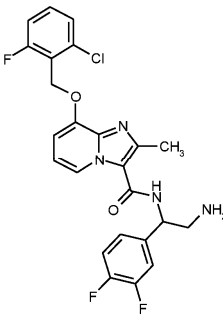
ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESpos): $m/z = 455.1$ (M+H)⁺.

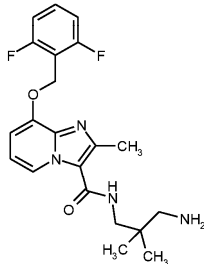
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.70$ (br. s, 2H); 2.61 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.19-7.34 (m, 3H), 7.35-7.53 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 8.20 (br. s, 1H), 8.51 (d, 1H).

По аналогии с примером 98 получили указанные в табл. 9 соединения из соответствующих Вос-защищенных аминов.

Таблица 9

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
99	ent-N-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,3-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (66% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.72$ мин MS (ESpos): $m/z = 473.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.70$ (br. s, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.85 - 2.93 (m, 2 H), 4.99 (t, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 6.89 (t, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 - 7.56 (m, 4 H), 8.20 (br. s, 1 H), 8.52 (d, 1 H).

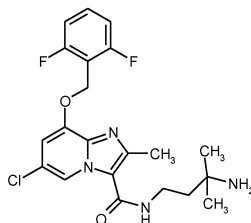
100	<i>ent-N</i>-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-2-метил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (33% теор. выхода; чистота 96%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.72$ мин MS (ESpos): $m/z = 491.1$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.70$ (br. s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.85 - 2.92 (m, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 6.91 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 2 H), 7.35 - 7.51 (m, 2 H), 7.60 - 7.72 (m, 1 H), 8.20 (br. s, 1 H), 8.54 (d, 1 H).
101	<i>ent-N</i>-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-2-метил-8-[(2,4,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (58% теор. выхода; чистота 96%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.74$ мин MS (ESpos): $m/z = 491.1$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.70$ (br. s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.88 (d, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 6.91 (t, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 7.30 - 7.50 (m, 4 H), 8.19 (br. s, 1 H), 8.54 (d, 1 H).
102	<i>ent-N</i>-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (61% теор. выхода; чистота 95%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.76$ мин MS (ESpos): $m/z = 489.1$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.70$ (br. s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.84 - 2.93 (m, 2 H), 4.96 (t, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.51 (m, 4 H), 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 8.18 (br. s, 1 H), 8.54 (d, 1 H).

103	<i>N</i>-(3-амино-2,2-диметилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид¹⁾  (39% теор. выхода; чистота 95%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.60$ мин MS (ESpos): $m/z = 403.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): $\delta = 0.87$ (s, 6 H), 1.08 (br. s, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 3.21 (d, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 1 H), 8.21 (t, 1 H), 8.62 (d, 1 H).

¹⁾ Преобразование без добавления растворителя, с 20 экв. 4 М соляной кислоты в 1,4-диоксане.

Пример 104.

N-(3-Амино-3-метилбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



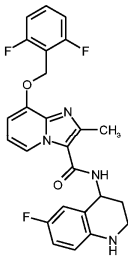
118 мг трет-бутил{4-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат трифторацетата (пример 179А, 0.22 ммоль, 1 экв.) поместили в 4 мл 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире (8 ммоль, 36 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Образовавшиеся осадки отфильтровали, хорошо промыли диэтиловым эфиром и затем растворили в этиловом эфире уксусной кислоты. Органическую фазу дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорэтаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 65.5 мг (68% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

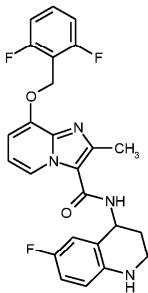
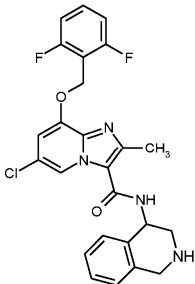
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.75$ мин; MS (ESpos): $m/z = 437.3$ (M+H)⁺.

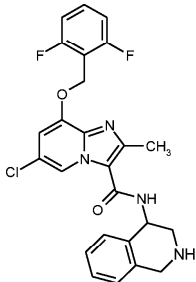
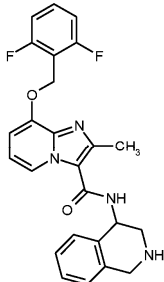
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 1.09$ (s, 6H), 1.59 (t, 2H), 2.10 (br. s, 2H), 3.40 (t, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.42 (br. s, 1H), 8.84 (d, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

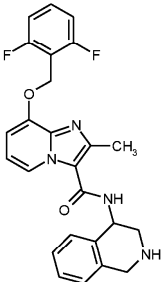
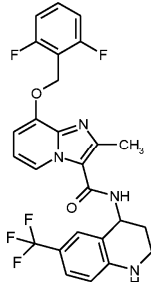
По аналогии с примером 104 получили указанные в табл. 10 соединения из соответствующих Восзащищенных аминов. Использовали 10-40 экв. 2N соляной кислоты. Для процесса переработки реакции образовавшуюся твердую фазу растворили в этиловом эфире уксусной кислоты или дихлорметане/метаноле и аналогичным образом дополнительно обрабатывали.

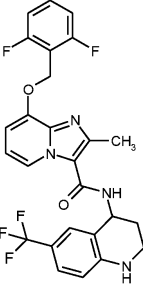
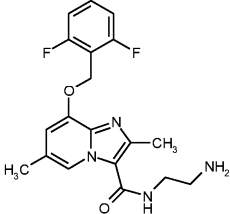
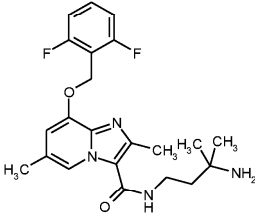
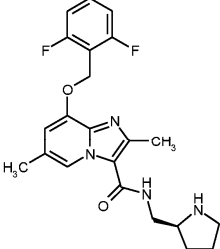
Таблица 10

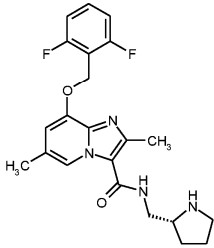
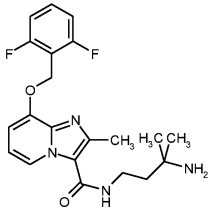
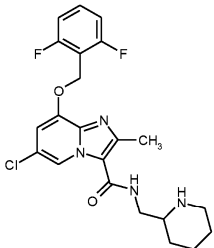
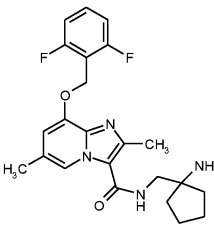
При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
105	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-(6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)¹⁾  (98% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.86$ мин MS (ESpos): $m/z = 467.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): $\delta = 1.94 - 2.03$ (m, 2 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 5.14 - 5.23 (m, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 6.48 - 6.54 (m, 1 H), 6.81 (dt, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком ДМСО].

106	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-(6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-2-метилимидazo[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В) ¹⁾  (99% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.86$ мин MS (ESpos): $m/z = 467.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.93 - 2.05$ (m, 2 H), 3.19 - 3.27 (m, 2 H), 5.14 - 5.23 (m, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 5.83 (s, 1 H), 6.48 - 6.54 (m, 1 H), 6.81 (dt, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.65 (m, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком ДМСО].
107	<i>ent</i>-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)имидazo[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А) ¹⁾  (92% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.81$ мин MS (ESpos): $m/z = 483.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 2.46$ (s, 3 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.18 (dd, 1 H), 3.80 - 3.96 (m, 2 H), 5.13 - 5.21 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 5 H), 7.36 - 7.41 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.74 (d, 1 H).

108	<i>ent</i>-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В) ¹⁾  (95% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.81$ мин MS (ESpos): $m/z = 483.2$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.46$ (s, 3 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.18 (dd, 1 H), 3.80 - 3.96 (m, 2 H), 5.13 - 5.22 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 5 H), 7.36 - 7.41 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.74 (d, 1 H).
109	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А) ²⁾  (49% теор. выхода; чистота 99%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 449.2$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.47$ (s, 3 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.18 (dd, 1 H), 3.81 - 3.96 (m, 2 H), 5.14 - 5.22 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 6.96 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 4 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

110	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В) ²⁾  (53% теор. выхода; чистота 99%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.69$ мин MS (ESpos): $m/z = 449.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МНz, ДМСО-d_6): $\delta = 2.47$ (s, 3 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.18 (dd, 1 H), 3.81 - 3.96 (m, 2 H), 5.15 - 5.22 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 6.96 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 4 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
111	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А) ¹⁾  (64% теор. выхода; чистота 97%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.02$ мин MS (ESpos): $m/z = 517.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МНz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.91 - 2.09$ (m, 2 H), 5.18 - 5.26 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 6.62 (d, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.96 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 3 H), 7.37 (s, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

112	<i>ent</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В) ¹⁾  (78% теор. выхода; чистота 98%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 1.02$ мин MS (ESpos): $m/z = 517.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.91 - 2.08$ (m, 2 H), 5.18 - 5.27 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 6.62 (d, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.96 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 3 H), 7.37 (s, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
113	<i>N</i>-(2-аминоэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ¹⁾  (74% теор. выхода; чистота 98%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.56$ мин MS (ESpos): $m/z = 375.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.62$ (br. s, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.71 (t, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.65 (m, 1 H), 7.72 - 7.81 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
114	<i>N</i>-(3-амино-3-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ¹⁾  (85% теор. выхода; чистота 95%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESpos): $m/z = 417.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.08$ (s, 6 H), 1.58 (t, 2 H), 1.78 (br. s, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.36 - 3.43 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 8.25 - 8.31 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
115	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-пирролидин-2-илметил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ¹⁾  (79% теор. выхода; чистота 94%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин MS (ESpos): $m/z = 415.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.34 - 1.45$ (m, 1 H), 1.55 - 1.71 (m, 2 H), 1.72 - 1.84 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.70 - 2.87 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

116	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил- <i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-пирролидин-2-илметил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ¹⁾	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин MS (ESpos): $m/z = 415.3$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСO-d ₆): $\delta = 1.34 - 1.45$ (m, 1 H), 1.55 - 1.71 (m, 2 H), 1.72 - 1.84 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.71 - 2.87 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
		(80% теор. выхода, чистота 98%)
117	<i>N</i> -(3-амино-3-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ³⁾	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.59$ мин MS (ESpos): $m/z = 403.3$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСO-d ₆): $\delta = 1.08$ (s, 6 H), 1.58 (t, 2 H), 1.79 (br. s, 2 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 8.28 - 8.36 (m, 1 H), 8.70 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
		(58% теор. выхода, чистота 99%)
118	<i>rac</i> -6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил- <i>N</i> -(пиперидин-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 449.1$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСO-d ₆): $\delta = 0.99 - 1.13$ (m, 1 H), 1.21 - 1.37 (m, 2 H), 1.45 - 1.53 (m, 1 H), 1.62 (d, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 2.16 (br. s, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 1 H), 2.94 (d, 1 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.65 (m, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 8.76 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
		(92% теор. выхода, чистота 98%)
119	<i>N</i> -[(1-аминоциклопентил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин MS (ESpos): $m/z = 429.3$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСO-d ₆): $\delta = 1.31 - 1.42$ (m, 2 H), 1.49 - 1.62 (m, 6 H), 1.66 - 1.79 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.53 - 7.64 (m, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
		(63% теор. выхода, чистота 100%)

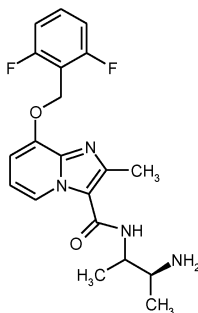
¹⁾ Преобразование осуществляли с 10 экв. 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире.

²⁾ Преобразование осуществляли с 56 экв. 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире.

³⁾ Преобразование осуществляли с 31 эквивалентом 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире.

Пример 120.

N-[(3S)-3-аминобутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксаимид



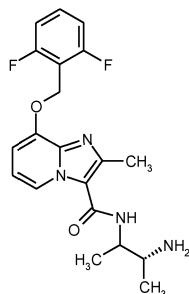
155 мг бензил{(2S)-3-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}карбонил)амино]бутан-2-ил}карбамата (пример 191А, 0.28 ммоль, 1 экв.) растворили в 50 мл этанола и разбавили 40 мг палладия на активированном угле (5%-ный). Гидрировали 3 ч при КТ и нормальном давлении. По окончании времени реакции отфильтровали на силикагеле, осадок промыли этанолом и маточный раствор сгустили в вакууме. Полученный исходный продукт очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод 9).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.55$ мин; MS (ESpos): $m/z = 389.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.01$ (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.80 (br. s, 2H), 2.50 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.82-2.96 (m, 1H), 3.81-3.95 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).

Пример 121.

N-[(3R)-3-аминобутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксаимид



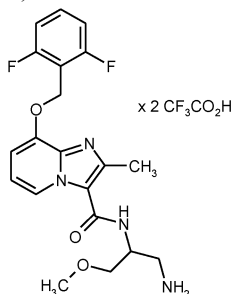
235 мг бензил{(2R)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}карбонил)амино]бутан-2-ил}карбамата (пример 184А, 0.45 ммоль, 1 экв.) растворили в 260 мл этанола и разбавили 63 мг палладия на активированном угле (10%-ный, 0.45 ммоль, 1 экв.). Гидрировали 1.5 ч при КТ при нормальном давлении и затем отфильтровали на силикагеле и сгустили. Осадок растворили в метаноле и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (метод 9). Получили 96 мг (55% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

Отношение диастереоизомеров 3:1. Основной диастереоизомер: ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.55$ мин; MS (ESpos): $m/z = 389.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.01$ (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.65 (br. s, 2H), 2.51 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.82-2.96 (m, 1H), 3.81-3.95 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).

Пример 122.

ent-N-(1-Амино-3-метоксипропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксаимид дифторацетат (энантиомер А)



58 мг ent-бензил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}карбонил)-

амино]-3-метоксипропил} карбамата (пример 210A, энантиомер А, 0.1 ммоль, 1 экв.) растворили в 10 мл этанола и разбавили 10 мг гидроксида палладия на активированном угле (10%-ный). Гидрировали 3 ч при КТ при нормальном давлении и затем отфильтровали на силикагеле. Осадок промыли этанолом, этиловым эфиром уксусной кислоты и дихлорметаном и органическую фазу сгустили. Осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 250×20 мм, поток: 25 мл, длина волны: 210 нм, температура 40°C, элюент: ацетонитрил:вода + 1% TFA = 20:80). Получили 27 мг (43% теор. выхода, чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

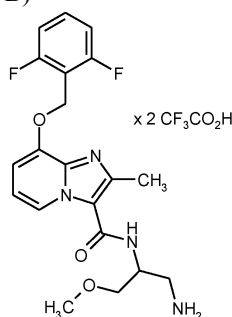
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 405.3$ (M-2TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.91$ -3.03 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.36-4.51 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.53-7.65 (m, 1H), 7.85 (br. s, 4H), 8.62 (d, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 123.

ent-N-(1-Амино-3-метоксипропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид дифторацетат (энантиомер В)



53 мг ent-бензил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)-амино]-3-метоксипропил} карбамата (пример 211A, энантиомер В, 0.1 ммоль, 1 экв.) гидрировали по аналогии с примером 122 и переработали. Получили 22 мг (36% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

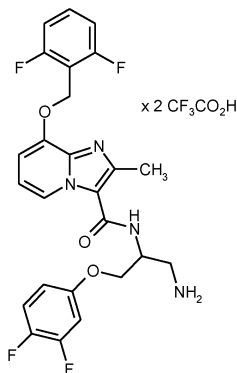
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 405.3$ (M-2TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.91$ -3.03 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.36-4.51 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.53-7.65 (m, 1H), 7.85 (m, 4H), 8.62 (d, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 124.

ent-N-[1-амино-3-(3,4-дифторфенокси)пропан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид дифторацетат



110 мг ent-бензил{2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-3-(3,4-дифторфенокси)пропил} карбамата (пример 212A, энантиомер В) гидрировали по аналогии с примером 122 и переработали. Получили 69 мг (55% теор. выхода; чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.87$ мин.

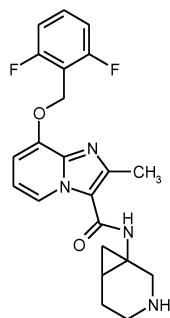
MS (ESpos): $m/z = 503.2$ (M-2TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3.03$ -3.15 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.58-4.70 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.80-6.87 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.88-8.05 (m, 4H), 8.62 (d, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

Пример 125.

рац-N-(3-Азабицикло[4.1.0]гепт-1-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-

3-карбоксамид



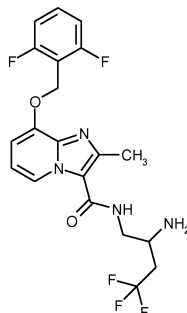
216 мг рац-бензил-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (пример 176А, 0.4 ммоль, 1 экв.) по аналогии с примером 121 преобразовали [0.2 экв. палладий на активированном угле (10%-ный), время реакции: 16 ч] и переработали [после разделения с помощью ВЭЖХ осадок растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили]. Получили 123 мг (74% теор. выхода; 98%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESpos): $m/z = 413.1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.92$ (t, 1H), 0.96-1.02 (m, 1H), 1.22-1.31 (m, 1H), 1.57-1.68 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.59-2.76 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.79 (br. s, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.53-7.63 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.60 (d, 1H).

Пример 126.

ent-N-(2-Амино-4,4,4-трифторбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



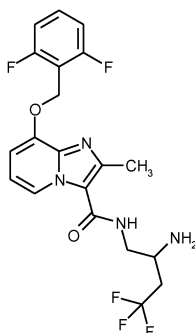
170 мг ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-4,4,4-трифторбутан-2-ил}карбамата (пример 215А, 0.30 ммоль, 1 экв.) в атмосфере аргона поместили в 3 мл этанола/дихлорэтана (2/1), разбавили 31 мг палладия на активированном угле (10%-ный) и 0.60 мл (5.90 ммоль, 20 экв.) циклогексена и в течение ночи с обратным холодильником перемешивали. Реакционный раствор отфильтровали через фильтр Millipore®, хорошо промыли этанолом/дихлорэтаном (2/1), сгустили и высушили в высоком вакууме. Очистили помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол: 40/1 изократический режим). Получили 92 мг (67% теор. выхода; 95%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 443.2$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.85$ (br. s, 2H), 2.15-2.38 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.64 (d, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 127.

ent-N-(2-Амино-4,4,4-трифторбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



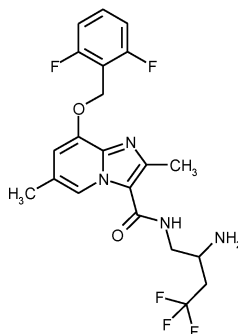
172 мг ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}-4,4,4-трифторбутан-2-ил}карбамат трифторацетата (пример 216А, 0.30 ммоль, 1 экв.) по аналогии с примером 126 преобразовали и переработали. Получили 66 мг (50% теор. выхода; 95%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 443.3$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.80$ (br. s, 2H), 2.15-2.37 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.64 (d, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 128.

ent-N-(2-Амино-4,4,4-трифторбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер А)



85 мг ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}-4,4,4-трифторбутан-2-ил}карбамата (пример 217А, 0.14 ммоль, 1 экв.) поместили в 2.1 мл 1:1:0.1-смеси из этанола/дихлорметана/метанола и с добавлением 0.3 мл циклогексена (2.88 ммоль, 20 экв.) и 15 мг 10%-ного палладия на активированном угле (0.014 ммоль, 0.1 экв.) перемешивали 3 ч при обратном холодильнике. Затем добавили 0.15 мл циклогексена (1.44 ммоль, 10 экв.) и 15 мг 10%-ного палладия на активированном угле (0.014 ммоль, 0.1 экв.) и перемешивали дополнительные 6 ч при обратном холодильнике. Реакционный раствор отфильтровали через фильтр Millipore®, хорошо промыли метанолом и сгустили. Осадок очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Исходный продукт растворили дважды в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 52 мг (75% теор. выхода, чистота 95%) указанного в заголовке соединения.

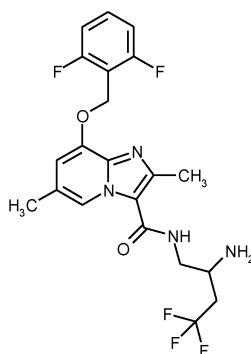
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESpos): $m/z = 457.3$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.69$ (br. s, 2H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.13-3.27 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 8.47 (s, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (365 нм, 19.6°C) = +42.5° (c = 0.00445 г/мл, ацетонитрил).

Пример 129.

ent-N-(2-Амино-4,4,4-трифторбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер В)



92 мг ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-4,4,4-трифторбутан-2-ил}карбамата (пример 218А, 0.16 ммоль, 1 экв.) поместили в 2.1 мл 1:1:0.1-смеси из этанола/дихлорметана/метанола и с добавлением 0.47 мл циклогексена (4.67 ммоль, 30 экв.) и 33 мг 10%-ного палладия на активированном угле (0.03 ммоль, 0.1 экв.) 6 ч при обратном холодильнике перемешивали. Реакционный раствор отфильтровали через фильтр Millipore®, хорошо промыли метанолом и сгустили. Осадок очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Исходный продукт растворили дважды в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 46 мг (64% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

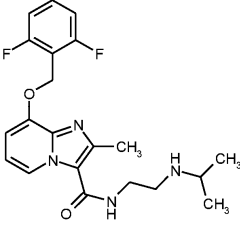
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESpos): $m/z = 457.3$ ($M+H$)⁺.

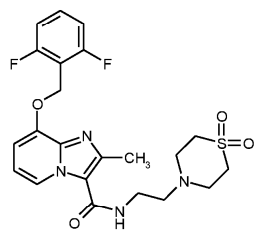
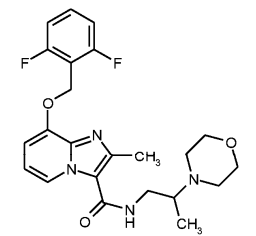
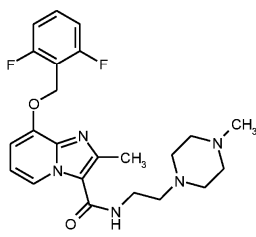
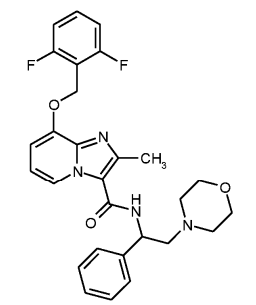
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.71$ (br. s, 2H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.13-3.27 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 8.47 (s, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

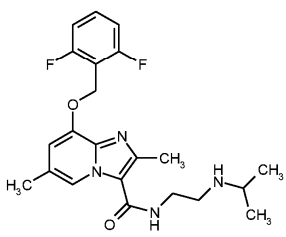
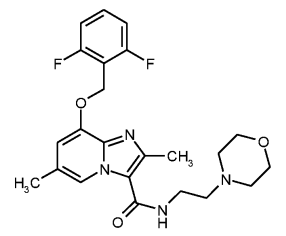
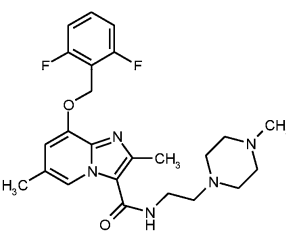
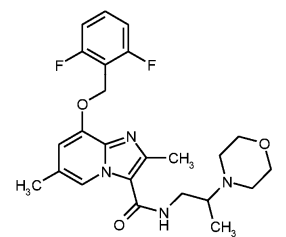
Значение удельного вращения [α] (365 нм, 19.5°C) = -39.0° (c = 0.005 г/мл, ацетонитрил).

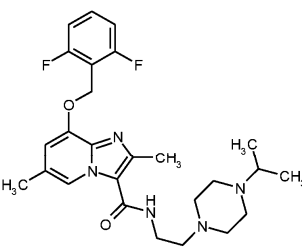
По аналогии с примером 75 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 11, в которых соответствующие карбоновые кислоты преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными аминами при описанных в показательной технологической инструкции 2 условиях реакции.

Таблица 11

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
130	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[2-(изопропиламино)этил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (56% теор. выхода; чистота 96%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.53$ мин MS (ESpos): $m/z = 403.2$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): $\delta = 0.98$ (d, 6 H), 2.66 - 2.80 (m, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 8.64 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

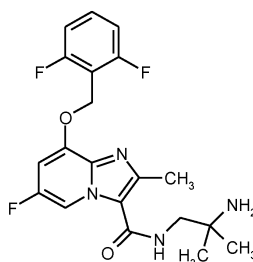
131	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-[2-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)этил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (84% теор. выхода; чистота 99%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 479.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.53$ (s, 3 H), 2.69 (t, 2 H), 2.94 – 3.00 (m, 4 H), 3.06 – 3.12 (m, 4 H), 3.39 – 3.46 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.23 (d, 2 H), 7.54 – 7.64 (m, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 8.64 (d, 1 H).
132	<i>rac</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[2-(морфолин-4-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (85% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.53$ мин MS (ESpos): $m/z = 445.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.96$ (d, 2 H), 2.37 – 2.45 (m, 2 H), 2.58 (m, 5 H, перекрыт сигналом ДМСО), 2.74 – 2.84 (m, 1 H), 3.52 – 3.63 (m, 4 H), 5.30 (s, 2 H), 6.94 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 – 7.65 (m, 2 H), 8.71 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
133	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (59% теор. выхода; чистота 98%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.54$ мин MS (ESpos): $m/z = 444.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.15$ (s, 3 H), 2.24 – 2.52 (m, 13 H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.37 – 3.46 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.53 – 7.64 (m, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 8.66 (d, 1 H).
134	<i>rac</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[2-(морфолин-4-ил)-1-фенилэтил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (71% теор. выхода; чистота 95%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.72$ мин MS (ESpos): $m/z = 507.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.34$ – 2.44 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.75 – 2.84 (m, 1 H), 3.51 – 3.63 (m, 4 H), 5.13 – 5.24 (m, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 6.91 (t, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.19 – 7.29 (m, 3 H), 7.35 (t, 2 H), 7.44 (d, 2 H), 7.53 – 7.66 (m, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

135	<i>rac</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-[2-(изопропиламино)этил]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (74% теор. выхода; чистота: 100%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.59$ мин MS (ESpos): $m/z = 417.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.98$ (d, 6 H), 1.68 (br. s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.66 - 2.80 (m, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.78 (t, 1 H), 8.48 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
136	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-<i>N</i>-[2-(морфолин-4-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (59% теор. выхода; чистота 97%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.63$ мин MS (ESpos): $m/z = 445.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.30$ (s, 3 H), 2.39 - 2.45 (m, 4 H), 3.39 - 3.46 (m, 2 H), 3.57 (br. s, 4 H), 5.28 (s, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 7.22 (t, 2 H), 7.52 - 7.64 (m, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 8.48 (br. s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
137	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-<i>N</i>-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (71% теор. выхода; чистота 97%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.57$ мин MS (ESpos): $m/z = 458.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.31$ (s, 3 H), 3.38 - 3.47 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.25 (t, 3 H), 7.53 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 (br. s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
138	<i>rac</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-<i>N</i>-[2-(морфолин-4-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (59% теор. выхода; чистота 98%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.59$ мин MS (ESpos): $m/z = 459.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.97$ (d, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.38 - 2.46 (m, 2 H), 2.73 - 2.83 (m, 1 H), 3.50 - 3.64 (m, 4 H), 5.29 (s, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 - 7.66 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

139	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (72% теор. выхода; чистота 98%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин MS (ESpos): $m/z = 486.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.95$ (d, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 2.38 - 2.45 (m, 6 H), 3.36 - 3.45 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.52 - 7.64 (m, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 8.48 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 140.

N-(2-амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



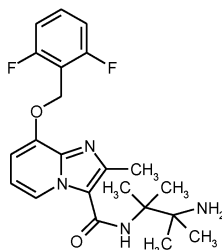
45 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 11А, 0.13 ммоль, 1 экв.), 65 мг (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламино-метилфторбората (ТВТУ, 0.2 ммоль, 1.5 экв.) и 54 мг 4-метилморфолина (0.54 ммоль, 4 экв.) поместили в 0.9 мл ДМФ. Через 10 мин при КТ добавили 24 мг 1,2-диамино-2-метилпропана (0.27 ммоль, 2 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем повторно добавили 22 мг эквивалент ТВТУ (0.07 ммоль, 0.5 экв.) и 12 мг 1,2-диамино-2-метилпропана (0.13 ммоль, 1 экв.), и реакцию перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили водой и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия. Отфильтровали, сгустили, и полученный исходный продукт очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле: 10:0.5). Получили 31 мг указанного в заголовке соединения (55% теор. выхода; чистота 98%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин; MS (ESpos): $m/z = 407.2$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.05$ (s, 6H), 1.52 (br. s, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.55-7.66 (m, 1H), 7.75 (br. s, 1H), 8.69-8.76 (m, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

Пример 141.

N-(3-Амино-2,3-диметилбутан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



75 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 3А, 0.24 ммоль, 1 экв.), 116 мг О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (НАТУ, 0.31 ммоль, 1.3 экв.) и 152 мг N,N-диизопропилэтиламина (0.21 мл, 1.18 ммоль, 5 экв.) растворили в 1.6 мл ДМФ, через 10 мин при КТ разбавили 111 мг 2,3-диметилбутан-2,3-диаминдигидрохлорида (0.6 ммоль, 2.5 экв.) и размешивали в течение ночи при КТ. Затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты).

сусной кислоты). Полученную фракцию продукта растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия, и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 20 мг (20% теор. выхода; чистота 99%) указанного в заголовке соединения.

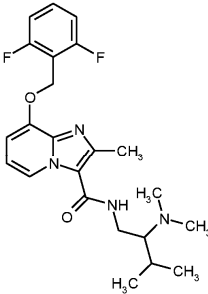
ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.57$ мин; MS (ESpos): $m/z = 417.2$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.13$ (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.53-7.65 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.89 (d, 1H).

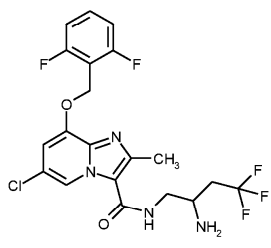
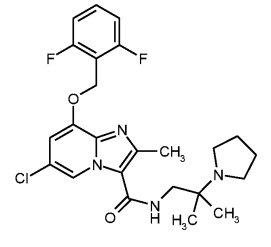
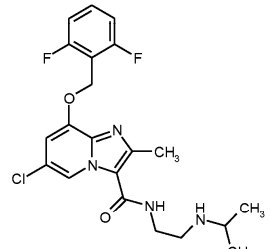
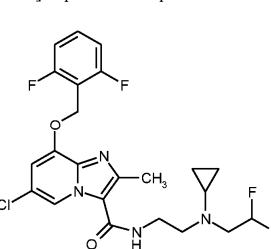
Получили указанные в табл. 12 примеры по аналогии с примером 141, в которых соответствующие карбоновые кислоты (пример 3A, 16A и 21A) с преобразовывали соответствующими - полученными, как описано ранее, или коммерчески доступными - аминами (1.05-2.5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламино (3-6 экв.) при описанных в общей технической инструкции 3 условиях реакции.

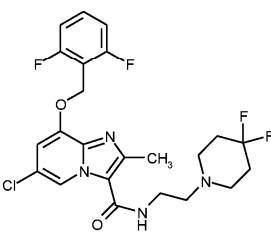
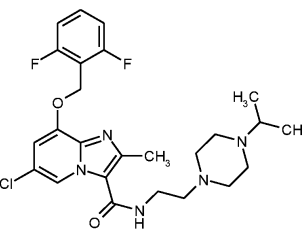
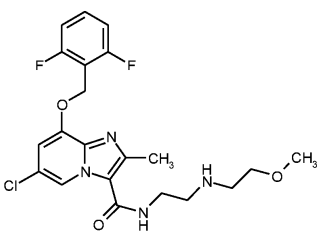
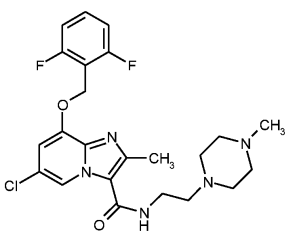
Приведенная в качестве примера переработка реакционной смеси: Реакционный раствор разбавили водой, образовавшиеся осадки еще 0.5-1.0 ч вымешивали, отфильтровали, промыли водой и в течение ночи высушили в высоком вакууме. В качестве альтернативы осадок или исходную реакционную смесь непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты) дополнительно очистили и в течение ночи высушили в высоком вакууме. При необходимости, фракции продукта растворили в этиловом эфире уксусной кислоты или дихлорметан и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды этиловым эфиром уксусной кислоты или дихлорметаном экстрагировали, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

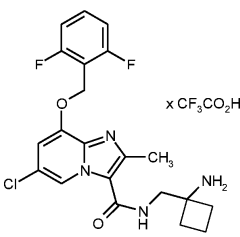
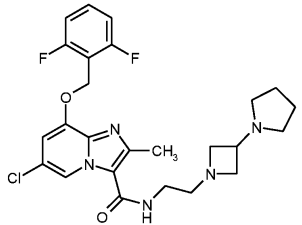
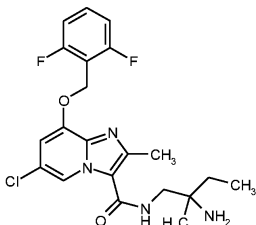
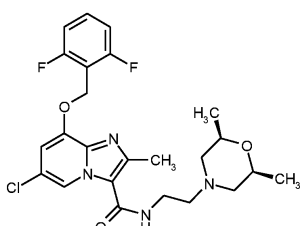
Таблица 12

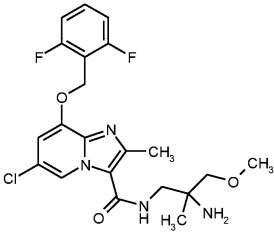
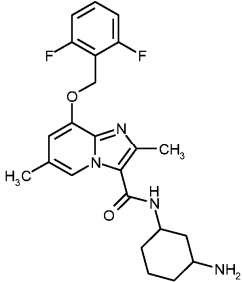
При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
142	<i>рац</i>-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[2-(диметил-амино)-3-метилбутил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (84% теор. выхода; чистота 96%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.61$ мин MS (ESpos): $m/z = 431.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.95$ (dd, 6 H), 1.79 - 1.89 (m, 1 H), 2.31 - 2.41 (m, 7 H), 3.25 - 3.32 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.67 (m, 2 H), 8.71 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

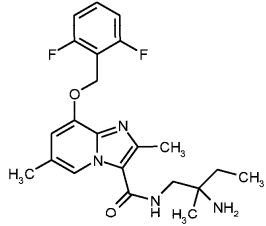
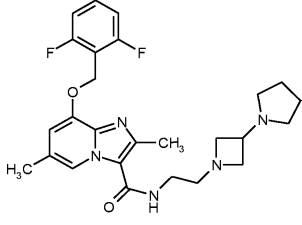
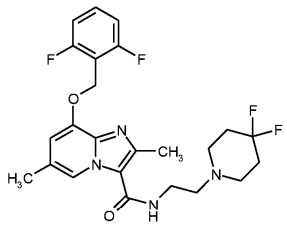
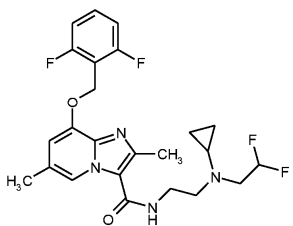
143	8-[(2,6-дифторбензил)окси]- <i>N</i> -[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 451.2$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 2.16 - 2.31$ (m, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 2.96 (t, 2 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.82 (t, 1 H), 8.63 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
144	8-[(2,6-дифторбензил)окси]- <i>N</i> -{2-[(2-метоксипропил)амино]этил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.56$ мин MS (ESpos): $m/z = 419.2$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 1.82$ (br. s, 1 H), 2.65 - 2.75 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 3.38 (m, 4 H), 5.28 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 8.63 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
145	8-[(2,6-дифторбензил)окси]- <i>N</i> -[2-(диметиламино)-2-метилпропил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.56$ мин MS (ESpos): $m/z = 417.2$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 1.01$ (s, 6 H), 2.20 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H), 3.29 - 3.32 (m, 2 H; перекрыт сигналом растворителя), 5.31 (s, 2 H), 6.94 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 1 H), 8.76 (d, 1 H).
146	<i>N</i> -{2-[Циклопропил(2,2-дифторэтил)амино]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.97$ мин MS (ESpos): $m/z = 465.3$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 0.35 - 0.42$ (m, 2 H), 0.45 - 0.51 (m, 2 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 2.89 (t, 2 H), 3.03 (td, 2 H), 3.44 (dd, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.13 (tt, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 8.67 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

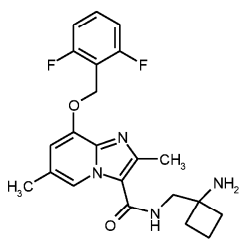
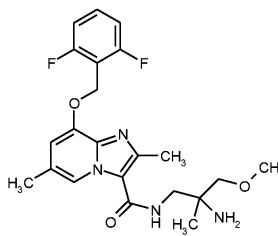
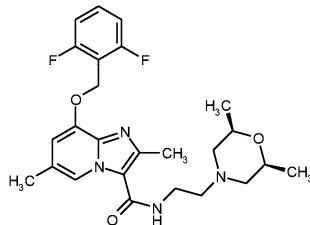
147	<i>рац-N</i>-(2-амино-4,4-трифторбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (63% теор. выхода; чистота 99%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.75$ мин MS (ESpos): $m/z = 477.0$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.72$ (br. s, 2 H), 2.18 - 2.32 (m, 1 H), 2.34 - 2.49 (m, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 2 H), 3.32 - 3.41 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 3 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 7.93 (t, 1 H), 8.64 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
148	6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-метил-2-(пирролидин-1-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (64% теор. выхода; чистота: 98%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.76$ мин MS (ESpos): $m/z = 477.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 6 H), 1.63 - 1.72 (m, 4 H), 2.57 - 2.63 (m, 4 H), 3.28 - 3.31 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 1 H), 8.89 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком ДМСО].
149	6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-[2-(изопропиламино)этил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (87% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 437.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.98$ (d, 6 H), 1.63 (br. s, 1 H), 2.66 - 2.79 (m, 3 H), 3.32 - 3.39 (m, 2 H, перекрыт сигналом растворителя), 5.34 (s, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 8.77 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком ДМСО].
150	6-хлор-N-{2-[циклопропил(2,2-дифторэтил)-амино]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (78% теор. выхода; чистота: 98%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.22$ мин MS (ESpos): $m/z = 499.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.35$ - 0.41 (m, 2 H), 0.46 - 0.52 (m, 2 H), 2.06 - 2.14 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.89 (t, 2 H), 3.02 (td, 2 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.14 (tt, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.26 (t, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 8.76 (d, 1 H).

151	6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (54% теор. выхода; чистота: 97%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.79$ мин MS (ESpos): $m/z = 499.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.88 - 2.03$ (m, 4 H), 3.39 - 3.47 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7.25 (t, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 8.76 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
152	6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (88% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин MS (ESpos): $m/z = 506.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.94$ (d, 6 H), 2.42 (br. s, 6 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.25 (t, 2 H), 7.55 - 7.66 (m, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 8.75 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
153	6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-{2-[(2-метоксиэтил)амино]этил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (39% теор. выхода; чистота 97%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин MS (ESpos): $m/z = 453.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (500 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.66 - 2.76$ (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 3.36 - 3.41 (m, 4 H), 5.34 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.25 (t, 2 H), 7.56 - 7.66 (m, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 8.76 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
154	6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (81% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.75$ мин MS (ESpos): $m/z = 478.4$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 2.14$ (s, 3 H), 2.24 - 2.52 (m, 10 H, перекрыт сигналом растворителя), 3.38 - 3.45 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7.26 (t, 2 H), 7.55 - 7.66 (m, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 8.77 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

155	<i>N</i>-[(1-аминоциклобутил)метил]-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид трифторацетат  (27% теор. выхода; чистота 95%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин MS (ESpos): $m/z = 435.3$ (M-TFA+H)⁺ ¹H-ЯМР (500 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.79 - 1.97$ (m, 2 H), 2.12 - 2.25 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H), 3.66 (d, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.98 - 8.06 (m, 3 H), 8.21 (t, 1 H), 8.76 (s, 1 H).
156	6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-<i>N</i>-{2-[3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил]этил}-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (35% теор. выхода; чистота 98%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.62$ мин MS (ESpos): $m/z = 504.2$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.63 - 1.69$ (m, 4 H), 2.32 - 2.36 (m, 4 H), 2.87 - 2.94 (m, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 1 H), 3.22 - 3.28 (m, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7.25 (t, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 8.77 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
157	<i>rac</i>-<i>N</i>-(2-амино-2-метилбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (89% теор. выхода; чистота 99%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.69$ мин MS (ESpos): $m/z = 437.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 0.86$ (t, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.30 - 1.38 (m, 2 H), 1.43 (br. s, 1 H), 3.15 - 3.27 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7.25 (t, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 7.66 - 7.77 (m, 1 H), 8.77 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
158	6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-{2-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-диметилморфолин-4-ил]этил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (92% теор. выхода; чистота 99%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.82$ мин MS (ESpos): $m/z = 493.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): $\delta = 1.05$ (d, 6 H), 1.67 (t, 2 H), 2.81 (d, 2 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H), 3.50 - 3.60 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.20 (d, 1 H), 7.25 (t, 2 H), 7.56 - 7.66 (m, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 8.76 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

159	<i>rac</i>-<i>N</i>-(2-амино-3-метокси-2-метилпропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (88% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 453.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.00$ (s, 3 H), 1.72 (br. s, 2 H), 3.12 - 3.20 (m, 2 H), 3.22 - 3.31 (m, 5 H, перекрыт сигналом растворителя), 5.34 (s, 2 H), 7.20 (d, 1 H), 7.25 (t, 2 H), 7.56 - 7.71 (m, 2 H), 8.81 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
160	<i>N</i>-(3-аминоциклогексил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (смесь стереоизомеров)  (58% теор. выхода; чистота 98%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин MS (ESpos): $m/z = 429.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 0.89$ - 1.39 (m, 4 H), 1.42 - 1.99 (m, 6 H), 2.30 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.62 - 2.72 и 3.06 - 3.11 (m, вместе 1 H), 3.73 - 3.89 и 4.21 - 4.28 (m, вместе 1 H), 5.28 (s, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.79 и 7.92 (2 x d, вместе 1 H), 8.85 и 8.89 (2 x s, вместе 1 H).

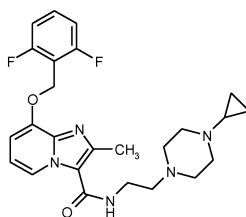
161	<i>rac</i>-<i>N</i>-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (83% теор. выхода; чистота 99%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.56$ мин MS (ESpos): $m/z = 417.2$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 0.86$ (t, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.30 - 1.40 (m, 2 H), 1.45 (br. s, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H, перекрыт пиком растворителя), 3.14 - 3.26 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.54 - 7.65 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H).
162	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-<i>N</i>-{2-[3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил]этил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (56% теор. выхода; чистота 97%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин MS (ESpos): $m/z = 484.4$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.64$ - 1.69 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.32 - 2.39 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.56 - 2.62 (m, 2 H, перекрыт пиком растворителя), 2.88 - 2.97 (m, 2 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.38 - 3.45 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.71 (t, 1 H), 8.47 (s, 1 H).
163	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-[2-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)этил]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (56% теор. выхода; чистота 98%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.66$ мин MS (ESpos): $m/z = 479.3$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 1.88$ - 2.02 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.56 - 2.60 (m, 4 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.71 (t, 1 H), 8.47 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя]
164	<i>N</i>-{2-[Циклопропил(2,2-дифторэтил)амино]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (71% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.99$ мин MS (ESpos): $m/z = 479.3$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): $\delta = 0.35$ - 0.42 (m, 2 H), 0.45 - 0.53 (m, 2 H), 2.06 - 2.13 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.89 (t, 2 H), 3.03 (td, 2 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 6.14 (tt, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.66 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H).

165	<i>N</i>-[(1-аминоциклобутил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида¹⁾  (22% теор. выхода; чистота 97%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин MS (ESpos): $m/z = 415.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.56 - 1.83$ (m, 4 H), 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.39 (d, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
166	<i>rac</i>-<i>N</i>-(2-амино-3-метокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида  (80% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESpos): $m/z = 433.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.00$ (s, 3 H), 1.52 - 1.62 (br. s, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.123 - 3.19 (m, 2 H), 3.24 - 3.30 (m, 5 H), 5.28 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.51 - 7.64 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H).
167	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-<i>N</i>-{2-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-диметилморфолин-4-ил]этил}-2,6-диметил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида  (76% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.71$ мин MS (ESpos): $m/z = 473.3$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): $\delta = 1.05$ (d, 6 H), 1.67 (t, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.80 (d, 2 H), 3.38 - 3.45 (m, 2 H), 3.49 - 3.60 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 8.48 (s, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

¹⁾ Осуществляли дополнительное хроматографическое разделение: колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 89% метанол, 11% 1%-ный TFA в воде, поток: 25 мл/мин; 25°C, детекция: 210 нм].

Пример 168.

N-[2-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида



118 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-*N*-(2-оксоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 194А, 0.16 ммоль, 1 экв.) суспендировали в 0.8 мл сухого дихлорэтана, разбавили 23 мг 1-циклопропилпиперазина (0.18 ммоль, 1.1 экв.) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температу-

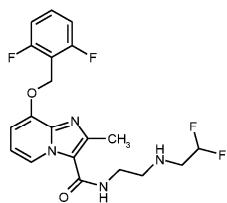
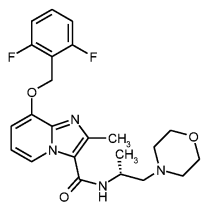
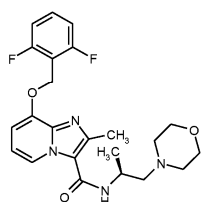
ре. Затем добавили 52 мг триацетоксиборгидрида натрия (0.25 ммоль, 1.5 экв.) и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили 1N водного раствора едкого натра и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в метаноле и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракцию продукта растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 33.5 мг (43% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 470.2$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.22-0.30$ (m, 2H), 0.34-0.43 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 2.30-2.44 (m, 3H), 3.37-3.46 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.67 (d, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

По аналогии с примером 168 примеры соединений, приведенных в табл. 13, получили из альдегидов примеров 194A, 195A и 196A.

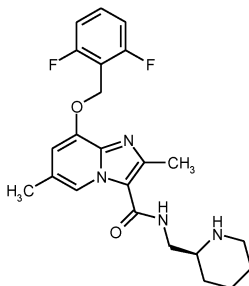
Таблица 13

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
169	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-N-{2-[(2,2-дифторэтил)амино]этил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (51% теор. выхода; чистота 93%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.57$ мин MS (ESpos): $m/z = 425.1$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 2.78$ (t, 2 H), 2.93 (dt, 2 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.01 (tt, 1 H), 6.93 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 8.64 (d, 1 H), [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].
170	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[(2R)-1-(морфолин-4-ил)пропан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ¹⁾  (39% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 0.60$ мин MS (ESpos): $m/z = 445.2$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 1.17$ (d, 3 H), 2.17 - 2.43 (m, 3 H), 3.46 - 3.62 (m, 4 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 6.91 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.53 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].
171	8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[(2S)-1-(морфолин-4-ил)пропан-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ¹⁾  (95% теор. выхода; чистота 100%)	ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.59$ мин MS (ESpos): $m/z = 445.2$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d ₆): $\delta = 1.17$ (d, 3 H), 2.15 - 2.43 (m, 3 H), 3.47 - 3.62 (m, 4 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.53 - 7.63 (m, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

¹⁾ Образовавшиеся в результате реакции энантимеры (частичная рацемизация при указанных условиях) разделили на хиральной фазе [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C/40°C, детекция: 210/220 нм].

Пример 172.

8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-[(2S)-пиперидин-2-илметил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



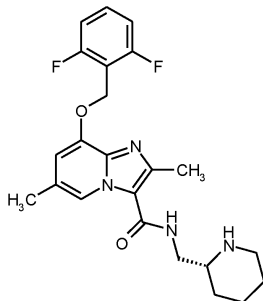
75 мг 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 21А, 0.23 ммоль, 1 экв.), 90 мг О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионгексафторфосфата (НАТУ, 0.24 ммоль, 1.05 экв.) и 88 мг N,N-диизопропилэтиламина (0.12 мл, 0.68 ммоль, 3 экв.) в 1.4 мл ДМФ при КТ разбавили 53 мг (0.25 ммоль, 1.1 экв.) трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата и перемешивали в течение ночи при КТ. По окончании времени реакции очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Полученную фракцию продукта растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 66 мг (64% теор. выхода; чистота 95%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESpos): $m/z = 429.3$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.99$ -1.14 (m, 1H), 1.21-1.36 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.46 (s, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

Пример 173.

8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-[(2R)-пиперидин-2-илметил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



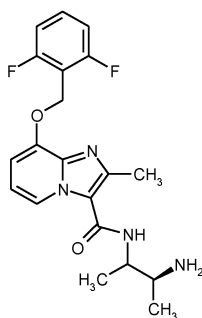
56 мг трет-бутил-(2R)-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино] метил} пиперидин-1-карбоксилат трифторацетата примера 183А (0.09 ммоль) поместили в 2 М соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали 5 ч при комнатной температуре. Образовавшиеся осадки отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром, растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 30 мг (78% теор. выхода; чистота 95%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин; MS (ESpos): $m/z = 429.3$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.99$ -1.14 (m, 1H), 1.21-1.36 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.46 (s, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

Пример 174.

ent-N-[(3S)-3-Аминобутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метиylimидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (диастереоизмер А)



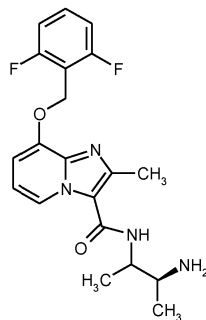
44.1 мг N-[(3S)-3-аминобутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 120) разделили на хиральной фазе на дистереоизомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: диастереоизмер А: 19.7 мг (100% ee).

Диастереоизмер А: $R_t = 8.90$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Пример 175.

ent-N-[(3S)-3-Аминобутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (диастереоизмер В)



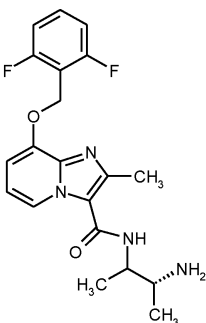
44.1 мг рац-N-[(3S)-3-аминобутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 120) разделили на хиральной фазе на дистереоизомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: диастереоизмер В: 2.3 мг (>90% ee).

Диастереоизмер А: $R_t = 12.68$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Пример 176.

ent-N-[(3R)-3-Аминобутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (диастереоизмер А)



90 мг рац-бензил{(2R)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]бутан-2-ил}карбамата (пример 121) разделили на хиральной фазе на дистереоизомеры [колонки: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

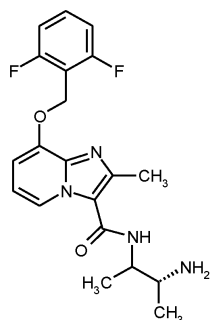
Выход: диастереоизмер А: 29.6 мг (100% ee).

Диастереоизмер А: $R_t = 5.94$ мин [Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Пример 177.

ent-N-[(3R)-3-Аминобутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксамид (диастереоизмер В)



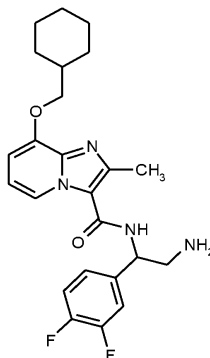
90 мг рац-бензил{(2R)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]бутан-2-ил}карбамата (пример 121) разделили на хиральной фазе на диастереоизомеры [колонки: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: диастереоизмер В: 4.9 мг (88% ee).

Диастереоизмер В: $R_t = 9.79$ мин [Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Пример 178.

ent-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



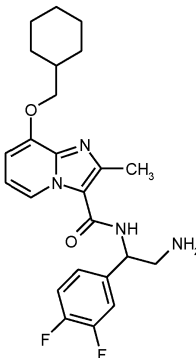
113 мг рац-N-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 46) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: энантиомер А: 18.5 мг (89% ee).

Энантиомер А: $R_t = 7.89$ мин [Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 179.

ent-N-[2-Амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



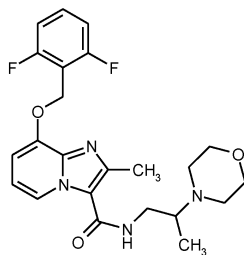
113 мг рац-N-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-(циклогексилметокси)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 46) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: энантиомер В: 28 мг (97% ee).

Энантиомер В: $R_t = 12.84$ мин [Daicel Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 180.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-(морфолин-4-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



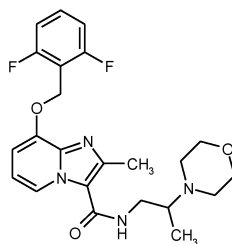
120 мг рац-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-(морфолин-4-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 132) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер А: 45 мг (100% ee).

Энантиомер А: $R_t = 8.99$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 181.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-(морфолин-4-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



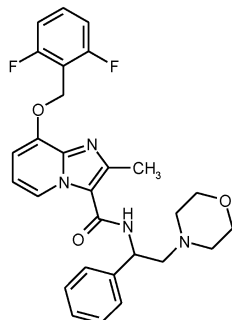
120 мг рац-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-(морфолин-4-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 132) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер В: 47 мг (97% ee).

Энантиомер В: $R_t = 11.00$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 182.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-(морфолин-4-ил)-1-фенилэтил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



128 мг рац-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-(морфолин-4-ил)-1-фенилэтил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 134) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

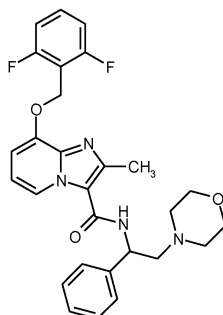
Выход: энантиомер А: 27 мг (100% ee).

Энантиомер А: $R_t = 8.96$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 183.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-(морфолин-4-ил)-1-фенилэтил]имидазо[1,2-

а)пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



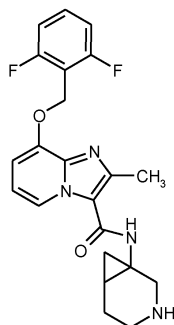
128 мг рац-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-[2-(морфолин-4-ил)-1-фенилэтил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 134) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Выход: энантиомер В: 23 мг (100% ee).

Энантиомер В: $R_t = 13.66$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 184.

ent-N-(3-Азабицикло[4.1.0]гепт-1-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



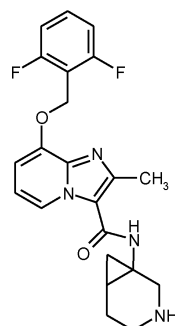
111 мг примера 125 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер А: 32 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 8.04$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 185.

ent-N-(3-Азабицикло[4.1.0]гепт-1-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



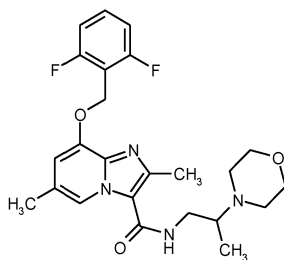
111 мг примера 125 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер В: 31 мг (100% ee).

Энантиомер В: $R_t = 11.10$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол, 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 186.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-[2-(морфолин-4-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



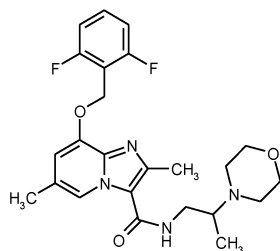
63 мг примера 138 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер А: 21 мг (96% ee).

Энантиомер А: $R_t = 8.73$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 187.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-[2-(морфолин-4-ил)пропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



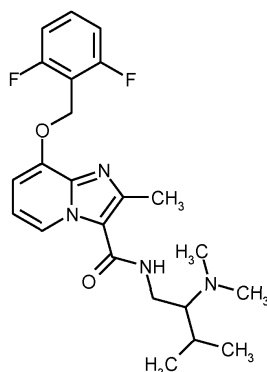
63 мг примера 138 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер В: 25 мг (100% ee).

Энантиомер В: $R_t = 9.70$ мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 188.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-[2-(диметиламино)-3-метилбутил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



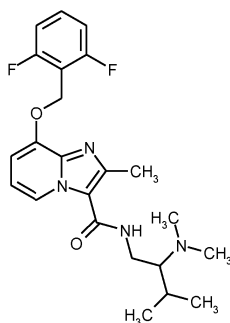
130 мг примера 142 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер А: 50 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 8.31$ мин [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 189.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-[2-(диметиламино)-3-метилбутил]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



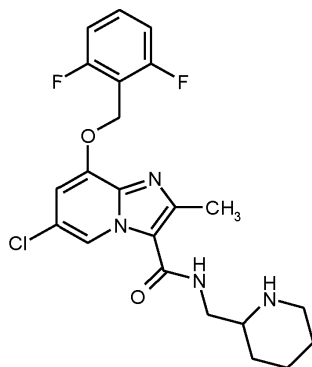
130 мг примера 142 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Выход: энантиомер В: 52 мг (96% ee).

Энантиомер В: R_t = 9.66 мин [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 190.

ent-6-Хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-(пиперидин-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



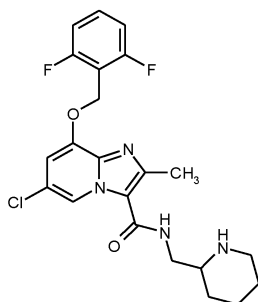
130 мг примера 118 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер А: 65 мг (99% ee).

Энантиомер А: R_t = 10.35 мин [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 191.

ent-6-Хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-N-(пиперидин-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



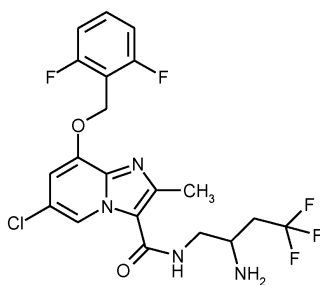
130 мг примера 118 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Выход: энантиомер В: 66 мг (98% ee).

Энантиомер В: R_t = 11.67 мин [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 192.

ent-N-(2-Амино-4,4,4-трифторбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



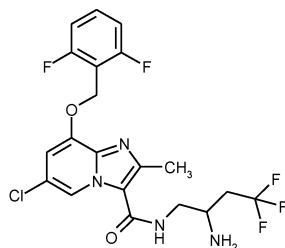
166 мг примера 147 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 12 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Заморозили и лиофилизировали. Продукт повторно очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол 10:1).

Выход: энантиомер А: 23 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 5.63$ мин [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 193.

ent-N-(2-Амино-4,4,4-трифторбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



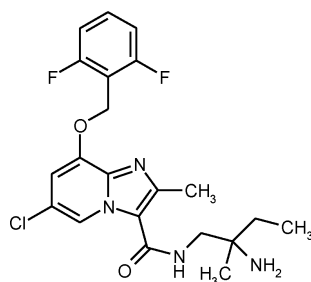
166 мг примера 147 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 12 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Заморозили и лиофилизировали. Продукт повторно очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол 10:1).

Выход: энантиомер В: 22 мг (99% ee).

Энантиомер В: $R_t = 6.13$ мин [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Пример 194.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



190 мг примера 157 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 35°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Заморозили и лиофилизировали.

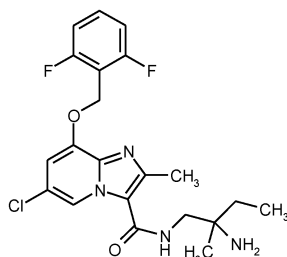
Выход: энантиомер А: 54 мг (98% ee).

Энантиомер А: $R_t = 8.39$ мин [колонок: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 35°C, детекция: 250 нм].

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (436 нм, 19.8°C) = -3.2° ($c = 0.0044$ г/мл, ацетонитрил).

Пример 195.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер В)



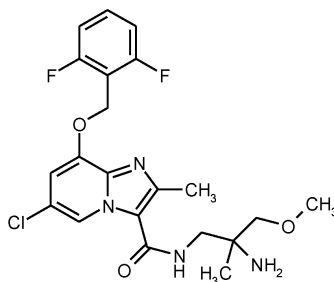
190 мг примера 157 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 35°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Заморозили и лиофилизировали.

Выход: энантиомер В: 71 мг (90% ee).

Энантиомер В: $R_t = 9.04$ мин [колонок: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 35°C, детекция: 250 нм].

Пример 196.

ent-N-(2-Амино-3-метокси-2-метилпропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер А)



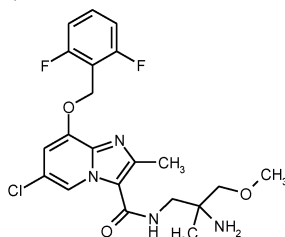
218 мг примера 159 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Заморозили и лиофилизировали.

Выход: энантиомер А: 136 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 7.68$ мин [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 40°C, детекция: 270 нм].

Пример 197.

ent-N-(2-Амино-3-метокси-2-метилпропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер В)



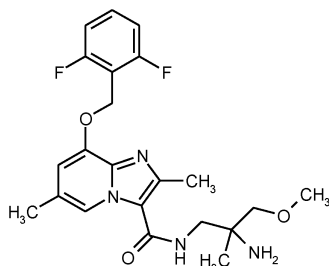
218 мг примера 159 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Заморозили и лиофилизировали.

Выход: Энантиомер В: 60 мг (98% ee).

Энантиомер В: $R_t = 10.17$ мин [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 40°C, детекция: 270 нм].

Пример 198.

ent-N-(2-Амино-3-метокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер А)



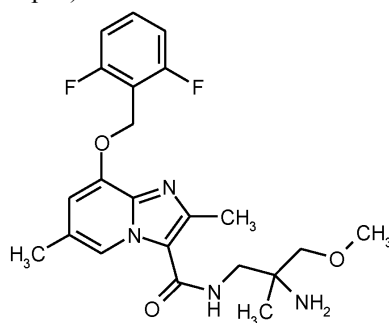
200 мг примера 166 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 12 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Заморозили и лиофилизировали.

Выход: энантиомер А: 112 мг (99% ee).

Энантиомер А: $R_t = 7.31$ мин [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 45°C, детекция: 235 нм].

Пример 199.

ent-N-(2-Амино-3-метокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



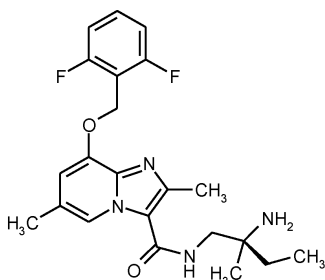
200 мг примера 166 разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 12 мл/мин; 45°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Заморозили и лиофилизировали.

Выход: энантиомер В: 50 мг (98% ee).

Энантиомер В: $R_t = 10.00$ мин [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, элюент: 25% изогексан, 75% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 1.0 мл/мин; 45°C, детекция: 235 нм].

Пример 200.

ent-N-[(2S)-амино-2-метилбутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



3.55 г (6.45 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамата (энантиомер А) примера 276А при слабом нагревании растворили в 70 мл этанола и в атмосфере аргона разбавили 226 мг палладий(II)гидроксида на активированном угле (20%-ный). Реакционную смесь гидрировали 2 ч при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь отфильтровали через целит, хорошо промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 10/0.5). Получили 2.27 г целевого соединения (85% теор. выхода; чистота 99%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.43 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H, перекрыт сигналом DMSO), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H),

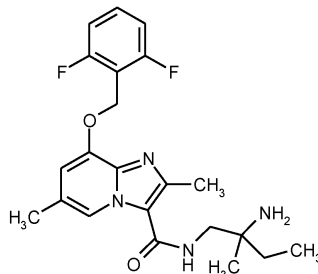
7.54-7.64 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (365 нм, 20.0°C) = -6.6° (с = 0.0044 г/мл, ацетонитрил).

Рентгеновский анализ структуры монокристалла подтвердил, что данный энантиомер имеет конфигурацию S.

Пример 201.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



2.10 г (3.66 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамата (энантиомер В) примера 277А при слабом нагревании растворили в 40 мл этанола и в атмосфере аргона разбавили 257 мг палладий(II)гидроксида на активированном угле (20%-ный). Реакционную смесь гидрировали 2 ч при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь отфильтровали через целит, хорошо промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 10/0.5). Получили 1.26 г целевого соединения (82% теор. выхода; чистота 99%).

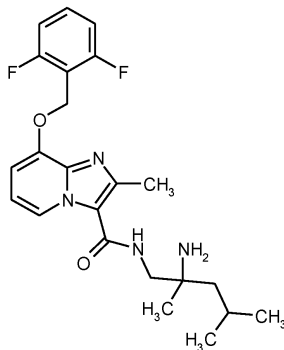
ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.66 мин MS (ESIpos): m/z = 417 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 0.87 (t, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.49 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (365 нм, 20.1°C) = +4.4° (с = 0.0044 г/мл, ацетонитрил).

Пример 202.

рац-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



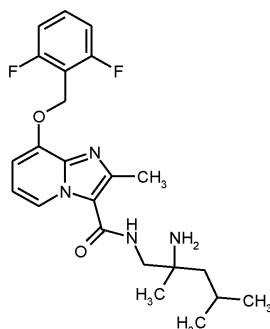
150 мг (0.47 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А поместили в ДМФ (1.7 мл), разбавили 159 мг (0.50 ммоль) TBUTU и 0.16 мл (1.41 ммоль) 4-метилморфолина. Затем добавили 68 мг (0.52 ммоль) рац-2,4-диметилпентан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Повторно добавили 6.1 мг (0.04 ммоль) рац-2,4-диметилпентан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали 20 мин при КТ. Смесь разбавили водой/TFA и очистили с помощью преп. обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и небольшом количестве капель метанола, дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 126 мг (61% теор. выхода, чистота 97%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.70 мин MS (ESIpos): m/z = 431 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 0.89 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.20-1.33 (m, 2H), 1.42 (br. s, 2H), 1.74-1.85 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).

Пример 203.

ent-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



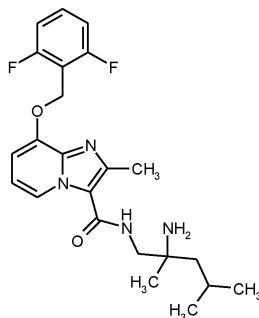
122 мг примера 202 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

Энантиомер А: выход: 28 мг (100% ee).

R_t = 8.71 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 204.

ent-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомерВ)



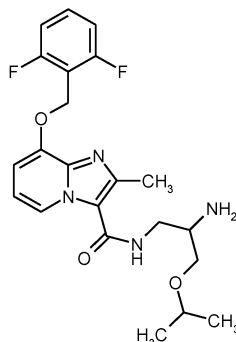
122 мг примера 202 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

Энантиомер В: выход: 68 мг (92% ee).

R_t = 9.79 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 205.

рац-N-(2-Амино-3-изопропоксипропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



95 мг (0.30 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А в ДМФ (1.9 мл) разбавили 125 мг (0.33 ммоль) НАТУ и 0.16 мл (0.90 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 20 мин при КТ. Затем 145 мг (0.54 ммоль, 76% без загрязнений) рац-3-изопропоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида примера 224А в ДМФ (0.5 мл), который ранее разбавили 0.31 мл (1.8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 10 мин при КТ, по каплям медленно добавили при -20°C к реакционной смеси. Перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили

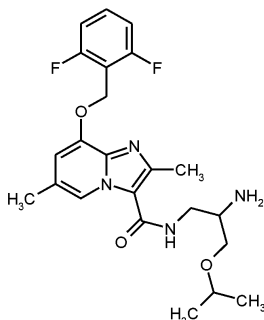
водой/TFA и очистили с помощью преп. обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили и затем повторно очистили с помощью толстослойной хроматографии (дихлорметан/метанол: 10:1). Получили 15 мг (12% теор. выхода) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин. MS (ESIpos): $m/z = 433$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.10$ (d, 6H), 1.24 (s, 2H), 2.57 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.28-3.48 (m, 4H), 3.51-3.59 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.64 (d, 1H).

Пример 206.

рац-N-(2-Амино-3-изопропоксипропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



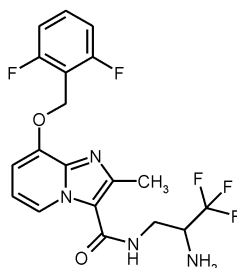
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 205. Исходя из 11.2 мг (0.03 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А и 15.0 мг (0.05 ммоль, 76% без загрязнений) рац-3-изопропоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида примера 224А получили 1.6 мг (9.5% теор. выхода) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин MS (ESIpos): $m/z = 447$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.14$ (d, 6H), 1.25 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.44-3.66 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.53 (s, 1H).

Пример 207.

рац-N-(2-Амино-3,3,3-трифторпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



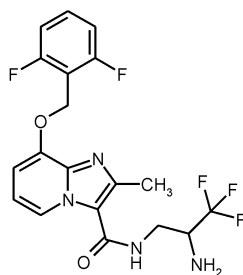
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 141. Исходя из 400 мг (1.26 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А и 278 мг (1.38 ммоль) рац-1-(трифторметил)-этилен-1,2-диамин-дигидрохлорида получили 340 мг (63% теор. выхода) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.70$ мин MS (ESIpos): $m/z = 429$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.55$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.49-3.62 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.89-4.10 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.71 (d, 1H).

Пример 208.

ent-N-(2-Амино-3,3,3-трифторпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



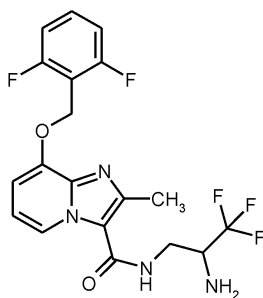
464 мг примера 207 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер А: выход: 120 мг (100% ee).

R_t = 8.87 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 209.

ent-N-(2-Амино-3,3,3-трифторпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



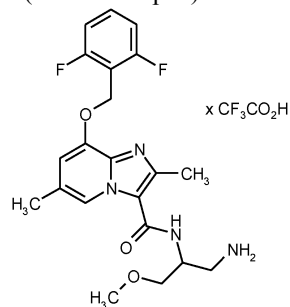
464 мг примера 207 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер В: выход: 122 мг (92.6% ee).

R_t = 10.05 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 210.

ent-N-(1-Амино-3-метоксипропан-2-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид трифторацетат (энантиомер В)



100 мг (0.18 ммоль) ent-бензил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-метоксипропил}карбамата, полученный в соответствии с показательной технологической инструкцией 3 при применении примеров 21А и 248А) в атмосфере аргона поместили в этанол (1.3 мл) и разбавили 19.2 мг (0.02 ммоль, 10%-ный) палладия на активированном угле и 0.37 мл (3.62 ммоль) циклогексена. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Охлажденный до КТ реакционный раствор отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом и сгустили. Осадок очистили с помощью преп. обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили, затем растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 24 мг (22% теор. выхода, чистота 90%) указанного в заголовке соединения.

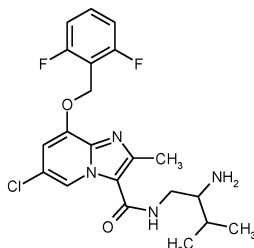
ЖХ-МС (метод 7): R_t = 0.59 мин MS (ESIpos): m/z = 419 (M-TFA+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 2.36 (s, 3H), 2.53 (s, 3H; перекрыт сигналом DMSO), 2.93-3.04 (m,

1H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 2H), 7.61 (quintett, 1H), 7.83-8.00 (m, 2H), 8.46 (s, 1H).

Пример 211.

ent-N-(2-Амино-3-метилбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



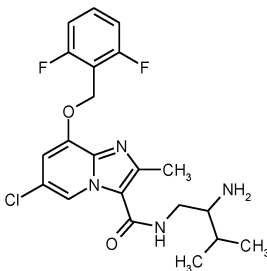
124 мг (0.23 ммоль) ent-трет-бутил{1-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил}карбамата примера 228А поместили в 1.16 мл (2.31 ммоль) 2N хлороводорода/диэтилового эфира и перемешивали 3.5 ч при комнатной температуре. Затем реакционный раствор сгустили. Осадок разбавили этиловым эфиром уксусной кислоты и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 89 мг (87% теор. выхода, чистота 99%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.73$ мин MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.88$ (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.86-2.24 (br. s, 2H), 2.53 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.63-2.70 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.61 (quintett, 1H), 7.72-7.88 (br. s, 1H), 8.78 (d, 1H).

Пример 212.

ent-N-(2-Амино-3-метилбутил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



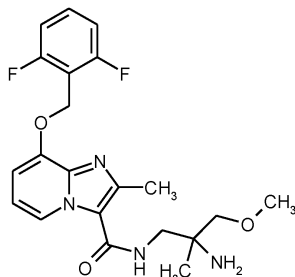
Получение и очистку (применение дихлорметана в процессе переработки) указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 211. Исходя из 122 мг (0.23 ммоль) ent-трет-бутил{1-[(6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил}карбамата (энантиомер В) примера 229А получили 81 мг (81% теор. выхода, чистота 99%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.73$ мин MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.88$ (d, 3H), 0.91 (d, 1H), 1.45-1.78 (m, 3H), 2.52 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 2.61-2.69 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 7.71-7.88 (br. s, 1H), 8.78 (d, 1H).

Пример 213.

рац-N-(2-Амино-3-метокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



180 мг (0.57 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А, 237 мг (0.62 ммоль) НАТУ и 0.30 мл (1.70 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина помес-

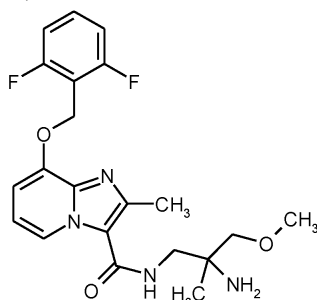
тили в 3.6 мл ДМФ перемешивали 20 мин при КТ. Затем разбавили 74 мг (0.62 ммоль) рац-3-метокси-2-метилпропан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 136 мг (56% теор. выхода, чистота 98%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.56$ мин MS (ESIpos): $m/z = 419$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.00$ (s, 3H), 1.53 (br. s, 2H), 2.56 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.13-3.19 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 5H; перекрыт сигналом растворителя), 5.30 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.59 (quintett, 2H), 8.69 (d, 1H).

Пример 214.

ent-N-(2-Амино-3-метокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



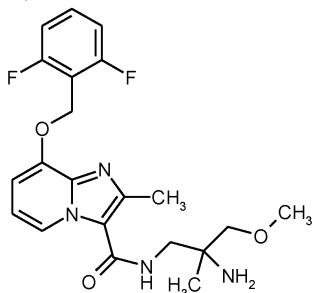
130 мг примера 213 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Phenomenex Amylose II, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Энантиомер А: выход: 32.4 мг (100% ee).

$R_t = 5.89$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 215.

ent-N-(2-Амино-3-метокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



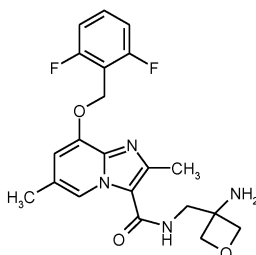
130 мг примера 213 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Phenomenex Amylose II, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Энантиомер В: выход: 79.5 мг (100% ee).

$R_t = 8.01$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 216.

N-[(3-Аминооксетан-3-ил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



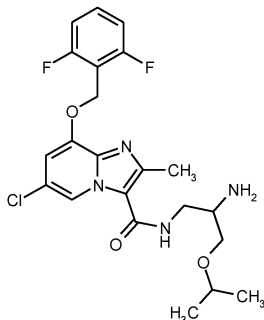
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 205, исходя из 45 мг (0.14 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А и 95 мг (0.41 ммоль, 75% без загрязнений) 3-(аминометил)оксетан-3-аминдигидрохлорида примера 226А. После дополнительной очистки [колонки: XBridge C18, 5 мкм, 150×19 мм, элюент: 32% воды, 60% метанола + 8% 1%-ного аммиака в воде, поток: 25 мл/мин; 25°C, детекция: 210 нм] получили 21 мг (37% теор. выхода, чистота 100%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.30$ (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.43 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.88-7.98 (m, 1H), 8.44 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком ДМСО].

Пример 217.

рац-N-(2-Амино-3-изопропоксипропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



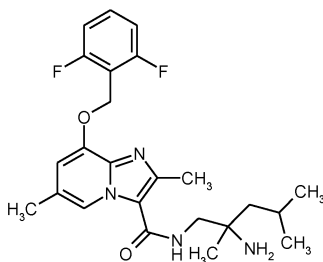
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 205. Исходя из 11.9 мг (0.03 ммоль) 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 16А и 15.0 мг (0.06 ммоль, 76% без загрязнений) рац-3-изопропоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида примера 224А получили 1.9 мг (11% теор. выхода, чистота 90%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.76$ мин MS (ESIpos): $m/z = 467$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.14$ (d, 6H), 1.23-1.28 (m, 2H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.41-3.56 (m, 4H), 3.58-3.65 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.56-7.66 (m, 1H), 8.80 (d, 1H).

Пример 218.

рац-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



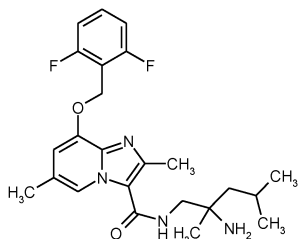
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 202. Исходя из 150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А и 65 мг (0.50 ммоль) рац-2,4-диметилпентан-1,2-диамина получили 155 мг (73% теор. выхода, чистота 95%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.66$ мин MS (ESIpos): $m/z = 445$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.89$ -0.96 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.67 (br. s, 2H), 1.74-1.85 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (br. s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

Пример 219.

ent-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



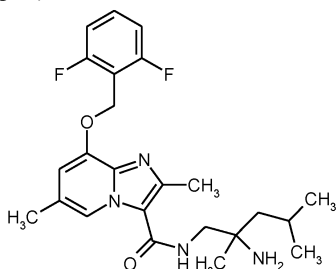
155 мг примера 218 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер А: выход: 37 мг (100% ee).

R_t = 11.40 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 220.

ent-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



155 мг примера 218 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

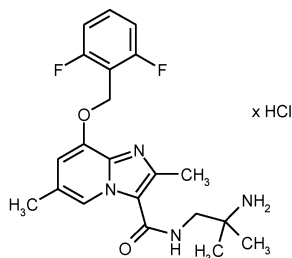
Энантиомер В: выход: 79 мг (93% ee).

R_t = 12.56 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (365 нм, 19.6°C) = +17.7° (c = 0.005 г/мл, ацетонитрил).

Пример 221.

N-(2-Амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидгидрохлорида



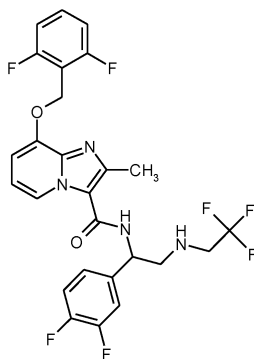
200 мг (0.50 ммоль) N-(2-амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид примера 74 поместили в 4 мл диэтилового эфира, разбавили 0.26 мл (0.52 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире, и реакционную смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем сгустили, и осадок лиофилизировали. Получили 217 мг (98.5% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): R_t = 0.57 мин MS (ESIpos): m/z = 403 (M-HCl+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 1.24 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.55 (br. s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.42 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15 (br. s, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 8.47 (m, 1H).

Пример 222.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-{1-(3,4-дифторфенил)-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



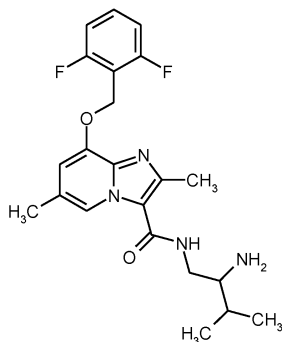
100 мг (0.21 ммоль) N-[2-амино-1-(3,4-дифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида примера 13 поместили в 2 мл ДМФ, разбавили 35 мкл (0.21 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната, 59 мг (0.42 ммоль) карбоната калия и 3.5 мг (0.02 ммоль) йодида калия, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили 10 мл воды и дважды экстрагировали 30 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли 20 мл воды и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода с 0.5%-ной муравьиной кислотой-градиент). Фракции продукта почти полностью сгустили, разбавили 1 мл трет-бутанола и лиофилизировали в течение ночи. Получили 18 мг (14% теор. выхода, чистота 91%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.05$ мин MS (ESIpos): $m/z = 555$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.57$ (s, 3H), 2.89-3.08 (m, 2H), 5.09-5.18 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 7.36-7.46 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.53 (d, 1H) [дополнительные сигналы скрыты пиком растворителя].

Пример 223.

ent-N-(2-Амино-3-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер А)



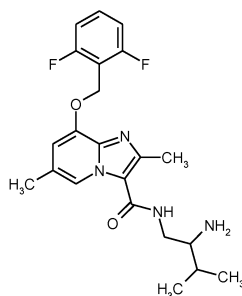
88 мг (0.17 ммоль) ent-трет-бутил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил}карбамата (энантиомер А) примера 231А в 0.85 мл 2N соляной кислоты/диэтилового эфира перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили, и осадок растворили в дихлорметане и насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 64 мг (88% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.62$ мин MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.88$ (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.39-1.56 (br. s, 2H), 1.56-1.65 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.49 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком ДМСО].

Пример 224.

ent-N-(2-Амино-3-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер В)



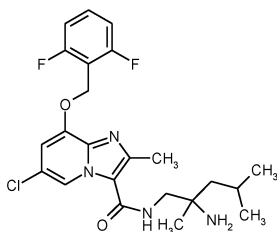
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 223. Исходя из 92 мг (0.18 ммоль) ent-трет-бутил {1-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино-3-метилбутан-2-ил} карбамата (энантиомер В) примера 232А получили 67 мг (88% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.64$ мин MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.89$ (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.19-1.30 (br. s, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 8.48 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком DMSO].

Пример 225.

рац-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



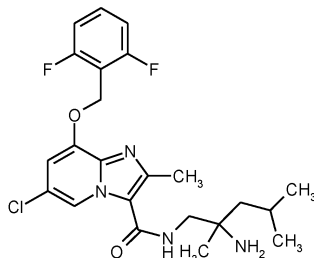
150 мг (0.43 ммоль) 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 16А, 143 мг (0.45 ммоль) TBUTU и 0.19 мл (1.70 ммоль) 4-метилморфолина в ДМФ (1.5 мл) разбавили 61 мг (0.47 ммоль) рац-2,4-диметилпентан-1,2-диамина, и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавили водой/TFA и очистили с помощью преп. обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракцию продукта сгустили. Осадок разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 162 мг (79% теор. выхода, чистота 96%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.75$ мин MS (ESIpos): $m/z = 465$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.91$ (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.20-1.33 (m, 2H), 1.35-1.55 (br. s, 2H), 1.73-1.85 (m, 1H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом DMSO), 3.21 (q, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.67-7.80 (br. s, 1H), 8.76 (d, 1H).

Пример 226.

ent-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



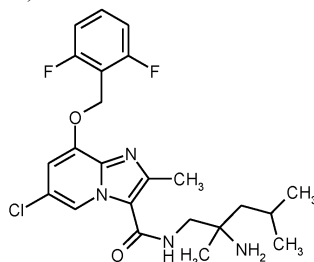
155 мг примера 225 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×30 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 40 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали. Продукт затем повторно очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол: 20/1).

Энантиомер А: выход: 18 мг (100% ee).

R_t = 8.53 мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 227.

ent-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



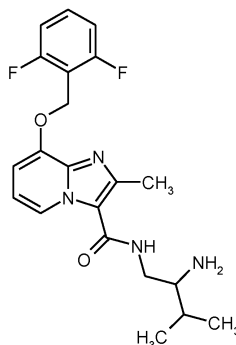
155 мг примера 225 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×30 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 40 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали. Продукт затем повторно очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол: 20/1).

Энантиомер В: выход: 31 мг (88% ee).

R_t = 10.41 мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 228.

ent-N-(2-Амино-3-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 223. Исходя из 88 мг (0.18 ммоль) ent-трет-бутил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил}карбамата (энантиомер А) примера 234А получили 64 мг (89% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

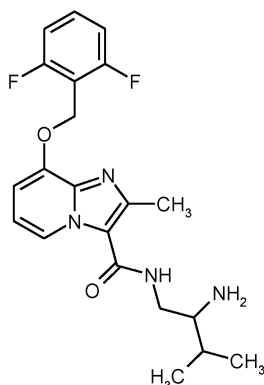
ЖХ-МС (метод 7): R_t = 0.61 мин.

MS (ESIpos): m/z = 403 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 0.90 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.19-1.30 (br. s, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 8.67 (d, 1H) [дополнительный сигнал под пиком ДМСО].

Пример 229.

ent-N-(2-Амино-3-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



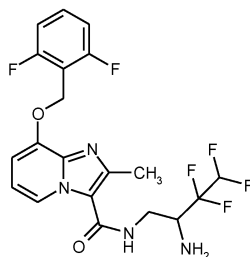
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 223. Исходя из 72 мг (0.14 ммоль) ent-трет-бутил {1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-3-метилбутан-2-ил} карбамата (энантиомер В) пример 235А получили 52 мг (88% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.63$ мин MS (ESIpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.88-0.97$ (m, 6H), 1.19-1.29 (br. s, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 2.73-2.80 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 8.67 (d, 1H) [дополнительный сигнал под пиком ДМСО].

Пример 230.

рац-N-(2-Амино-3,3,4,4-тетрафторбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



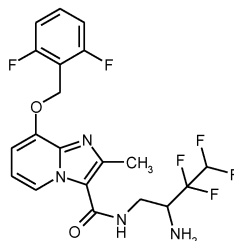
400 мг (1.26 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А, 526 мг (1.38 ммоль) HATU и 1.1 мл (6.28 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в ДМФ (8.0 мл) перемешивали 20 мин при КТ. Затем добавили 322 мг (1.38 ммоль) рац-1-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-этилен-1,2-диамин-дигидрохлорида, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем очистили непосредственно с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода с 0.05%-ной муравьиной кислотой). Получили 283 мг (49% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.75$ мин MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.56$ (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.68 (tt, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.71 (d, 1H).

Пример 231.

ent-N-(2-Амино-3,3,4,4-тетрафторбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



240 мг примера 230 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 230 нм].

Энантиомер А: выход: 91.6 мг (100% ee).

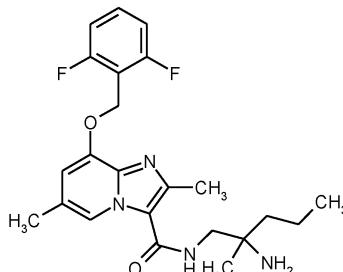
$R_t = 9.18$ мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Энантиомер А повторно очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонит-

рил/вода с 0.05%-ной муравьиной кислотой). Фракции продукта с примесями снова очистили [колонки: Sunfire C18, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 55% вода, 45% ацетонитрил, поток: 25 мл/мин; 25°C, детекция: 210 нм]. Получили 48.5 мг чистота 99%) целевого соединения.

Пример 232.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



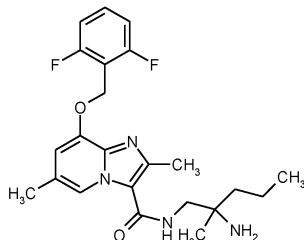
200 мг (0.60 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 203 мг (0.63 ммоль) TBUTU и 0.27 мл (2.41 ммоль) 4-метилморфолина в ДМФ (2.1 мл) разбавили 77 мг (0.66 ммоль) рац-2-метилпентан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 199 мг (76% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин MS (ESIpos): $m/z = 431$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.43-1.67 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.14-3.26 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

Пример 233.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



195 мг примера 232 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 60% изогексан, 40% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм]. Продукт затем повторно очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

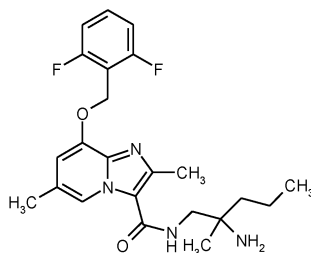
Энантиомер А: выход: 63 мг (99% ee).

$R_t = 4.32$ мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Значение удельного вращения $[\alpha] (365 \text{ нм}, 19.9^\circ\text{C}) = +31.8^\circ$ ($c = 0.005$ г/мл, ацетонитрил).

Пример 234.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



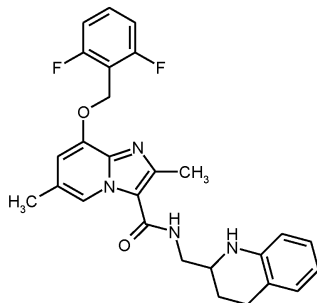
195 мг примера 232 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 60% изогексан, 40% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм]. Продукт затем очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA) повторно. Фракцию продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

Энантиомер В: выход: 64 мг (89% ee).

R_t = 5.09 мин [Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 235.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



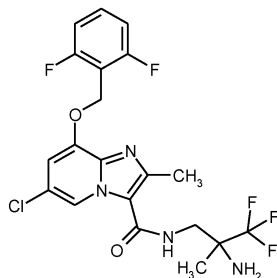
182 мг (0.32 ммоль) рац-трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)карбонил)амино]метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата примера 240А поместили в 5 мл диэтилового эфира и 1.58 мл (3.16 ммоль) 2N соляной кислоты/диэтилового эфира и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили 1 мл (2 ммоль) 2N соляной кислоты/диэтилового эфира и далее перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Твердую фазу растворили в дихлорметане и крайне небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия. Отфильтровали, сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 140 мг (91% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 1.01 мин MS (ESIpos): m/z = 477 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.55-1.67 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 3.36-3.50 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.46 (s, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком DMSO].

Пример 236.

рац-N-(2-Амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



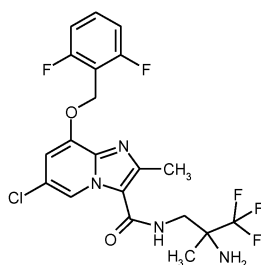
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 225. Исходя из 200 мг (0.57 ммоль) 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 16А и 111 мг (0.62 ммоль) рац-3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1,2-диамингидрохлорида примера 246А получили 211 мг (74% теор. выхода, чистота 95%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.98 мин MS (ESIpos): m/z = 477 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.23 (s, 3H), 2.55 (s, 3H; перекрыт сигналом DMSO), 3.47-3.64 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.56-7.67 (m, 1H), 7.92-8.01 (m, 1H), 8.76 (d, 1H).

Пример 237.

ent-N-(2-Амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



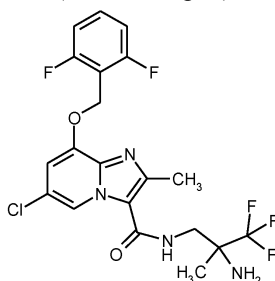
204 мг примера 236 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 17 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

Энантиомер А: выход: 50 мг (99% ee).

R_t = 9.71 мин [Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 238.

ent-N-(2-Амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



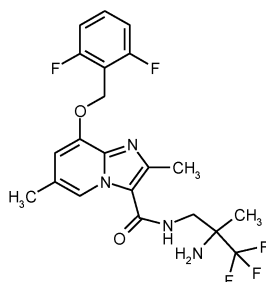
204 мг примера 236 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 17 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

Энантиомер В: выход: 69 мг (91% ee).

R_t = 11.21 мин [Daicel Chiralpak OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 239.

рац-N-(2-Амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



200 мг (0.60 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 203 мг (0.63 ммоль) TBUTU и 0.27 мл (2.41 ммоль) 4-метилморфолина в ДМФ (2.1 мл) разбавили 118 мг (0.66 ммоль) рац-3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1,2-диамингидрохлорида примера 246А, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. 50 мг (0.28 ммоль) рац-3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1,2-диамингидрохлорида примера 246А добавили к реакционной смеси и далее перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 219 мг (79% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

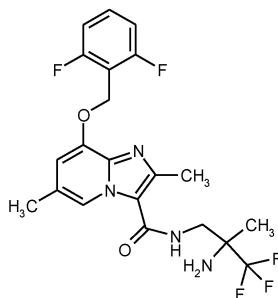
ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.79 мин MS (ESIpos): m/z = 457 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 1.19 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H; перекрыт пиком ДМСО),

3.41-3.49 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.48 (s, 1H).

Пример 240.

ent-N-(2-Амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



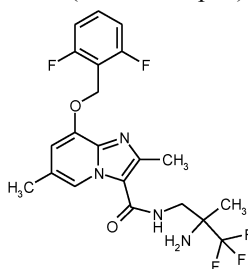
210 мг примера 239 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% изопропанол; поток: 20 мл/мин; 23°C, детекция: 210 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

Энантиомер А: выход: 63 мг (100% ee).

R_t = 6.53 мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 241.

ent-N-(2-Амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



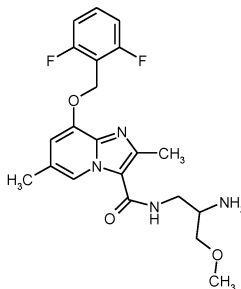
210 мг примера 239 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 25% изогексан, 75% изопропанол; поток: 20 мл/мин; 23°C, детекция: 210 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 30 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

Энантиомер В: выход: 50 мг (92% ee).

R_t = 7.07 мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

Пример 242.

ent-N-(2-Амино-3-метоксипропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



100 мг (0.29 ммоль, 96% без загрязнений) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А поместили в ДМФ (1.84 мл), разбавили 121 мг (0.32 ммоль) НАТУ и 0.15 мл (0.87 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 20 мин при КТ. 72 мг (0.40 ммоль) ent-3-метоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида (энантиомер А) примера 249А растворили в 0.48 мл ДМФ, разбавили 0.30 мл (1.73 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 10 мин при КТ. Затем данный раствор при -20°C к ранее полученному реакционному раствору, и реакционную смесь

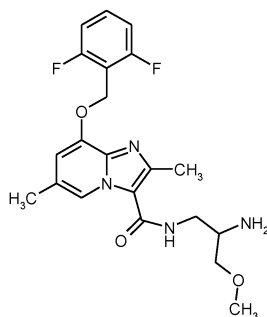
перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок разбавили дихлорметаном/этиловым эфиром уксусной кислоты и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 77 мг (63% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин MS (ESIpos): $m/z = 419$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.31$ (s, 3H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H; перекрыт сигналом воды), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.50 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком ДМСО].

Пример 243.

ent-N-(2-Амино-3-метоксипропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



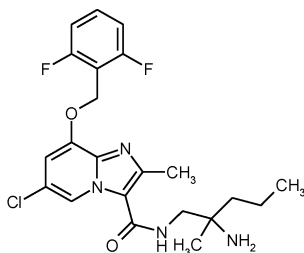
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 242. Исходя из 100 мг (0.29 ммоль, 96% без загрязнений) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А и 72 мг (0.40 ммоль) ent-3-метоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида (энантиомер В) пример 250А получили 63 мг (51% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин MS (ESIpos): $m/z = 419$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.95$ -2.25 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.27-3.41 (m, 5H; перекрыт сигналом воды), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.49 (s, 1H).

Пример 244.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



200 мг (0.57 ммоль) 6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 16А в ДМФ (2.0 мл) разбавили 191 мг (0.62 ммоль) TBUTU и 0.25 мл (2.27 ммоль) 4-метилморфолина и 72 мг (0.62 ммоль) рац-2-метилпентан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили 36 мг (0.31 ммоль) рац-2-метилпентан-1,2-диамина и 0.06 мл (0.57 ммоль) 4-метилморфолина и далее перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол: 10:1, затем дихлорметан/2N аммиака в метаноле 20:1). Получили 189 мг (73% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

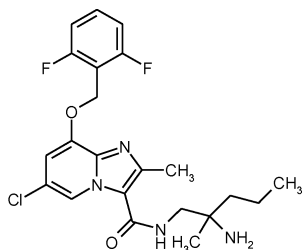
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин MS (ESIpos): $m/z = 451$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.83$ -0.89 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.52-1.88 (br. s, 2H), 2.55 (s, 3H; перекрыт пиком ДМСО), 3.15-3.26 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.67-7.82 (br. s, 1H), 8.76 (d, 1H).

Пример 245.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-

3-карбоксамид (энантиомер А)



182 мг примера 244 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×30 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 40 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили и сгустили на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C). Затем повторно очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

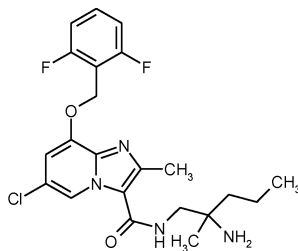
Энантиомер А: выход: 30 мг (88% ee).

R_t = 7.90 мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 35°C; детекция: 220 нм].

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (589 нм, 19.7°C) = -2.6° (c = 0.005 г/мл, ацетонитрил).

Пример 246.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-6-хлор-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



182 мг примера 244 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×30 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 40 мл/мин; 25°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили и на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили. Затем повторно очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). Фракцию продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

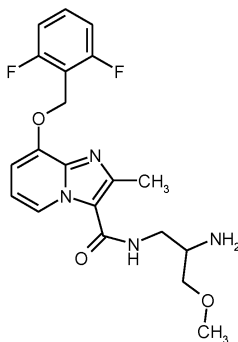
Энантиомер В: выход: 24 мг (77% ee).

R_t = 9.07 мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 35°C; детекция: 220 нм].

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (589 нм, 19.9°C) = +2.5° (c = 0.0048 г/мл, ацетонитрил).

Пример 247.

ent-N-(2-Амино-3-метоксипропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



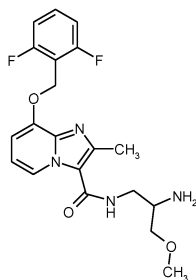
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 242. Исходя из 100 мг (0.31 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А и 78 мг (0.44 ммоль) *ent*-3-метоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида (*энантиомер А*) пример 249 А получили 76 мг (59% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESIpos): $m/z = 405$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.57$ -1.87 (br. s, 2H), 2.53 (s, 3H; перекрыт пиком DMSO), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.26-3.42 (m, 5H; перекрыт сигналом воды), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.65 (d, 1H).

Пример 248.

ent-N-(2-Амино-3-метоксипропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (*энантиомер В*)



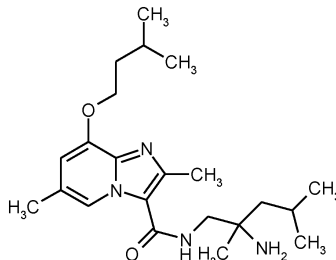
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 242. Исходя из 100 мг (0.31 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А и 78 мг (0.44 ммоль) *ent*-3-метоксипропан-1,2-диаминдигидрохлорида (*энантиомер В*) примера 250А получили 72 мг (56% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESIpos): $m/z = 405$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.56$ -1.85 (br. s, 2H), 2.53 (s, 3H; перекрыт пиком DMSO), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.26-3.42 (m, 5H; перекрыт сигналом воды), 5.30 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.66 (d, 1H).

Пример 249.

рац-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-2,6-диметил-8-(3-метилбутокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



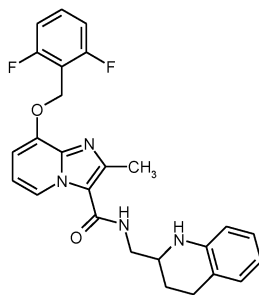
175 мг (0.63 ммоль) 2,6-диметил-8-(3-метилбутокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 252А поместили в ДМФ (2.2 мл), разбавили 214 мг (0.67 ммоль) TBUTU, 0.28 мл (2.53 ммоль) 4-метилморфолина и 91 мг (0.70 ммоль) *рац*-2,4-диметилпентан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). После концентрирования осадок разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 225 мг (90% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.62$ мин MS (ESIpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.90$ -0.98 (m, 12H), 1.07 (s, 3H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.18-3.29 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.42 (s, 1H).

Пример 250.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



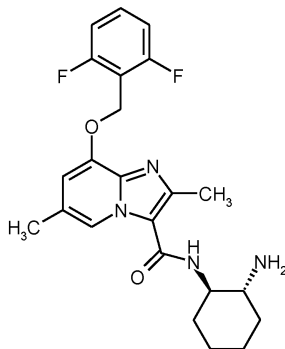
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 235. Исходя из 190 мг (0.34 ммоль) рац-трет-бутил-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]метил]-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилаты примера 253А получили 149 мг (93% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.99$ мин MS (ESIpos): $m/z = 463$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.56$ -1.67 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.66 -2.73 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.70-5.77 (m, 1H), 6.43 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.64 (d, 1H) [дополнительные сигналы под пиком растворителя].

Пример 251.

ent-N-[(1R,2R)-2-Аминоциклогексил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



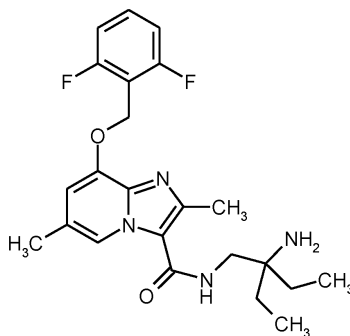
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 235. Исходя из 107 мг (0.2 ммоль, 98% без загрязнений) ent-трет-бутил{(1R,2R)-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]циклогексил}карбамата примера 254А получили 83 мг (97% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 7): $R_t = 0.59$ мин MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.08$ -1.35 (m, 4H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.45-3.56 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.37 (s, 1H) [дополнительные сигналы под пиком растворителя].

Пример 252.

N-(2-Амино-2-этилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



100 мг (0.30 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 145 мг (0.45 ммоль) TBUTU и 0.13 мл (1.20 ммоль) 4-метилморфолина в ДМФ (1.9 мл) разбавили 70 мг (0.60 ммоль) 2-этилбутан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA). После концентрирования осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Вод-

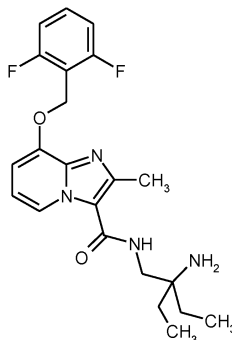
ную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 110 мг (85% теор. выхода, чистота 100%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин MS (ESIpos): $m/z = 431$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.82$ (t, 6H), 1.22-1.49 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (s, 3H; перекрыт пиком ДМСО), 3.17-3.23 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 8.50 (s, 1H).

Пример 253.

N-(2-Амино-2-этилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



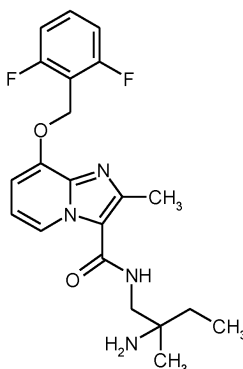
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 252. Исходя из 75 мг (0.24 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А и 41 мг (0.35 ммоль) 2-этилбутан-1,2-диамин получили 73 мг (74% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин MS (ESIpos): $m/z = 417$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.83$ (t, 6H), 1.26-1.43 (m, 4H), 1.89 (br. s, 2H), 2.56 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.20-3.26 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H), 8.68 (d, 1H).

Пример 254.

рац-N-(2-Амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



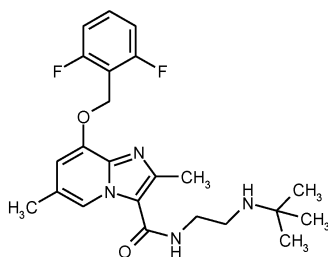
Получение и очистку указанного в заголовке соединения осуществляли по аналогии с примером 252. Исходя из 120 мг (0.38 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 3А и 58 мг (0.57 ммоль) рац-2-метилбутан-1,2-диамина получили 98 мг (63% теор. выхода, чистота 98%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин MS (ESIpos): $m/z = 403$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.86$ (t, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.28-1.39 (m, 2H), 1.40-1.49 (br s., 2H), 2.56 (s, 3H; перекрыт сигналом ДМСО), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.54-7.69 (m, 2H), 8.65 (d, 1H).

Пример 255.

N-[2-(трет-Бутиламино)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



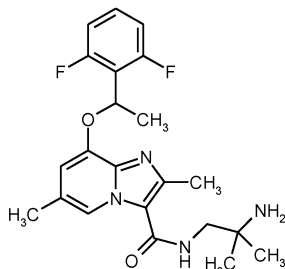
70 мг (0.21 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 71 мг (0.22 ммоль) TBUTU и 128 мг (1.26 ммоль) 4-метилморфолина поместили в ДМФ (0.74 мл), разбавили 44 мг (0.23 ммоль) N-трет-бутилэтан-1,2-диаминдигидрохлорида, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Повторно добавили 22 мг (0.12 ммоль) N-трет-бутилэтан-1,2-диаминдигидрохлорида и 21 мг (0.21 ммоль) 4-метилморфолина и 1.5 ч перемешивали при комнатной температуре. Смесь разбавили одной каплей воды/TFA, очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты), и фракции продукта сгустили. Осадок разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 78 мг (86% теор. выхода, чистота 96%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.66$ мин MS (ESIpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.18$ (br. s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 2.70-3.12 (br. s, 2H), 3.38-3.62 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 8.34 (br. s, 1H), 8.53 (s, 1H).

Пример 256.

ent-N-(2-Амино-2-метилпропил)-8-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



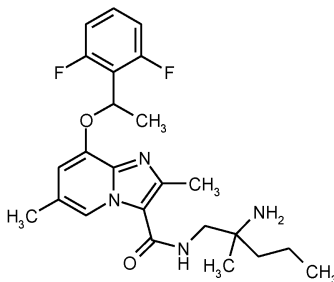
84 мг (0.24 ммоль) ent-8-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 257А поместили в ДМФ (1.54 мл), разбавили 117 мг (0.36 ммоль) TBUTU, 98 мг (0.97 ммоль) 4-метилморфолина и 43 мг (0.49 ммоль) 2-метилпропан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% TFA), и фракцию продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и сгустили. Осадок высушили в высоком вакууме и затем лиофилизировали. Получили 85 мг (84% теор. выхода, чистота 99%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 13): $R_t = 1.48$ мин MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.05$ (s, 6H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.78 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.19 (d, 2H), 6.20 (q, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.40 (s, 1H).

Пример 257.

N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



40 мг (0.12 ммоль) ent-8-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 257А, 45 мг (0.14 ммоль) TBUTU и 47 мг (0.46 ммоль) 4-метилморфолина в

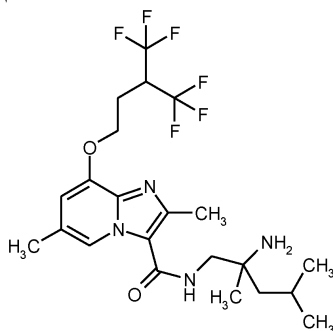
ДМФ (0.77 мл) разбавили 16 мг (0.14 ммоль) рац-2-метилпентан-1,2-диамина, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавили одной каплей воды/TFA и очистили с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракцию продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили, высушили в высоком вакууме и затем лиофилизировали. Получили 27.4 мг (52% теор. выхода, чистота 97%) целевого соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.71$ мин MS (ESIpos): $m/z = 445$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.22-1.39 (m, 4H), 1.48 (br. s, 2H), 1.78 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 2H), 6.20 (q, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

Пример 258.

рац-N-(2-Амино-2,4-диметилпентил)-2,6-диметил-8-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)буксокси]-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид

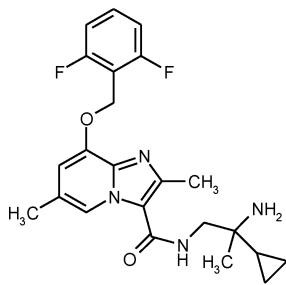


К 10 мг (0.08 ммоль) рац-2,4-диметилпентан-1,2-диамина добавили 31 мг (0.08 ммоль) 2,6-диметил-8-[4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)буксокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 259А, растворенной в 0.3 мл ДМФ, 40 мг (0.104 ммоль) НАТУ, растворенной в 0.3 мл ДМФ, и затем 16 мг (0.16 ммоль) 4-метилморфолина. Встряхивали при КТ в течение ночи. Целевое соединение сгустили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 12). Получили 10 мг (25% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESpos): $m/z = 497$ ($M+H$)⁺.

Пример 259.

рац-N-(2-Амино-2-циклопропилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



160 мг (0.48 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 162 мг (0.51 ммоль) ТВТУ и 292 мг (2.89 ммоль) 4-метилморфолина поместили в ДМФ (1.7 мл) и при 0°C разбавили 99 мг (0.53 ммоль) рац-2-циклопропилпропан-1,2-диаминдигидрохлорида. Реакционную смесь, приближаясь к комнатной температуре, перемешивали в течение ночи при КТ. Повторно добавили 50 мг (0.27 ммоль) 2-циклопропилпропан-1,2-диаминдигидрохлорида и 49 мг (0.48 ммоль) 4-метилморфолина и перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре. Смесь разбавили одной каплей воды/TFA и очистили с помощью преп. обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили. Осадок разбавили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 156 мг (76% теор. выхода) целевого соединения.

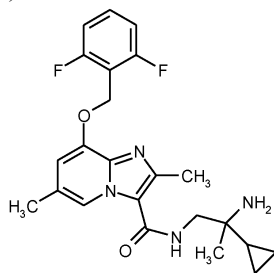
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин MS (ESIpos): $m/z = 429$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.18$ -0.38 (m, 4H), 0.79-0.88 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 1.13-1.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.54 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 3.20-3.326 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).

Пример 260.

ent-N-(2-Амино-2-циклопропилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-

а)пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



140 мг примера 259 посредством preparative разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин, поток: 17 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

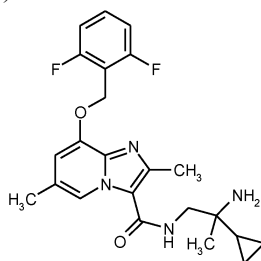
Энантиомер А: выход: 48 мг (100% ee).

R_t = 8.53 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Значение удельного вращения $[\alpha]$ (365 нм, 20.5°C) = -8.4° (с = 0.005 г/мл, ацетонитрил).

Пример 261.

ent-N-(2-Амино-2-циклопропилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



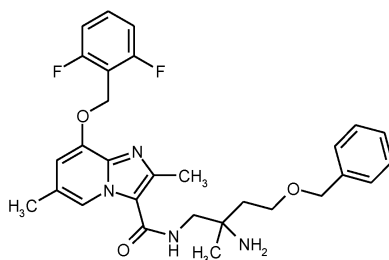
140 мг примера 259 посредством preparative разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток: 17 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер В: выход: 38 мг (90% ee).

R_t = 9.12 мин [Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 262.

рац-N-[2-Амино-4-(бензилокси)-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



400 мг (1.2 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А разбавили 503 мг (1.32 ммоль) НАТУ и 1.05 мл (6.0 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в ДМФ (7.7 мл) и перемешивали 20 мин при КТ. 300 мг (1.38 ммоль) рац-4-(Бензилокси)-2-метилбутан-1,2-диамины примера 261А растворили в 2 мл ДМФ и добавили при 0°C к реакционному раствору. Перемешивали 1 ч при 0°C и затем разбавили водой/TFA и очистили с помощью preparative обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1%-ной TFA). Получили 600 мг (88% теор. выхода, чистота 93%) целевого соединения.

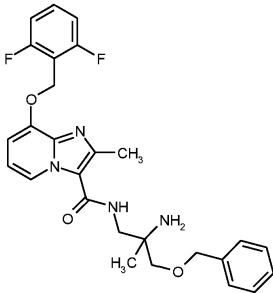
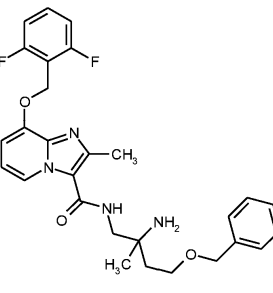
ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.78 мин MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)⁺.

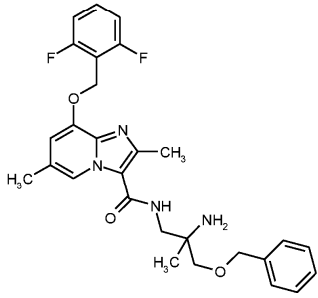
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.30 (s, 3H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.47-3.70 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.12-7.38 (m, 8H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.73 (br. s, 2H), 8.08 (br. s, 1H), 8.55 (s, 1H).

Получили указанные в табл. 14 Примеры по аналогии с примером 262, в которых соответствующие карбоновые кислоты (пример 3А и 21А) преобразовывали соответствующими полученными, как описано ранее, или коммерчески доступными аминами (1.05-2.5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламином (3-6 экв.) при описанных в общей технической инструкции 3 условиях реакции.

Приведенная в качестве примера переработка реакционной смеси: Реакционный раствор разбавили водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты или дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). В качестве альтернативы осадок или реакционную смесь дополнительно очистили непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты) и в течение ночи высушили в высоком вакууме. При необходимости, фракции продукта растворили в этиловом эфире уксусной кислоты или дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты или дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

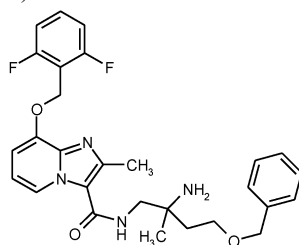
Таблица 14

При мер	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
263	<i>rac</i>-<i>N</i>-[2-амино-3-(бензилокси)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (81% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин MS (ESpos): $m/z = 495.3$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 1.03 (s, 3 H), 1.66 (br. s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 3.28 - 3.38 (m, 2 H; перекрыт сигналом воды), 4.51 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.19 - 7.37 (m, 7 H), 7.50 - 7.67 (m, 2 H), 8.69 (d, 1 H).
264	<i>rac</i>-<i>N</i>-[2-амино-4-(бензилокси)-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (81% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин MS (ESpos): $m/z = 509.1$ ($M+H$)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 1.11 (s, 3 H), 1.74 (t, 2 H), 2.51 (s, 3 H; перекрыт пиком ДМСО), 3.28 - 3.38 (m, 2 H; перекрыт сигналом воды), 3.59 - 3.67 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.19 - 7.38 (m, 7 H), 7.54 - 7.71 (m, 2 H), 8.68 (d, 1 H).

265	<i>rac</i>-N-[2-амино-3-(бензилокси)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид  (74% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.80$ мин MS (ESpos): $m/z = 509.1$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 MHz, ДМСО-d₆): δ = 1.05 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H; перекрыт сигналом воды), 4.52 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.19 - 7.38 (m, 8 H), 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 8.51 (s, 1 H).

Пример 266.

ent-N-[2-Амино-4-(бензилокси)-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер А)



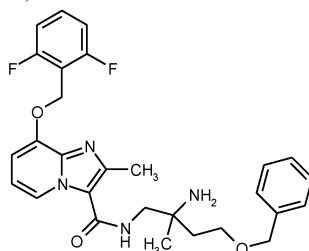
637 мг примера 264 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 267 мг (99% ee).

$R_t = 5.45$ мин [Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 267.

ent-N-[2-Амино-4-(бензилокси)-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер В)



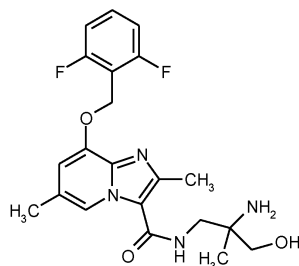
637 мг примера 264 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер В: выход: 292 мг (99% ee).

$R_t = 7.10$ мин [Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 268.

ent-N-(2-Амино-3-гидрокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер А)



460 мг примера 265 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) до около 15 мл остаточного объема сгустили и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

Выход промежуточного продукта ent-N-[(2R)-2-амино-3-(бензилокси)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер А): 183 мг (99% ee).

R_t = 6.61 мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 235 нм].

183 мг (0.36 ммоль) ent-N-[(2R)-2-амино-3-(бензилокси)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер А) в атмосфере аргона поместили в 3.7 мл этанола и разбавили 38.3 мг палладия на активированном угле (10%-ный) и 1.09 мл (10.8 ммоль) циклогексена. Реакционную смесь 6 ч перемешивали при обратном холодильнике. Реакционную смесь пропустили непосредственно через целит и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол 10/1, дихлорметан/2N аммиака в метаноле 10/1). Получили 80 мг целевого соединения (52% теор. выхода; чистота 98%).

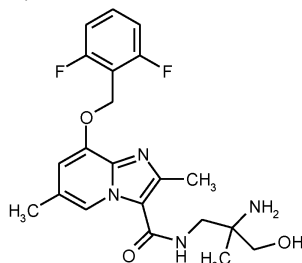
ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.61 мин.

MS (ESIpos): m/z = 419 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 0.97 (s, 3H), 1.92 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.54 (s, 3H, перекрыт сигналом DMSO), 3.15-3.32 (m, 4H), 4.73-4.82 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.53-7.66 (m, 2H), 8.51 (s, 1H).

Пример 269.

ent-N-(2-Амино-3-гидрокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер В)



460 мг примера 265 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; 40°C, детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) до около 15 мл остаточного объема сгустили и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

Выход промежуточного продукта ent-N-[(2R)-2-амино-3-(бензилокси)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер В): 189 мг (99% ee).

R_t = 8.47 мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 235 нм].

189 мг (0.37 ммоль) ent-N-[(2R)-2-амино-3-(бензилокси)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер В) в атмосфере аргона поместили в 3.8 мл этанола и разбавили 39.5 мг палладия на активированном угле (10%-ный) и 1.13 мл (11.2 ммоль) циклогексена. Реакционную смесь 12 ч перемешивали при обратном холодильнике. Реакционную смесь пропустили непосредственно через целит и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол 10/1, дихлорметан/2N аммиака в метаноле 10/1). Получили 85 мг целевого соединения (54% теор. выхода; чистота 98%).

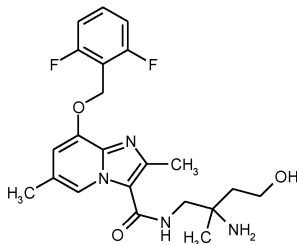
ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.52 мин MS (ESIpos): m/z = 419 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 0.97 (s, 3H), 1.83 (br. s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.54 (s, 3H, перекрыт сигналом DMSO), 3.15-3.32 (m, 4H), 4.73-4.82 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.53-7.66 (m,

2H), 8.51 (s, 1H).

Пример 270.

рац-N-(2-Амино-4-гидрокси-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



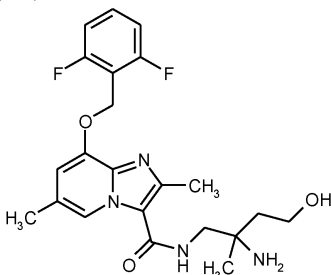
295 мг (0.52 ммоль) рац-N-[2-амино-4-(бензилокси)-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида примера 262 в атмосфере аргона поместили в 5.4 мл этанола, разбавили 56 мг Pd/угля (10%-ный) и гидрировали 6.5 ч при нормальном давлении при комнатной температуре. Реакционную смесь оставили в течение ночи в атмосфере водорода. Реакционную смесь распределили на силикагеле, сгустили и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле 10/1 изократический режим). Получили 95 мг целевого соединения (42% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин MS (ESIpos): $m/z = 433$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.07$ (s, 3H), 1.49-1.68 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.54 (s, 3H, перекрывает сигналом DMSO), 3.26 (br. s, 2H), 3.51-3.68 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.53-7.70 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).

Пример 271.

ent-N-(2-Амино-4-гидрокси-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



187 мг примера 270 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток: 15 мл/мин; 40°C; детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, объединили, на ротационном выпарном аппарате (температура ванны 30°C) сгустили до около 15 мл остаточного объема и разбавили около 60 мл воды. Полученный раствор заморозили и лиофилизировали.

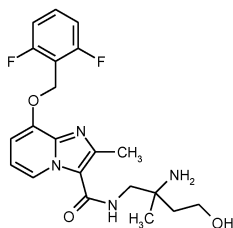
Энантиомер А: выход: 63 мг (99% ee).

$R_t = 5.57$ мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 40°C; детекция: 235 нм].

Значение удельного вращения $[\alpha] (365 \text{ нм}, 20.2^\circ\text{C}) = -8.3^\circ$ ($c = 0.005$ г/мл, ацетонитрил).

Пример 272.

ent-N-(2-Амино-4-гидрокси-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



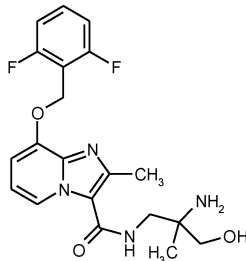
257 мг (0.51 ммоль) ent-N-[2-амино-4-(бензилокси)-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер А) пример 266 в атмосфере аргона поместили в 5.2 мл этанола и разбавили 54 мг палладия на активированном угле (10%-ный) и 1.54 мл (15.2 ммоль) циклогексена. Реакционную смесь 6.5 ч перемешивали при обратном холодильнике, затем пропустили через целит и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле 20/1). Получили 122 мг целевого соединения (56% теор. выхода; чистота 98%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин MS (ESIpos): $m/z = 419$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.03$ (s, 3H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.71 (br. s, 2H), 2.55 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.75 (br. s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.59 (quintett, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 8.67 (d, 1H).

Пример 273.

рац-N-(2-Амино-3-гидрокси-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



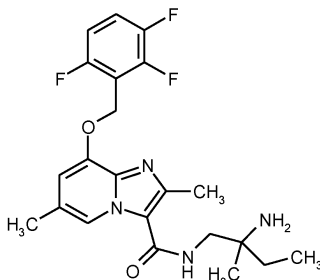
800 мг (1.57 ммоль) рац-N-[2-амино-3-(бензилокси)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид примера 263 в атмосфере аргона поместили в 16.2 мл этанола и разбавили 167 мг палладия на активированном угле (10%-ный) и 4.77 мл (47.1 ммоль) циклогексена. Реакционную смесь 18 ч перемешивали при обратном холодильнике и затем пропустили через целит и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол 10/1, дихлорметан/2N аммиака в метаноле 10/1). Получили 366 мг целевого соединения (56% теор. выхода; чистота 97%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.54$ мин MS (ESIpos): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.96$ (s, 3H), 1.79 (br. s, 2H), 2.56 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 3.19-3.33 (m, 4H; перекрыт сигналом воды), 4.74-4.80 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.55-7.69 (m, 2H), 8.69 (d, 1H).

Пример 274.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



383 мг (0.56 ммоль) ent-бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат-трифторацетата (энантиомер А) примера 278А в атмосфере аргона поместили в 5.75 мл этанола и разбавили 39 мг палладий(II)гидроксида на активированном угле (20%-ный). Реакционную смесь гидрировали 2 ч при нормальном давлении при КТ, пропустили через целит и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 40/1). Получили 208 мг целевого соединения (85% теор. выхода).

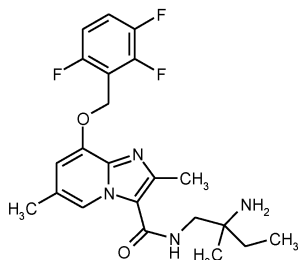
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESIpos): $m/z = 435$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.86$ (t, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.42 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 3.14-3.26 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.58-7.72 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Рентгеновский анализ структуры монокристалла подтвердил, что данный энантиомер имеет конфигурацию S.

Пример 275.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



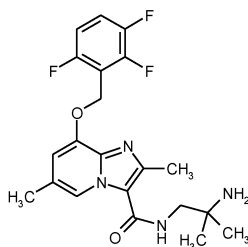
200 мг (0.29 ммоль) ent-бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил} карбамат-трифторацетата (энантиомер В) примера 279А в атмосфере аргона поместили в 3.0 мл этанола и разбавили 10.3 мг палладия(II)гидроксида на активированном угле (20%-ный). Реакционную смесь гидрировали 6 ч при нормальном давлении при КТ. Повторно добавили 10.3 мг палладия(II)гидроксида на активированном угле (20%-ный) и гидрировали 1 ч при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь пропустили через целит и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 40/1). Получили 92 мг целевого соединения (72% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.66$ мин MS (ESIpos): $m/z = 435$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.81 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.54 (s, 3H, перекрыт сигналом ДМСО), 3.15-3.28 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.59-7.73 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Пример 276.

N-(2-Амино-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



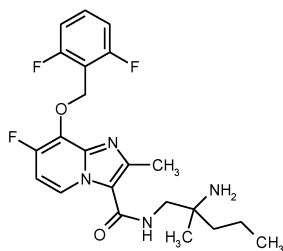
70 мг (0.20 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 265А с 84 мг (0.22 ммоль) О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (НАТУ) и 77 мг (0.60 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина растворили в 1.3 мл ДМФ и через 20 мин при 0°C разбавили 19.4 мг (0.22 ммоль) 2-метилпропан-1,2-диамина. Перемешивали 45 мин при 0°C и затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Полученную фракцию продукта растворили дважды в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 54 мг (64% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESpos): $m/z = 421$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.05$ (s, 6H), 1.93 (br. s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.54 (s, 3H; перекрыт пиком ДМСО), 3.21 (d, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.62-7.74 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

Пример 277.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



50 мг (0.15 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-7-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 270А, 62 мг (0.16 ммоль) О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (НАТУ) и 58 мг (0.45 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина растворили в 1.0 мл ДМФ и через 20 мин при 0°C разбавили 21.4 мг (0.18 ммоль) 2-метилпентан-1,2-диамин. Перемешивали 1.5 ч при 0°C, разбавили ацетонитрилом/TFA и очистили с использованием препаратив-

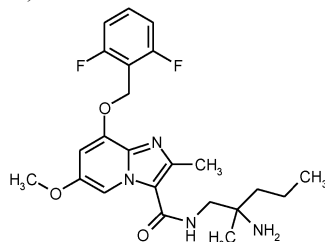
ной ВЭЖХ (метод: RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Полученную фракцию продукта растворили дважды в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 31 мг (45% теор. выхода; чистота 94%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин; MS (ESpos): $m/z = 435$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.83$ -0.92 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.26-1.43 (m, 4H), 1.87 (br. s, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.15-3.30 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.97-7.06 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.51 (quintett, 1H), 7.64-7.78 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H).

Пример 278.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



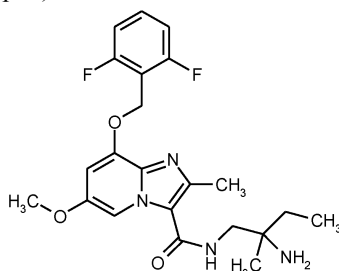
180 мг (0.26 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 290А в 2.8 мл этанола в атмосфере аргона разбавили 9 мг 20%-ного палладий(II)гидроксида на угле и гидрировали 2 ч при КТ при нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Очистили осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 40/1). Отделенные фракции продукта разделили с использованием препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили на ротационном выпарном аппарате. Осадок растворили в дихлорметане, дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили, и осадок лиофилизировали. Получили 73 мг целевого соединения (63% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 447$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.23-1.41 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.24 (quin., 2H), 7.54-7.65 (m, 2H), 8.37 (d, 1H).

Пример 279.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



157 мг (0.23 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамат трифторацетата (энантиомер А) из примера 291А в 2.5 мл этанола в атмосфере аргона разбавили 8 мг 20%-ного палладий(II)гидроксида на угле и гидрировали 2 ч при КТ при нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Очистили осадок с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 40/1). Получили 90 мг целевого соединения (90% теор. выхода).

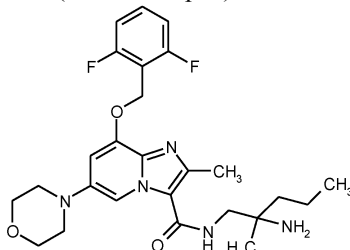
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин; MS (ESpos): $m/z = 433$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.24 (quin, 2H), 7.54-7.64 (m, 2H), 8.39 (d, 1H).

Пример 280.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-6-(морфолин-4-

ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



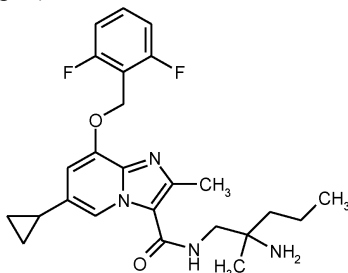
22 мг (0.04 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метил-6-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамата (энантиомер В) из примера 293А в 0.38 мл этанола в атмосфере аргона разбавили 1.2 мг 20%-ного палладий(II)гидроксида на угле и гидрировали 2 ч при КТ при нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Осадок очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 20/1). Получили 9 мг целевого соединения (48% теор. выхода; чистота 92%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 502$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.26-1.36 (m, 2H), 1.38-1.45 (m, 2H), 2.55-2.57 (s, 3H, перекрыт пиком растворителя), 3.05 (t, 4H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.77 (t, 4H), 5.31 (s, 2H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 2H), 8.20 (s, 1H).

Пример 281.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-6-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



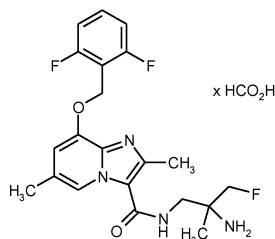
52 мг (0.07 ммоль) ent-бензил{1-[(6-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата (энантиомер В) из примера 294А в 0.76 мл этанола в атмосфере аргона разбавили 7.8 мг 10%-ного палладия на угле и гидрировали 1 час при КТ при нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме. Продукт с помощью хроматографии на силикагеле очистили (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 40/1). Получили 27 мг целевого соединения (76% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.79$ мин; MS (ESpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.72$ -0.77 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.23 (quin, 2H), 7.54-7.66 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).

Пример 282.

рац-N-(2-Амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиат



В атмосфере аргона 54 мг (0.09 ммоль) рац-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил}карбамата из примера 302А в 5 мл этанола разбавили 1.4 мг (0.01 ммоль, 20%-ный) палладий(II)гидроксида, и реакционную смесь гидрировали в течение ночи при нормальном давлении. Затем отфильтровали через целит, промы-

ли этанолом, фильтрат сгустили и с использованием препаративной ВЭЖХ очистили (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили фракции продукта на ротационном выпарном аппарате. Получили 18.4 мг целевого соединения (40% теор. выхода).

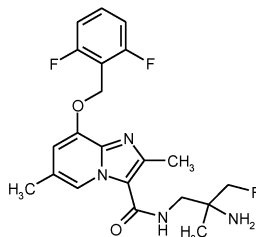
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.66$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 421$ ($M-HCO_2H+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.08$ (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.28-3.43 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.24 (quin., 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 283.

ent-N-(2-Амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



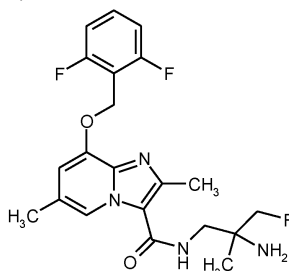
В атмосфере аргона 148 мг (0.21 ммоль, чистота 95%) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил}карбамат трифторацетата (энантиомер А) из примера 303А в 9 мл этанола разбавили 14.8 мг (0.02 ммоль) палладий(II)гидроксида (20%-ный) на активированном угле, и реакционную смесь гидрировали 5.5 ч при нормальном давлении. Затем отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, и затем сгустили фильтрат. Осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Собранные фракции продукта растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 61 мг целевого соединения (68% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESpos): $m/z = 421$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.01$ -1.06 (m, 3H), 1.67 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H; перекрыт пиком растворителя), 3.24-3.39 (m, 2H; перекрыт пиком воды), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 284.

ent-N-(2-Амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



В атмосфере аргона 201 мг (0.29 ммоль, 95%-ный) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил}карбамат трифторацетата (энантиомер В) из примера 304А в 9 мл этанола разбавили 20 мг (0.03 ммоль) палладий(II)гидроксида (20%-ный) на активированном угле, и реакционную смесь гидрировали 4 ч при нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, и затем сгустили фильтрат. Осадок растворили в ацетонитриле/воде, разбавили TFA и дважды очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Собранные фракции продукта сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 69 мг целевого соединения (59% теор. выхода).

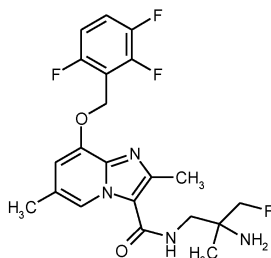
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 421$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.01$ -1.07 (m, 3H), 1.64 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H; пере-

крыт пиком растворителя), 3.24-3.39 (m, 2H; перекрыт пиком воды), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 285.

ent-N-(2-Амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер А)



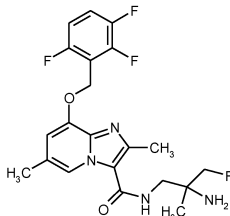
В атмосфере аргона 170 мг (0.21 ммоль, 87%-ный) ent-бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил}карбамат трифторацетата (энантиомер А) из примера 305А в 9 мл этанола разбавили 15 мг (0.02 ммоль) палладий(II)гидроксида (20%-ный) на активированном угле, и реакционную смесь гидрировали 5.5 ч при нормальном давлении. Затем отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, и затем сгустили фильтрат. Осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Сгущенные фракции растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 68 мг целевого соединения (71% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 439$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.00$ -1.07 (m, 3H), 1.67 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H; перекрыт пиком растворителя), 3.24-3.39 (m, 2H; перекрыт пиком воды), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

Пример 286.

ent-N-(2-Амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер В)



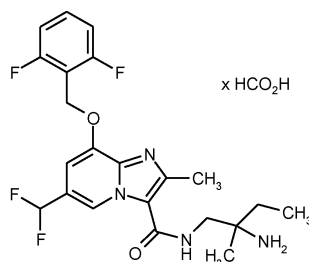
В атмосфере аргона 202 мг (0.28 ммоль) ent-бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил}карбамат трифторацетата (энантиомер В) из примера 306А в 9.1 мл этанола разбавили 20 мг (0.03 ммоль) палладий(II)гидроксида (20%-ный) на активированном угле, и реакционную смесь гидрировали 2 ч при нормальном давлении. Затем отфильтровали через фильтр марки Millipore, фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме. Осадок в ацетонитриле/воде растворили, разбавили TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Собранные фракции продукта растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 82 мг целевого соединения (66% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин; MS (ESpos): $m/z = 439$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.01$ -1.06 (m, 3H), 1.65 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H; перекрыт пиком растворителя), 3.24-3.39 (m, 2H; перекрыт пиком воды), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

Пример 287.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(диформетил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида формиат (энантиомер А)



В атмосфере аргона 122 мг (0.21 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил} карбамата (энантиомер А) из примера 311А в 2 мл ДМФ разбавили 17 мг 10%-ного палладия на угле и гидрировали 2 ч при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь отфильтровали через целит, с ДМФ промыли и сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/7N аммиака в метаноле = 1/0 к 30/1). Фракции продукта сгустили. Осадок повторно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Фракции продукта сгустили, и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 47 мг целевого соединения (44% теор. выхода).

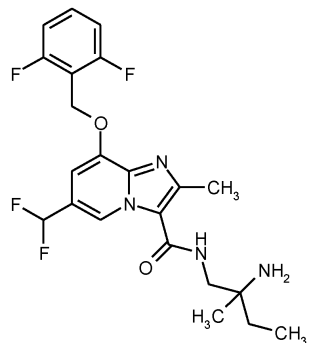
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.75$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 453$ (M-HCO₂H+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.91$ (t, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.43-1.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.30-3.46 (m, 2H; перекрыт пиком воды), 5.37 (s, 2H), 7.03-7.34 (m, 4H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

Пример 288.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



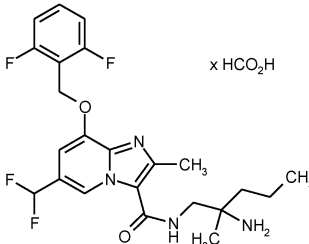
16.6 мг (0.03 ммоль) ent-N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиата из примера 287 растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 13 мг целевого соединения (85% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.79$ мин; MS (ESpos): $m/z = 453$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.29-1.43 (m, 2H), 1.58 (br. s, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.02-7.33 (m, 4H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 8.99 (s, 1H).

Пример 289.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиат (энантиомер В)



В атмосфере аргона 121 мг (0.20 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил} карбамата (энантиомер В) из примера 312А в 2 мл ДМФ разбавили 16 мг 10%-ного палладия на угле и 2 часа при нормальном давлении при КТ гидрировали. Затем отфильтровали через целит, повторно промыли ДМФ

и сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/7N аммиака в метаноле = 1/0 к 30/1). Фракции продукта сгустили. Осадок повторно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Фракции продукта сгустили, и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 49 мг целевого соединения (46% теор. выхода).

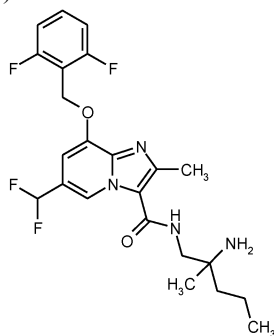
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.77$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 467$ ($M-HCO_2H+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.29-1.55 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H; перекрыт пиком воды), 5.37 (s, 2H), 7.02-7.35 (m, 4H), 7.55-7.66 (m, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

Пример 290.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



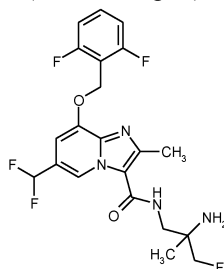
17 мг (0.03 ммоль) ent-N-(2-амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид формиата из примера 289 растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 15 мг целевого соединения (96% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.83$ мин; MS (ESpos): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.25-1.41 (m, 4H), 1.51 (br. s, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.02-7.33 (m, 4H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 8.98 (s, 1H).

Пример 291.

ent-N-(2-Амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



В атмосфере аргона 74.6 мг (0.11 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил] карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат трифторацетата (энантиомер А) из примера 313А в 4.5 мл этанола разбавили 7.4 мг (0.01 ммоль) палладий(II)гидроксида (20%-ный) на активированном угле и смесь гидрировали 4 ч при нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, и затем сгустили фильтрат. Осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 16 мг целевого соединения (31% теор. выхода).

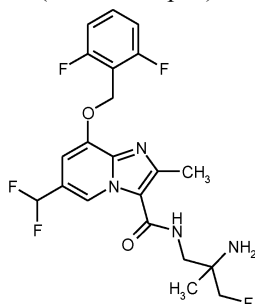
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESpos): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.02$ -1.06 (m, 3H), 1.68 (br. s, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H, частично перекрыт пиком воды), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.05-7.31 (m, 4H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.98 (s, 1H).

Пример 292.

ent-N-(2-Амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-

метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



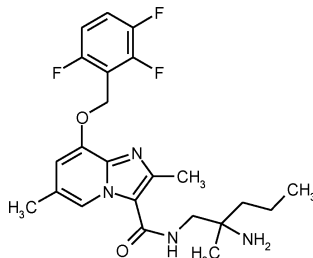
В атмосфере аргона 47 мг (0.06 ммоль, 89%-ный) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]-3-фтор-2-метилпропан-2-ил} карбамат трифторацетата (энантиомер В) из примера 314А в 2 мл этанола разбавили 4.2 мг (0.01 ммоль) палладий(II)гидроксида (20%-ный) на активированном угле и гидрировали 5 ч при нормальном давлении. Затем отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, и затем сгустили фильтрат. Осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и разделили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 15:1). Фракции продукта выпарили и лиофилизировали. Получили 16 мг целевого соединения (56% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.75$ мин; MS (ESpos): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.02$ -1.06 (m, 3H), 1.71 (br. s, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H, частично перекрыт пиком воды), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.05-7.31 (m, 4H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.98 (s, 1H).

Пример 293.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



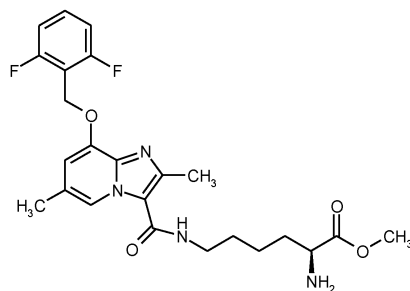
250 мг (0.71 ммоль) 2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 265А с 298 мг (0.79 ммоль) НАТУ и 0.37 мл (2.14 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали 20 мин в 4.8 мл ДМФ. Затем при 0°C добавили 103 мг (0.86 ммоль, чистота 97%) рац-2-метилпентан-1,2-диамина и в течение 30 мин при 0°C перемешивали. Реакционный раствор разбавили ацетонитрилом/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и один раз промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды промыли дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок лиофилизировали. Получили 222 мг целевого соединения (69% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESpos): $m/z = 449$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.22-1.43 (m, 4H), 1.60 (br. s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.14-3.28 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.59-7.73 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

Пример 294.

Метил-N⁶-(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)-L-лизинат



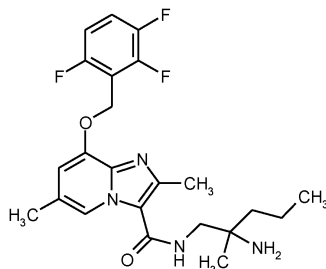
75 мг (0.11 ммоль) метил-N²-(трет-бутоксикарбонил)-N⁶-(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)-L-лизинат трифторацетата из примера 315А поместили в 0.54 мл диэтилового эфира, разбавили 0.54 мл (1.08 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 20/1). Получили 22 мг целевого соединения (42% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.64 мин; MS (ESpos): m/z = 475 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.31-1.42 (m, 2H), 1.43-1.65 (m, 4H), 1.66 -1.81 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.25-3.29 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.42 (s, 1H).

Пример 295.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



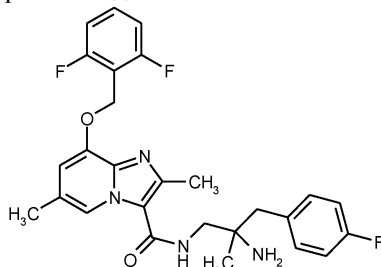
215 мг рац-N-(2-амино-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид из примера 293 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 17 мл/мин; температура: 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер А: выход: 83 мг (>99% ee).

R_t = 11.59 мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1 мл/мин; температура: 40°C; детекция: 235 нм].

Пример 296.

рац-N-[2-Амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



106 мг (0.32 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 134 мг (0.35 ммоль) НАТУ и 0.28 мл (1.60 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 2 мл ДМФ и перемешивали 20 мин. Затем при 0°C добавили 70 мг (0.38 ммоль) рац-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диамин из примера 317А и в течение 45 мин при 0°C перемешивали. Реакционный раствор разбавили ацетонитрилом/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объе-

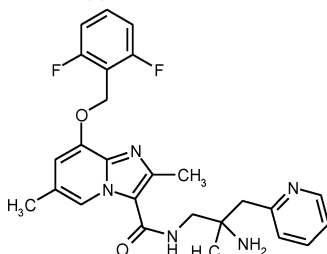
диненные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 121 мг целевого соединения (75% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESpos): $m/z = 497$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.94$ (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (br. s., 3H), 2.63-2.69 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.46-8.51 (m, 1H).

Пример 297.

рац-N-[2-Амино-2-метил-3-(пиридин-2-ил)пропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



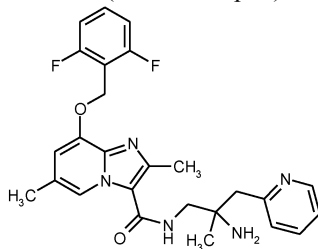
174 мг (0.52 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 219 мг (0.58 ммоль) НАТУ и 0.46 мл (2.62 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 3.3 мл ДМФ и перемешивали 20 мин. Затем при 0°C добавили 1.15 г (0.63 ммоль, Annahme: чистота около 15%) рац-2-метил-3-(пиридин-2-ил)пропан-1,2-диамин тригидрохлорида из примера 319А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили ацетонитрилом/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 106 мг целевого соединения (42% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESpos): $m/z = 480$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.01$ (s, 3H), 1.67-2.12 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 3.23 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.69-7.79 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.57 (s, 1H).

Пример 298.

ent-N-[2-Амино-2-метил-3-(пиридин-2-ил)пропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



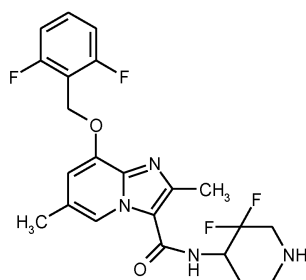
106 мг рац-N-[2-амино-2-метил-3-(пиридин-2-ил)пропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид из примера 297 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 70% метил-трет-бутиловый эфир, 30% ацетонитрил + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; температура: 40°C, детекция: 220 нм].

Энантиомер А: выход: 27 мг (98% ee).

$R_t = 11.80$ мин [Daicel Chiralcel ID, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% метил-трет-бутиловый эфир, 30% ацетонитрил + 0.2% диэтиламин; поток 1 мл/мин; температура: 40°C; детекция: 235 нм].

Пример 299.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



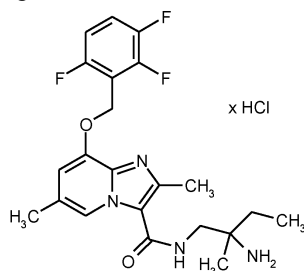
81 мг (0.15 ммоль) рац-трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата из примера 320А поместили в 0.8 мл диэтилового эфира, разбавили 0.74 мл (1.47 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем сгустили, осадок разбавили дихлорметаном и каплей метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 18 мг целевого соединения (26% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 451$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.18$ -1.31 (m, 1H), 1.80-2.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 4.58-4.76 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.25-8.31 (m, 1H).

Пример 300.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А) гидрохлорида



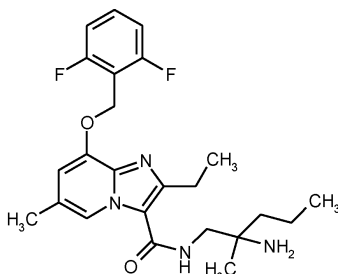
76 мг (0.18 ммоль) ent-N-(2-амино-2-метилбутил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид из примера 274 поместили в 1.4 мл диэтилового эфира, разбавили 0.11 мл (0.21 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали 30 мин при КТ. Затем растворитель дистиллировали и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 86 мг целевого соединения (99% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 435$ ($M-HCl+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.86$ (t, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.57-7.72 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Пример 301.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



75 мг (0.22 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 325А с 73 мг (0.23 ммоль) (бензотриазол-1-илокси)-бис-диметиламино-метилфторбората и 0.14 мл (1.30 ммоль) 4-метилморфолина поместили в 0.8 мл ДМФ, разбавили 45 мг (0.24 ммоль) рац-2-метилпентан-1,2-диамин дигидрохлорида из примера 326А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили одной каплей воды и TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифто-

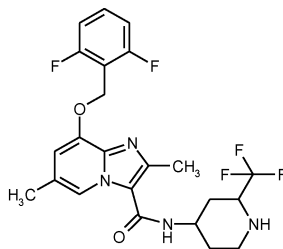
руксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок лиофилизировали. Получили 68 мг целевого соединения (69% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESpos): $m/z = 445$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.83-0.91$ (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.28-1.41 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.25 (quin, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.69-7.79 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

Пример 302.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-[2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



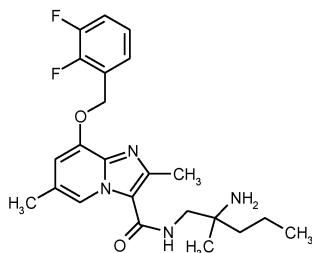
75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А д с 94 мг (0.25 ммоль) НАТУ и 0.24 мл (1.35 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.4 мл ДМФ и перемешивали 20 мин. Затем добавили 55 мг (0.27 ммоль) рац-2-(трифторметил)пиперидин-4-амин гидрохлорида из примера 327А и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, затем растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок лиофилизировали. Получили 65 мг целевого соединения (60% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESpos): $m/z = 483$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.60-1.95$ (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.81-2.98 (m, 2H), 3.55-3.74 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.24 (quin, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).

Пример 303.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,3-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид

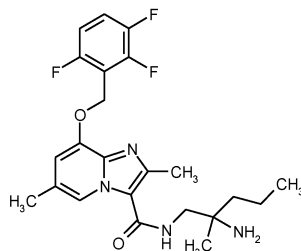


80 мг (0.19 ммоль, чистота 95%) рац-трет-бутил(1-{[(8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)карбонил]амино}-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 330А, 43 мг (0.21 ммоль) 2,3-дифторбензилбромид, 135 мг (0.41 ммоль) карбоната цезия и 3.1 мг (0.02 ммоль) йодида калия поместили в 3.6 мл ДМФ и нагревали в течение 30 мин в предварительно разогретой до 60°C масляной ванной печи. Реакционный раствор сгустили и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в диэтиловом эфире, разбавили 0.94 мл (1.88 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок лиофилизировали. Получили 51 мг целевого соединения (61% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺.

Пример 304.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



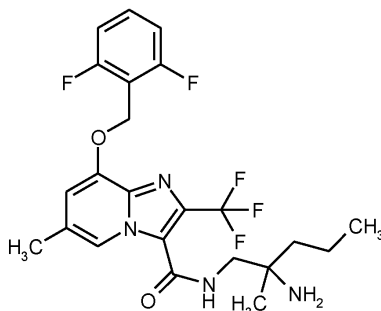
215 мг рац-N-(2-амино-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид из примера 293 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 17 мл/мин; температура: 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер В: выход: 86 мг (97.5% ee).

R_t = 14.00 мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1 мл/мин; температура: 40°C; детекция: 235 нм].

Пример 305.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



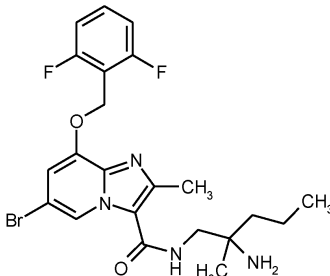
46 мг (0.06 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 333А растворили в 0.7 мл этанола и в атмосфере аргона разбавили 4.4 мг (0.01 ммоль) 20%-ного палладий(II)гидроксида на угле. Затем реакционную смесь гидрировали два часа при КТ при нормальном давлении. Реакционную смесь распределили на кизельгуре и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 50/1). Получили 30 мг целевого соединения (99% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.91 мин; MS (ESpos): m/z = 485 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.87 (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.21-1.42 (m, 4H), 1.49-1.89 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.31-8.80 (m, 1H).

Пример 306.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



70 мг (0.09 ммоль) ent-бензил{1-[(6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метиимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 292А в атмосфере аргона поместили в 1.9 мл дихлорметана и в атмосфере аргона при 0°C разбавили 0.14 мл (0.14 ммоль) 1N бортрибромид в дихлорметане. Перемешивали 2.5 ч при КТ. Реакционную смесь разбавили водой, сгустили, и очистили осадок с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Продукт растворили в дихлорметане и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Фильтрат сгустили, и осадок с помощью препаративной тонкослойной хроматографии

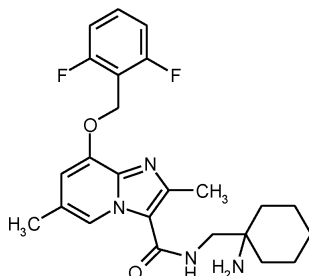
очистили (растворитель дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 20/1). Собранные фракции продукта сгустили на ротационном выпарном аппарате. Получили 5 мг целевого соединения (11% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.84$ мин; MS (ESpos): $m/z = 495$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.26-1.42 (m, 4H), 1.44-1.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.66-7.85 (m, 1H), 8.83 (d, 1H).

Пример 307.

N-[(1-Аминоциклогексил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



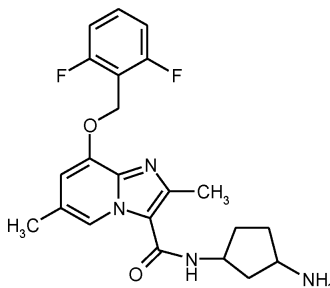
163 мг (0.25 ммоль) трет-бутил(1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}карбонил)амино]метил}циклогексил)карбамат трифторацетата из примера 334А поместили в 1.24 мл диэтилового эфира, разбавили 1.24 мл (2.48 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали 3 ч при КТ. Повторно добавили 0.5 мл (1 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали 4 ч при КТ. Реакционную смесь сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды промыли дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 89 мг целевого соединения (81% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESpos): $m/z = 443$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.19$ -1.48 (m, 8H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.62-1.77 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (br. s., 3H), 3.24 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.54-7.66 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Пример 308.

N-(3-Аминоциклопентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (смесь стереоизомеров)



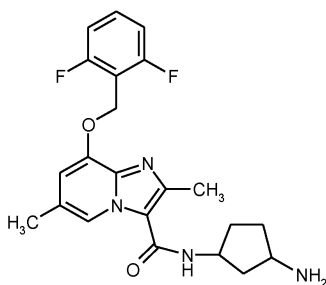
119 мг (0.23 ммоль) трет-бутил{3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}карбонил)амино}циклопентил}карбамата из примера 335А поместили в 1.2 мл диэтилового эфира, разбавили 1.2 мл (2.31 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили, осадок разбавили дихлорметаном и каплей метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы сгустили. Получили 93 мг целевого соединения (92% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.37$ -1.50 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.53 (s, 1H).

Пример 309.

ent-N-(3-Аминоциклопентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



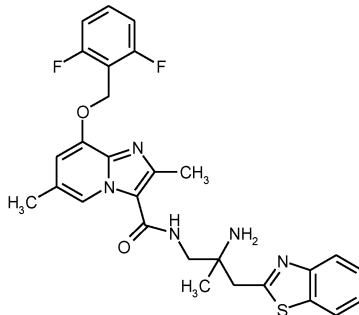
85 мг N-(3-аминоциклопентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида из примера 308 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на стереоизомеры [колонки: Daicel Chiralcel AY-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 15 мл/мин; температура: 25°C, детекция: 220 нм]. Фракцию продукта повторно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракцию продукта растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

Стереоизомер А: выход: 15.7 мг (>99% ee).

R_t = 4.82 мин [Daicel Chiralcel AY-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1 мл/мин; температура: 40°C; детекция: 220 нм].

Пример 310.

рац-N-[2-Амино-3-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида



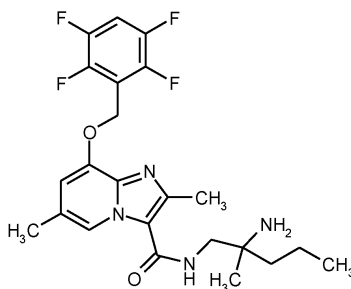
14 мг (0.04 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 18 мг (0.05 ммоль) НАТУ и 0.04 мл (0.21 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 0.3 мл ДМФ, перемешивали 20 мин, затем при 0°C разбавили 17 мг (0.07 ммоль, чистота 94%) рац-3-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-метилпропан-1,2-диамина из примера 337А и перемешивали 60 мин при 0°C. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, осадок затем растворили в дихлорметане, дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 16 мг целевого соединения (68% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.82 мин; MS (ESpos): m/z = 536 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.11 (s, 3H), 1.18-1.29 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

Пример 311.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,5,6-тетрафторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида

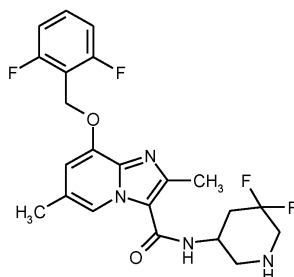


80 мг (0.19 ммоль) рац-трет-бутил(1-{{(8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил}амино}-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 330А, 50 мг (0.21 ммоль) 2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, 135 мг (0.41 ммоль) карбоната цезия и 3 мг (0.02 ммоль) йодида калия поместили в 4 мл ДМФ и нагревали в течение 60 мин в предварительно разогретой до 60°C масляной ванной печи. Реакционный раствор сгустили и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в 1 мл диэтилового эфира, разбавили 0.94 мл (1.88 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 60 мг целевого соединения (68% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.73$ мин; MS (ESpos): $m/z = 467$ (M+H)⁺.

Пример 312.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-(5,5-дифторпиперидин-3-ил)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



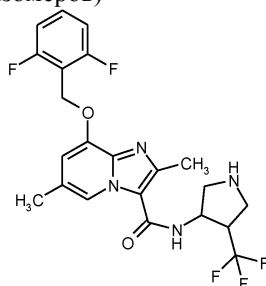
89 мг (0.16 ммоль) рац-трет-бутил-5-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата из примера 338А поместили в 0.8 мл диэтилового эфира, разбавили 0.78 мл (1.55 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили, осадок разбавили дихлорметаном и каплей метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 67 мг целевого соединения (91% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин; MS (ESpos): $m/z = 451$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.22$ -1.28 (m, 1H), 1.99-2.18 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 2H), 4.12-4.23 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.42 (s, 1H).

Пример 313.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-[4-(трифторметил)пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (смесь стереоизомеров)



18 мг (0.03 ммоль) рац-трет-бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат трифторацетат (смесь стереоизомеров) из примера 339А поместили в 0.1 мл диэтилового эфира, разбавили 0.13 мл (0.26 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили, и осадок распределили между дихлорметаном и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили. Осадок очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол = 20/1). Получили 5.8 мг целевого соединения (45% теор. выхода).

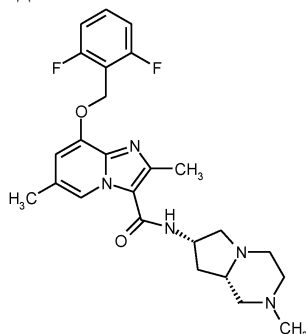
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.04-3.22 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 4.51-4.59 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H),

7.54-7.63 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

Пример 314.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-[(7S,8aS)-2-метилоктагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



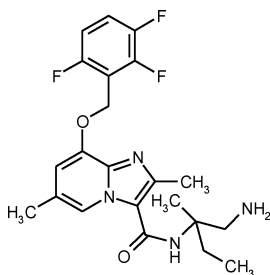
75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 111 мг (0.29 ммоль) НАТУ и 0.20 мл (1.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 2 мл ДМФ, перемешивали 10 мин, затем при КТ разбавили 88 мг (0.29 ммоль) (7S,8aS)-2-метилоктагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-аминтригидрохлоридадигидрата (коммерчески доступный, CAS Registry Nr: 1268326-45-9) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта объединили, растворитель сгустили и лиофилизировали. Осадок растворили в дихлорметане и один раз промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 81 мг целевого соединения (75% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 470$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.36$ -1.49 (m, 1H), 1.84-2.05 (m, 1H), 2.06-2.28 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 3H), 4.40 (quin, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.24 (quin, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.35 (s, 1H).

Пример 315.

ent-N-(1-Амино-2-метилбутан-2-ил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



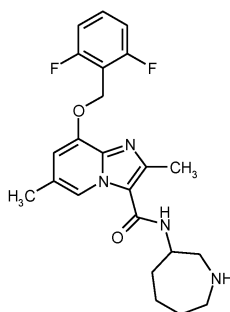
165 мг (0.24 ммоль) бензил{2-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутил}карбамата из примера 340А растворили в 2.5 мл этанола и в атмосфере аргона разбавили 17 мг (0.02 ммоль) 20%-ного палладий(II)гидроксида на угле. Затем гидрировали 2.5 ч при КТ при нормальном давлении. Реакционную смесь пропустили через целит и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 40/1). Получили 90 мг целевого соединения (84% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 435$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.83$ (t, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.61 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 8.49 (s, 1H).

Пример 316.

рац-N-(Азепан-3-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



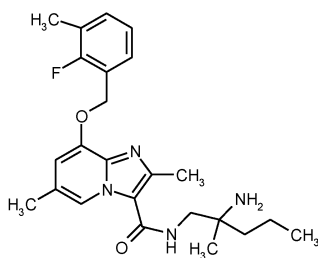
193 мг (0.30 ммоль) рац-трет-бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]азепан-1-карбоксилат трифторацетата из примера 341А разбавили 1.5 мл (3.00 ммоль) 2 N хлороводорода в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и один раз промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 114 мг целевого соединения (89% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин; MS (ESpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 1.43$ -1.74 (m, 5H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 2H), 8.45 (s, 1H).

Пример 317.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2-фтор-3-метилбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

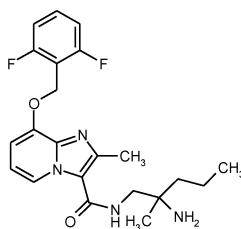


90 мг (0.21 ммоль) рац-трет-бутил(1-[(8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино)-2-метилпентан-2-илкарбамата из примера 330А, 47 мг (0.23 ммоль) 2-фтор-3-метилбензилбромид, 152 мг (0.46 ммоль) карбоната цезия и 3.5 мг (0.02 ммоль) йодида калия поместили в 4 мл ДМФ и в течение 30 мин в предварительно разогретой до 60°C масляной ванной печи нагревали. Реакционный раствор сгустили и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в 1 мл диэтилового эфира, разбавили 1.06 мл (2.11 ммоль) 2 N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: метанол/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 48 мг целевого соединения (53% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

Пример 318.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



50 мг (0.07 ммоль) ent-бензил{1-[(6-бром-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино}-2-метилпентан-2-ил}карбамата из примера 292А в атмосфере аргона поместили в 0.7 мл этанола, разбавили 7 мг (0.01 ммоль, 10%-ный) палладия на угле и гидрировали 1 ч

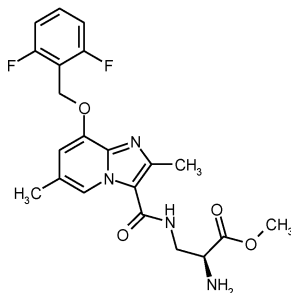
при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь преобразовали на целите и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 60/1). Получили 27 мг целевого соединения (94% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESpos): $m/z = 417$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.86$ (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.21-1.42 (m, 4H), 1.43-1.72 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).

Пример 319.

Метил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-L-аланинат



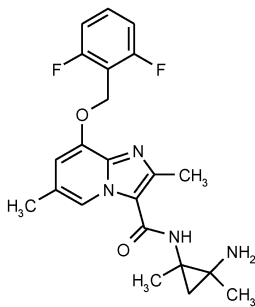
75 мг (0.14 ммоль) метил-N-(трет-бутоксикарбонил)-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) карбонил)амино]-L-аланината из примера 351А поместили в 0.7 мл диэтилового эфира, разбавили 0.67 мл (1.35 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 55 мг целевого соединения (92% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин; MS (ESpos): $m/z = 433$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.84$ -2.03 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.41-8.46 (m, 1H).

Пример 320.

рац-N-(2-Амино-1,2-диметилциклопропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (рацемат)



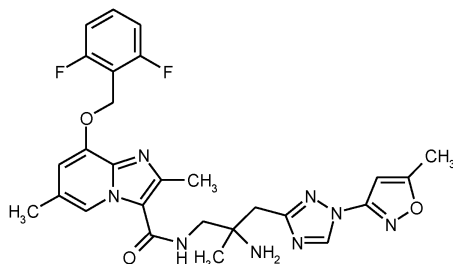
631 мг (2.41 ммоль) рац-1,2-диметилциклопропан-1,2-диаминдигидробромида (описано в W. v. d. Saal et al., Liebigs Annalen der Chemie 1994, 569-580) разбавили 0.94 мл ДМФ и 1.26 мл (7.22 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и нагревали до 60°C. Раствор из 200 мг (0.60 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 0.21 мл (1.20 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 275 мг (0.72 ммоль) НАТУ в 2.8 мл ДМФ который предварительно перемешивали 10 мин при КТ, по каплям добавили к реакционной смеси и перемешивали 30 мин при 60°C. Смесь разбавили водой и TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок сгустили. Получили 175 мг целевого соединения (70% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 415$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta = 0.54$ (d, 1H), 0.67 (d, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.79 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.41-8.45 (m, 1H) [дополнительный сигнал перекрыт пиком растворителя].

Пример 321.

рац-N-{2-Амино-2-метил-3-[1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



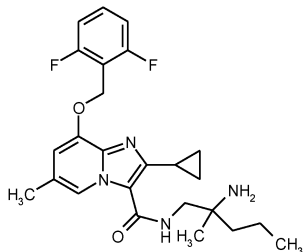
114 мг (0.34 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 143 мг (0.38 ммоль) НАТУ и 0.18 мл (1.03 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 2.2 мл ДМФ перемешивали 20 мин, затем при 0°C разбавили 105 мг (0.44 ммоль) рац-2-метил-3-[1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропан-1,2-диамина из примера 353А и перемешивали 60 мин при 0°C. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Сгущенные фракции продукта распределили между дихлорметаном и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу еще дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 73 мг целевого соединения (38% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.11$ (s, 3H), 1.32-1.46 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.49 (br. s., 3H), 2.57 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.53-7.67 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

Пример 322.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



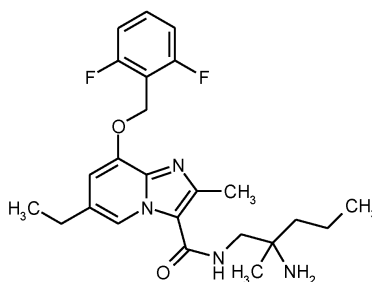
74 мг (0.10 ммоль) ent-бензил{1-[(2-циклопропил-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 357А в атмосфере аргона поместили в 1 мл этанола, разбавили 11 мг (0.01 ммоль) 10%-ного палладия на угле и гидрировали 1 ч при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом и сгустили. Продукт растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 41 мг целевого соединения (82% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.86$ (t, 3H), 0.92-0.98 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 1.21-1.42 (m, 4H), 1.54-2.00 (br. s, 2H), 2.25-2.34 (m, 4H), 3.15-3.29 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.54 (s, 1H).

Пример 323.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-этил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



25 мг (0.04 ммоль, чистота 76%) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-этил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата

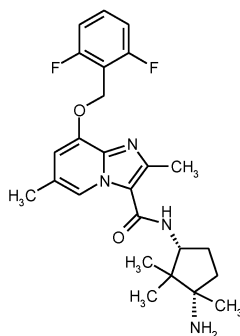
метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамата из примера 359А растворили в 0.5 мл этанола и в атмосфере аргона разбавили 2.3 мг (0.002 ммоль) 10%-ного палладия на угле. Затем реакционную смесь гидрировали 2 ч при КТ при нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, промыли этанолом, фильтрат сгустили и высушили в высоком вакууме. Осадок очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 40/1). Получили 2.8 мг целевого соединения (13% теор. выхода, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 445$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 3H), 1.23 (t, 6H), 1.30-1.40 (m, 6H), 1.42-1.57 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 1H), 8.48-8.51 (m, 1H).

Пример 324.

N-[(1R,3S)-3-Амино-2,2,3-триметилциклопентил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



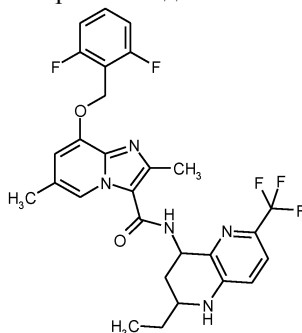
75 мг (0.23 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 112 мг (0.29 ммоль) НАТУ и 0.20 мл (1.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 2.2 мл ДМФ, перемешивали 10 мин, затем при КТ разбавили 63 мг (0.29 ммоль) (1S,3R)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-диамин дигидрохлорида и перемешивали один час при КТ. Реакционный раствор разбавили TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили и высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в дихлорметане, один раз промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили. Получили 90 мг целевого соединения (85% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.86$ -0.92 (m, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.70 (t, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.65 (s, 1H).

Пример 325.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-[2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



50 мг (0.15 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 69 мг (0.18 ммоль) НАТУ и 0.13 мл (0.75 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.5 мл ДМФ, перемешивали 10 мин, затем при КТ разбавили 51 мг (0.18 ммоль) ent-2-этил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-амин гидрохлорида из примера 361А и 2.5 часа при КТ перемешивали. Реакционную смесь разбавили водой, образовавшуюся твердую фазу отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 66 мг целевого соединения (76% теор. выхода).

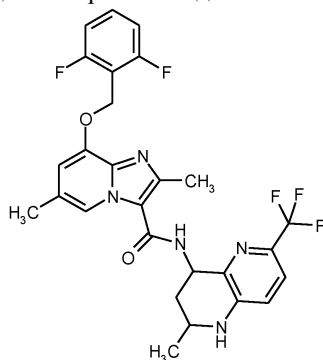
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESpos): $m/z = 560$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.99$ (t, 3H), 1.48-1.72 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.57

(s, 3H), 3.49-3.59 (m, 1H), 5.20-5.27 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.54-7.65 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.50 (s, 1H).

Пример 326.

ent-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-[2-метил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



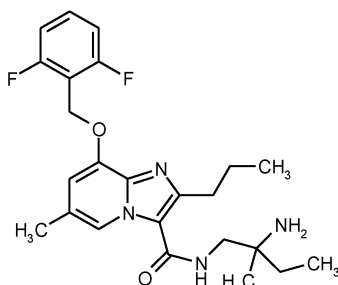
49 мг (0.15 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 67 мг (0.18 ммоль) НАТУ и 0.13 мл (0.74 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.5 мл ДМФ, при КТ разбавили 47 мг (0.18 ммоль) ent-2-метил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-амин гидрохлорида из примера 363А и перемешивали 3 ч при КТ. Реакционную смесь разбавили водой, образовавшуюся твердую фазу отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 63 мг целевого соединения (74% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESpos): $m/z = 546$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.91$ -0.97 (m, 1H), 1.23 (d, 3H), 1.62-1.73 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.56 (br. s., 3H), 3.66-3.78 (m, 1H), 5.20-5.27 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.76-6.82 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

Пример 327.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



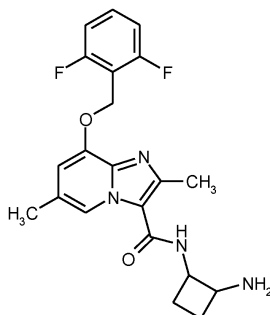
В атмосфере аргона 107 мг (0.18 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метил-2-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилбутан-2-ил}карбамата из примера 366А поместили в 3 мл ДМФ разбавили 15 мг 10%-ного палладия на активированном угле и гидрировали 2 ч при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь отфильтровали через целит, хорошо повторно промыли ДМФ и сгустили. Осадок растворили в этаноле, снова отфильтровали через целит и сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/7N аммиака в метаноле: 1/0 к 5/1). Получили 77 мг целевого соединения (93% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESpos): $m/z = 445$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.82$ -0.93 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 1.31-1.45 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.41 (s, 1H).

Пример 328.

ent-N-(2-Аминоциклобутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер А)



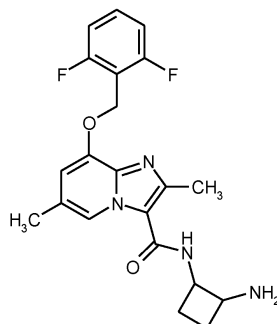
77 мг (0.15 ммоль) ent-трет-бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]циклобутил}карбамата (энантиомер А) из примера 368А поместили в 0.8 мл диэтилового эфира, разбавили 0.77 мл (1.54 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 56 мг целевого соединения (89% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 401$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32-1.45$ (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (br. s., 3H), 3.25-3.30 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

Пример 329.

ent-N-(2-Аминоциклобутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



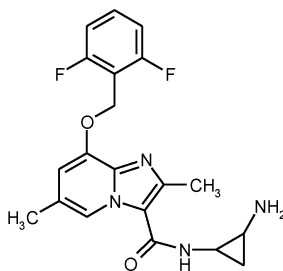
67 мг (0.13 ммоль) ent-трет-бутил {2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]циклобутил}карбамата (энантиомер В) из примера 369А поместили в 0.7 мл диэтилового эфира, разбавили 0.67 мл (1.34 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 51 мг целевого соединения (94% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 401$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.32-1.45$ (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (br. s., 3H), 3.25-3.30 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

Пример 330.

рац-N-(2-Аминоциклопропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 206 мг (0.54 ммоль) НАТУ и 0.47 мл (2.71 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.34 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Реакционную смесь медленно по каплям до-

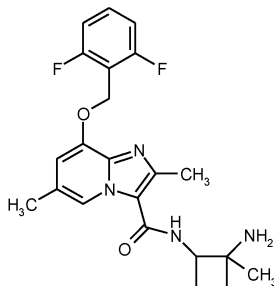
бавили к 0.54 мл (1.13 ммоль) рац-циклопропан-1,2-диамин гидрохлорида в 0.45 мл ДМФ и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, и осадок очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 10/1). Получили 18 мг целевого соединения (10% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 387$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.66-0.72$ (m, 1H), 0.73-0.79 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

Пример 331.

рац-N-(2-Амино-2-метилциклобутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



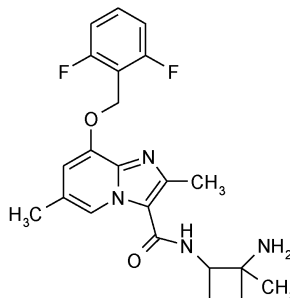
150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 206 мг (0.54 ммоль) НАТУ и 0.47 мл (2.71 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.34 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Реакционную смесь медленно по каплям добавили к 0.54 мл (1.81 ммоль) рац-1-метилциклобутан-1,2-диаминдигидрохлорида (описано в К.-Н. Scholz; J. Hinz; H.-G. Heine; W. Hartmann, Liebigs Annalen der Chemie, 1981, 248-255; Duschinsky; Dolan Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 2079, 2082) в 0.9 мл ДМФ и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Сгущенные фракции растворили в дихлорметане и небольшим количеством метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 100 мг целевого соединения (52% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.12$ (s, 3H), 1.57-1.73 (m, 3H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.51 (br. s., 3H), 4.20 (q, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.38 (s, 1H).

Пример 332.

ent-N-[2-Амино-2-метилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



95 мг рац-N-[2-амино-2-метилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо-[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид (пример 331) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 20 мл/мин; температура: 20°C, детекция: 250 нм].

Энантиомер А: 29 мг (>99% ee).

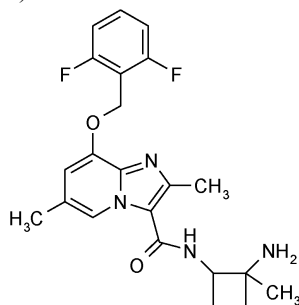
$R_t = 9.47$ мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 30°C; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.55$ мин; MS (ESpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta = 1.12$ (s, 3H), 1.55-1.75 (m, 3H), 1.85-2.01 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.21 (q, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.38 (s, 1H).

Пример 333.

ent-N-[2-Амино-2-метилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



95 мг рац-N-[2-амино-2-метилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 331) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток 20 мл/мин; температура: 20°C, детекция: 250 нм].

Энантиомер В: 32 мг чистота 90%, >83% ee).

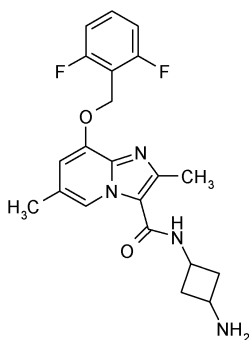
R_t = 15.21 мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 30°C; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.55 мин; MS (ESpos): m/z = 415 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 1.12 (s, 3H), 1.55-1.75 (m, 3H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.21 (q, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.38 (s, 1H).

Пример 334.

N-(3-Аминоциклобутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (смесь цис/транс)



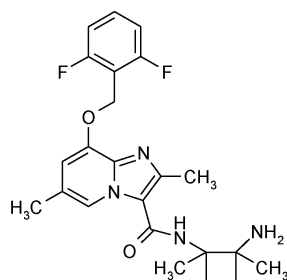
287 мг (1.81 ммоль) циклобутан-1,3-диаминдигидрохлорида (смесь цис/транс) разбавили 0.75 мл ДМФ, 0.94 мл (5.42 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 0.75 мл ДМСО и один час при КТ перемешивали. Суспензию нагрели до 60°C. Добавили 0.75 мл ДМСО и затем разбавили раствором из 150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 0.16 мл (0.90 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 206 мг (0.54 ммоль) НАТУ в 1.3 мл ДМФ, который предварительно перемешивали 10 мин при КТ. Перемешивали 30 мин при 60°C, затем разбавили водой и TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок сгустили. Получили 110 мг целевого соединения (60% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.60 мин; MS (ESpos): m/z = 401(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 1.66-1.82 (m, 3H), 1.94-2.06 и 2.19-2.27 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.97-3.08 и 3.91-4.03 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.52-7.64 (m, 1H), 7.92 и 8.08 (d и d, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H).

Пример 335.

рац-N-[2-Амино-1,2-диметилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



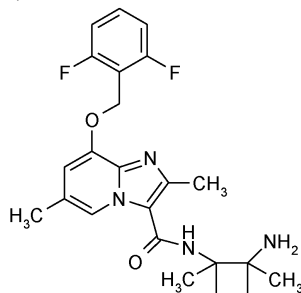
451 мг (2.41 ммоль) рац-1,2-диметилциклобутан-1,2-диаминдигидрохлорида (описано в К.-Н. Scholz; J. Hinz; H.-G. Heine; W. Hartmann, Liebigs Annalen der Chemie, 1981, 248-255; J. L. Gagnon; W. W. Zajac, Synthetic Communications 1996, 26, 837-846) разбавили 1 мл ДМФ, 1.26 мл (7.22 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 2 мл ДМСО и перемешивали при 60°C. Раствор из 200 мг (0.60 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 0.21 мл (1.20 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 275 мг (0.72 ммоль) НАТУ в 1.8 мл ДМФ, который предварительно перемешивали 10 мин при КТ, по каплям добавили. Раствор перемешивали 30 мин при 60°C, затем разбавили водой и TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок сгустили. Получили 198 мг целевого соединения (77% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин; MS (ESpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta = 1.23$ (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.60-1.76 (m, 3H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

Пример 336.

ent-N-[(2-Амино-1,2-диметилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



190 мг рац-N-[2-амино-1,2-диметилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (пример 335) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 45% изопропанол, 50% изогексан, 5% + изопропанол + 2% диэтиламин, поток 20 мл/мин; температура: 25°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер А: 20 мг (>99% ee).

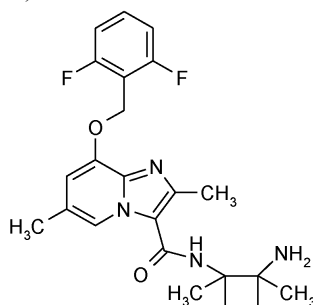
$R_t = 6.26$ мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; 30°C; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.59$ мин; MS (ESpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta = 1.25$ (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.82 (m, 3H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

Пример 337.

ent-N-[(2-амино-1,2-диметилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



190 мг рац-N-[(1S,2S)-2-амино-1,2-диметилциклобутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (пример 335) разделили на хиральной фазе на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 45% изопропанол, 50% изогексан, 5% + изопропанол + 2% диэтиламин, поток 20 мл/мин; температура: 25°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер В: 16 мг (>99% ee).

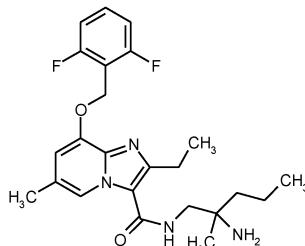
R_t = 13.44 мин [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 30°C; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.59 мин; MS (ESpos): m/z = 429 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 1.26 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.61-1.78 (m, 3H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

Пример 338.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида



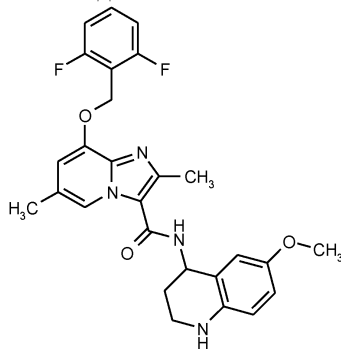
180 мг (0.26 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 370А растворили в 2.8 мл этанола и в атмосфере аргона разбавили 18.2 мг (0.03 ммоль) 20%-ного палладий(II)гидроксида на угле. Затем реакционную смесь гидрировали два часа при КТ при нормальном давлении. Реакционную смесь преобразовали на кизельгуре и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 50/1). Получили 94 мг целевого соединения (81% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.69 мин; MS (ESpos): m/z = 445 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 0.87 (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.26-1.40 (m, 4H), 1.41-1.54 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.14-3.25 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.71 (m, 2H), 8.41 (s, 1H).

Пример 339.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида



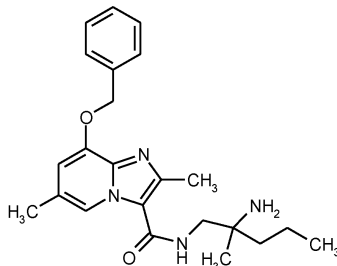
100 мг (0.30 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 126 мг (0.33 ммоль) НАТУ и 117 мг (0.90 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Затем добавили 62 мг (0.35 ммоль) рац-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин, и смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом, TFA и водой и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили. Получили 129 мг (87% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): R_t = 0.82 мин; MS (ESpos): m/z = 493 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.89-2.10 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.42-5.47 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

Пример 340.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-(бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



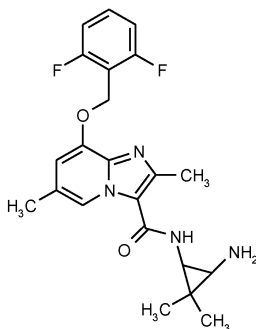
75 мг (0.15 ммоль) рац-трет-бутил-[1-({[8-(бензилокси)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]карбонил}амино)-2-метилпентан-2-ил]карбамата из примера 329А поместили в 0.74 мл диэтилового эфира, разбавили 0.74 мл (1.47 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавили 0.74 мл (1.47 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Затем сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 57 мг целевого соединения (96% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESpos): $m/z = 395$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.24-1.43 (m, 4H), 1.52-1.92 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 8.45 (s, 1H).

Пример 341.

рац-N-(3-Амино-2,2-диметилциклопропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (рацемат)



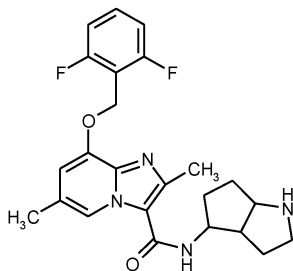
195 мг (1.13 ммоль) рац-3,3-диметилциклопропан-1,2-диаминдигидрохлорида (описано в G.-Q. Feng et al., Tetrahedron: Asymmetry 2006, 17, 2775-2780) разбавили 0.5 мл ДМФ и 0.39 мл (2.26 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Раствор из 150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 0.47 мл (2.71 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 206 мг (0.54 ммоль) НАТУ в 1.34 мл ДМФ, который предварительно перемешивали 10 мин при КТ, по каплям добавили к реакционной смеси. Перемешивали 30 мин при КТ, затем разбавили водой и ТФА и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок сгустили. Получили 78 мг целевого соединения (40% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 0.99$ (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.39-8.43 (m, 1H).

Пример 342.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-(октагидроциклопента[b]пиррол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



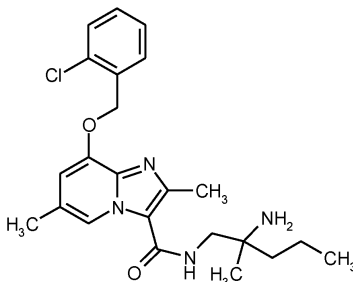
115 мг (0.21 ммоль) рац-трет-бутил-4-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]гексагидроциклопента[б]пиррол-1(2Н)-карбоксилата из примера 371А поместили в 1 мл диэтилового эфира, разбавили 1 мл (2.13 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали 4 часа при КТ. Реакционную смесь сгустили, осадок разбавили дихлорметаном и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок лиофилизировали. Получили 72 мг целевого соединения (75% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.57$ мин; MS (ESpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.47$ -1.66 (m, 4H), 1.67-1.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.68-2.79 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.58 (t, 1H), 4.12-4.24 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.53-7.66 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.37 (s, 1H).

Пример 343.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2-хлорбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

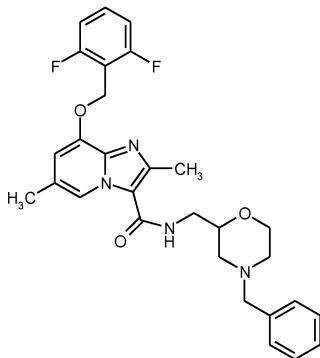


80 мг (0.19 ммоль) рац-трет-бутил(1-[(8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино}-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 330А, 33 мг (0.21 ммоль) 2-хлорбензилхлорида, 135 мг (0.41 ммоль) карбоната цезия и 3.1 мг (0.02 ммоль) йодида калия поместили в 3.6 мл ДМФ и в течение 30 мин в предварительно разогретой до 60°C масляной ванной печи нагревали. Реакционный раствор сгустили и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в 1 мл диэтилового эфира, разбавили 0.94 мл (1.88 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: метанол/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 49 мг целевого соединения (61% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺.

Пример 344.

рац-N-[(4-Бензилморфолин-2-ил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



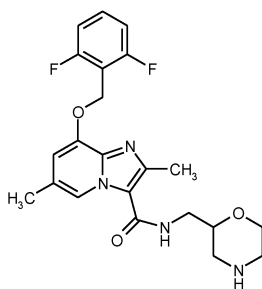
20 мг (0.06 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 25 мг (0.07 ммоль) НАТУ и 0.05 мл (0.30 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 0.4 мл ДМФ и перемешивали 20 мин. Затем при 0°C добавили 24.8 мг (0.12 ммоль) рац-1-(4-бензилморфолин-2-ил)метанамина и перемешивали 60 мин при 0°C. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 31 мг целевого соединения (94% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 1.94$ мин; MS (ESpos): $m/z = 521$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.78$ -1.88 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.37 (s, 1H).

Пример 345.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-(морфолин-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



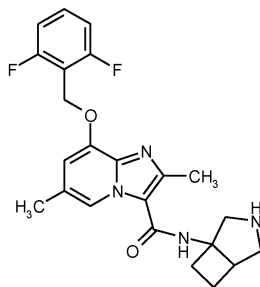
78 мг (0.15 ммоль) рац-N-[(4-бензилморфолин-2-ил)метил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид из примера 344 в атмосфере аргона поместили в 1.6 мл этанола, разбавили 16 мг (0.02 ммоль) 10%-ного палладия на угле и гидрировали один час при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр марки Millipore, повторно промыли этанолом и сгустили в вакууме. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 43 мг целевого соединения (63% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 2.31$ (s, 3H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.62-2.78 (m, 3H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.42 (s, 1H).

Пример 346.

рац-N-(3-азабицикло[3.2.0]гепт-1-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



95 мг (0.18 ммоль) рац-трет-бутил-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоксилата из примера 372А поместили в 0.9 мл диэтилового эфира, разбавили 0.88 мл (1.77 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили, осадок разбавили дихлорметаном и каплей метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 70 мг целевого соединения (90% теор. выхода).

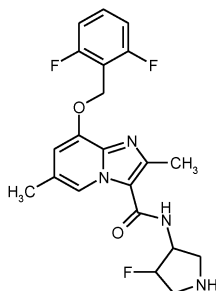
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.38$ -1.48 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.31 (s,

3H), 2.48 (s, 3H), 2.65-2.74 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).

Пример 347.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-(4-фторпирролидин-3-ил)-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



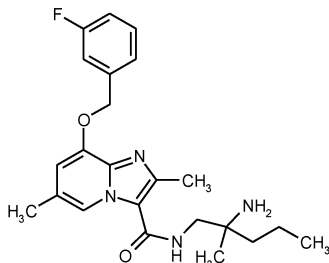
98 мг (0.15 ммоль) рац-трет-бутил-3-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат трифторацетата из примера 373А поместили в 0.8 мл диэтилового эфира, разбавили 0.77 мл (1.54 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь повторно разбавили 0.77 мл (1.54 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, сгустили и лиофилизировали. Получили 64 мг целевого соединения (99% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.63$ мин; MS (ESpos): $m/z = 419$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.13$ -1.35 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.76 (t, 1H), 2.90-3.04 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 4.26-4.42 (m, 1H), 5.02-5.21 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

Пример 348.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(3-фторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

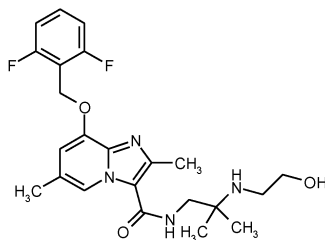


80 мг (0.19 ммоль) рац-трет-бутил(1-[(8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино)-2-метилпентан-2-ил)карбамата из примера 330А, 39 мг (0.21 ммоль) 3-фторбензилбромид, 135 мг (0.41 ммоль) карбоната цезия и 3.1 мг (0.02 ммоль) йодида калия поместили в 3.6 мл ДМФ и нагревали в течение 30 мин в предварительно разогретой до 60°C масляной ванной печи. Реакционный раствор сгустили и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в 0.9 мл диэтилового эфира, разбавили 0.94 мл (1.88 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель:ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок лиофилизировали. Получили 51 мг целевого соединения (64% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESpos): $m/z = 413$ (M+H)⁺.

Пример 349.

8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-метилпропил}-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



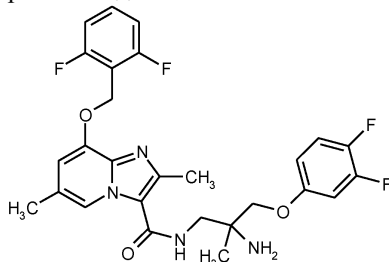
100 мг (0.25 ммоль) N-(2-амино-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида из примера 74 в поместили 1 мл ДМФ и разбавили 0.023 мл (0.30 ммоль) йодозэтанола и 69 мг (0.50 ммоль) карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Добавили 0.23 мл (3.0 ммоль) йодозэтанола и 69 мг (0.50 ммоль) карбоната калия, и смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавили водой и ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили и высушили в высоком вакууме. Получили 5 мг целевого соединения (4% теор. выхода, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 447$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.05$ (s, 6H), 1.54 (t, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.24 (d, 2H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.42 (q, 2H), 4.48 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H).

Пример 350.

рац-N-[2-Амино-3-(3,4-дифторфенокси)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида



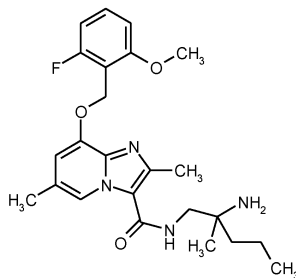
51 мг (0.15 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А с 64.5 мг (0.17 ммоль) НАТУ и 0.13 мл (0.77 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1 мл ДМФ и перемешивали 20 мин. Затем при 0°C добавили 40 мг (0.19 ммоль) рац-3-(3,4-дифторфенокси)-2-метилпропан-1,2-диамина из примера 391А и перемешивали 45 мин при 0°C. Реакционный раствор разбавили ацетонитрилом и TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили и лиофилизировали. Получили 62 мг целевого соединения (72% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.80$ мин; MS (ESpos): $m/z = 531$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.29$ (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (br. s., 3H), 3.49-3.66 (m, 2H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04-7.13 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.39 (q, 1H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.43 (s, 1H).

Пример 351.

рац-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2-фтор-6-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида



50 мг (0.14 ммоль, чистота 94%) 8-[(2-фтор-6-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 375А с 57 мг (0.15 ммоль) НАТУ и 0.12 мл (0.68 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 0.9 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем при 0°C

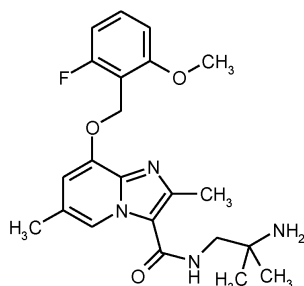
добавили 28 мг (0.15 ммоль) рац-2-метилпентан-1,2-диамин дигидрохлорида из примера 326А и 30 мин при 0°C перемешивали. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 45 мг целевого соединения (71% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESpos): $m/z = 443$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.87$ (t, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.22-1.44 (m, 4H), 1.72-2.11 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.87-6.95 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.44 (s, 1H).

Пример 352.

N-(2-Амино-2-метилпропил)-8-[(2-фтор-6-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



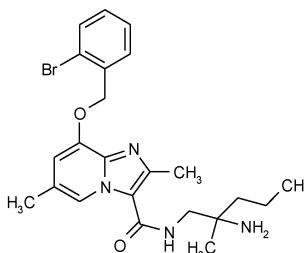
50 мг (0.14 ммоль, чистота 94%) 8-[(2-фтор-6-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 375А с 57 мг (0.15 ммоль) НАТУ и 0.07 мл (0.41 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 0.9 мл ДМФ и перемешивали 20 мин при КТ. Затем при 0°C добавили 0.02 мл (0.15 ммоль) 1,2-диамино-2-метилпропан и 30 мин при 0°C перемешивали. Реакционный раствор разбавили водой/TFA и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 48 мг целевого соединения (83% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.05$ (s, 6H), 1.47-1.78 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.86-6.95 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.49 (q, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.44 (s, 1H).

Пример 353.

N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2-бромбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид

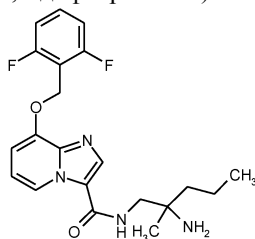


80 мг (0.19 ммоль) рац-трет-бутил(1-[(8-гидрокси-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил]амино}-2-метилпентан-2-ил)карбамат 330А, 53 мг (0.21 ммоль) 2-бромбензилбромида, 135 мг (0.41 ммоль) карбоната цезия и 3.1 мг (0.02 ммоль) йодида калия поместили в 3.6 мл ДМФ и в течение 30 мин нагревали в предварительно разогретой до 60°C масляной ванной печи. Реакционный раствор сгустили и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в диэтиловом эфире, разбавили 0.94 мл (1.88 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат сгустили, и осадок лиофилизировали. Получили 60 мг целевого соединения (67% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESpos): $m/z = 473$ (M+H)⁺.

Пример 354.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



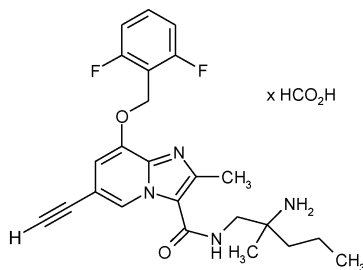
117 мг (0.18 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 376А в атмосфере аргона поместили в 1.9 мл этанола, разбавили 19.2 мг (0.02 ммоль) 10%-ного палладия на угле и гидрировали 1 ч при нормальном давлении при КТ. Реакционную смесь распределили на целите и очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан/2N аммиака в метаноле = 40/1 до 30/1). Получили 30 мг целевого соединения (41% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESpos): $m/z = 403$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta = 0.86$ (t, 4H), 0.95 (s, 3H), 1.18-1.43 (m, 4H), 1.44-1.56 (m, 1H), 3.12-3.23 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.99-7.11 (m, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.53-7.65 (m, 1H), 8.17-8.26 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.08 (d, 1H).

Пример 355.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-этинил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиат



161 мг (0.28 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-этинил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамата из примера 359А и 0.2 мл анизола поместили в 2.5 мл дихлорметана при 0°C и разбавили 2.5 мл 70%-ного раствора фтороводорода в пиридине. Затем перемешивали 6 ч при комнатной температуре, и смесь выдерживали при -20°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавили 20 мл дихлорметана, при 0°C по каплям добавили к 100 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и перемешивали 30 мин при 0°C. Обе фазы разделили, органическую фазу промыли дважды насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз водой, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Получили 107 мг (78% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

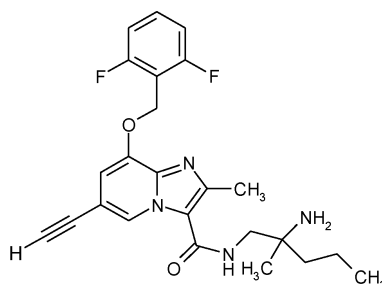
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.76$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 441$ ($M-HCO_2H+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 0.86-0.93 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.30-1.55 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

Пример 356.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-этинил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



88 мг (0.18 ммоль) ent-N-(2-амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-этинил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиата из примера 355 растворили в дихлорметане и

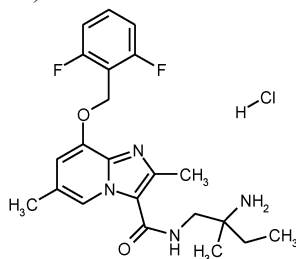
дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 79 мг указанного в заголовке соединения (99% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESpos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [ppm] = 0.82-0.90 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.25-1.41 (m, 4H), 1.68-2.15 (br. s, 2H), 3.17-3.32 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 8.80 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

Пример 357.

ent-N-(2-Амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорида (энантиомер А)



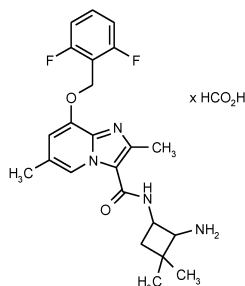
302 мг (0.71 ммоль) ent-N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А) из примера 200 поместили в 5.7 мл диэтилового эфира, разбавили 0.43 мл (0.85 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем сгустили растворитель. Получили 326 мг целевого соединения (99% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин MS (ESIpos): $m/z = 417$ ($M-HCl+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 0.95 (t, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.55-1.73 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.41-3.56 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.06 (br. s, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.54-7.66 (m, 1H), 7.87 (br. s, 3H), 8.11 (br. s, 1H), 8.50 (s, 1H).

Пример 358.

N-(2-Амино-3,3-диметилциклобутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (смесь изомеров)

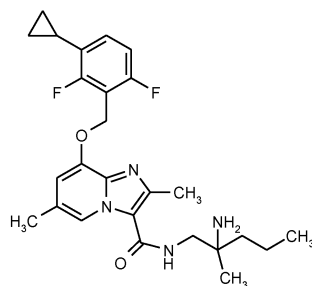


200 мг (0.60 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (пример 21А), 218 мг (0.57 ммоль) НАТУ и 308 мг (2.39 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 3.5 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Затем реакционную смесь к смеси 296 мг (1.50 ммоль) 3,3-диметилциклобутан-1,2-диаминдигидрохлорида (смесь изомеров; описано в: K. Scholz et al., Liebigs Annalen der Chemie, 1981, (2), 248-55; D. Hossain et al. Synthetic Communications 2012, 42, 1200-1210; M. Klapper et al. Angewandte Chemie 2003, 115, 4835-4690) и 467 мг (3.61 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, растворили в 0.7 мл ДМФ, по каплям добавили и перемешивали 30 мин при КТ. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Получили 131 мг (44% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 429$ ($M+H$)⁺.

Пример 359.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



Смесь 159 мг (0.21 ммоль) *ent*-бензил{1-[(8-[(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 383А и 45 мг (0.04 ммоль) 10%-ным гидроксидом палладия на угле в 5.4 мл этанола гидрировали в течение 1 ч при КТ и нормальном давлении. Затем отфильтровали через фильтр марки Millipore. Фильтрат сгустили и осадок очистили с помощью толстослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1). Фракцию продукта растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 75 мг указанного в заголовке соединения (73% теор. выхода).

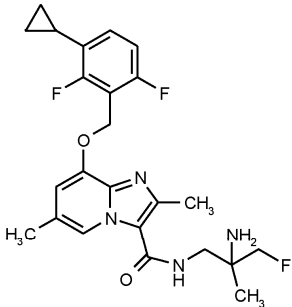
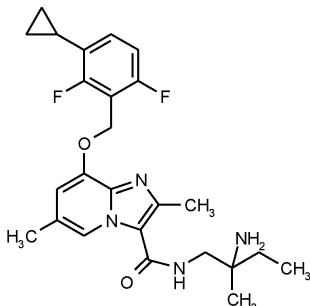
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.81$ мин; MS (ESpos): $m/z = 471$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ppm] = 0.71-0.78 (m, 2H), 0.83-0.91 (m, 3H), 0.94-1.04 (m, 5H), 1.26-1.41 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.16-3.28 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.07-7.22 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 1H), 8.47 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

По аналогии с Примером 359 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 15, в которых соответствующие Cbz-защищенными аминами Amine гидрировали палладием/углем (10%-ный; 0.1-0.3 экв.) в этанол при КТ при нормальном давлении при описанных условиях реакции. Время реакции составило при этом 1-3 ч.

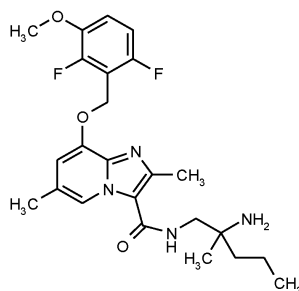
Таблица 15

Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
360	<i>ent</i> -N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (36% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.64$ мин MS (ESpos): $m/z = 447$ (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0.87 (t, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 2H), 1.41 - 1.69 (br. s, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.14 - 3.26 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 8.48 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].
361	<i>ent</i> -N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (77% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESpos): $m/z = 451$ (M+H) ⁺ ¹ H-ЯМР (400 MHz, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1.03 (d, 3H), 1.57 - 1.71 (br. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.23 - 3.38 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.09 - 4.15 (m, 1H), 4.20 - 4.26 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

362	N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (72% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.75$ мин MS (ESpos): $m/z = 461$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 0.72 - 0.78 (m, 2H), 0.94 - 1.01 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 1.99 - 2.43 (br. s, 2H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.25 - 3.40 (m, 2H), 4.10 - 4.16 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.07 - 7.22 (m, 2H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), [дополнительный сигнал под пиком растворителя].
363	ent-N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(3-циклопропил-2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (62% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.76$ мин MS (ESpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 0.72 - 0.78 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 0.94 - 1.03 (m, 5H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.16 - 3.29 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.07 - 7.22 (m, 2H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

Пример 364.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



Смесь 205 мг (0.28 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифтор-3-метоксибензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 386А и 59 мг (0.06 ммоль) 10%-ным гидроксидом палладия на угле в 7.1 мл этанола гидрировали в течение 2 ч при КТ и нормальном давлении. Затем отфильтровали через фильтр марки Millipore. Фильтрат вращали и осадок очистили с помощью толстослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 7.5/1). Фракцию продукта растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 80 мг указанного в заголовке соединения (63% теор. выхода).

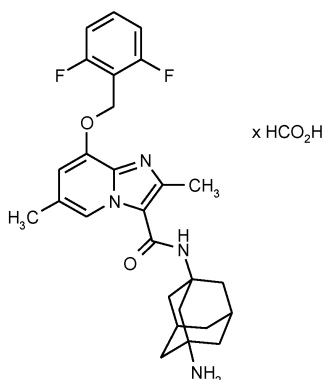
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESpos): $m/z = 461$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 0.87 (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.24-1.40 (m, 4H), 1.50-1.90 (br. s, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H), 8.47 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

Пример 365.

N-(3-Аминоадамантан-1-ил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксиамида формиат

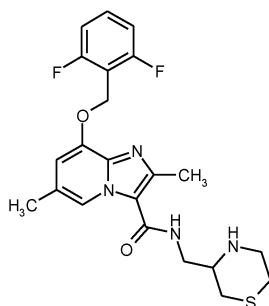


150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты примера 21А, 206 мг (0.54 ммоль) НАТУ и 117 мг (0.90 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1.3 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Затем реакционную смесь к смеси по каплям добавили 324 мг (1.35 ммоль) адамантан-1,3-диаминдигидрохлорида (G. Senchyk et al., *Inorganica Chimica Acta*, 2009, 362(12), 4439-4448) и 700 мг (5.42 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.6 мл ДМФ и 3.2 мл ДМСО при 60°C и перемешивали 1 ч при 60°C. Реакционную смесь охладили и отфильтровали. Фильтрат очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Получили 60 мг (25% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.66$ мин; MS (ESpos): $m/z = 481$ (M+H)⁺.

Пример 366.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-2,6-диметил-N-(тиоморфолин-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

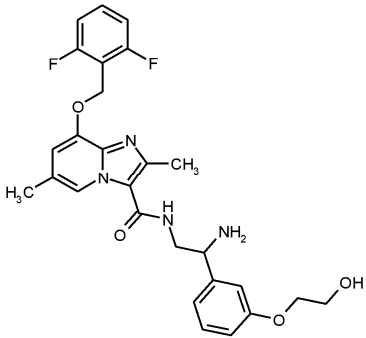
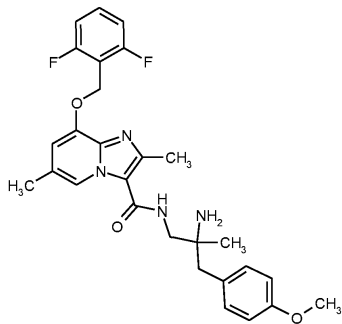
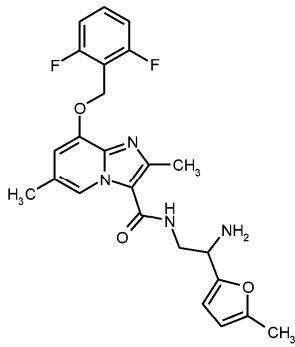


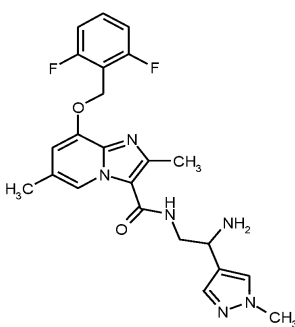
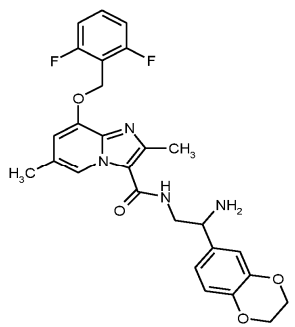
13 мг (0.1 ммоль) 1-(тиоморфолин-3-ил)метанамина (s. A. Ereemeev et. al., *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 21(10), 2239-41; 1985) поместили в 96-луночный мультититровальный планшет с глубокими лунками. Поочередно добавили раствор 33 мг (0.1 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А в 0.3 мл ДМФ и раствор 45 мг (0.12 ммоль) НАТУ в 0.3 мл ДМФ. После добавления 20 мг (0.2 ммоль) 4-метилморфолина смесь встряхивали при КТ в течение ночи. Затем отфильтровали и из фильтрата отделили целевое соединение с помощью препаративной ЖХ-МС (метод 12). Содержащие продукт фракции сгустили в вакууме с помощью центробежной сушилки. Осадок фракций продукта растворили каждую в 0.6 мл ДМСО. Фракции объединили и в заключение в центробежной сушилке освободили от растворителя. Получили 17.8 мг (39% теор. выхода).

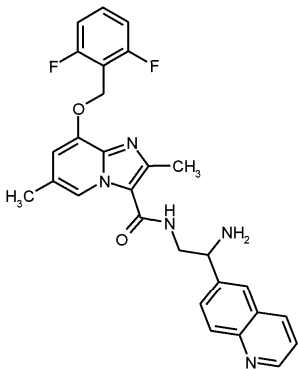
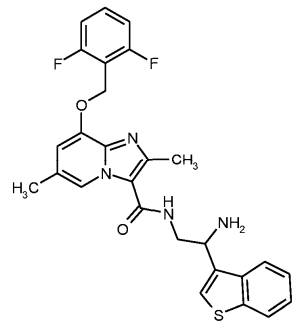
ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESpos): $m/z = 447$ (M+H)⁺.

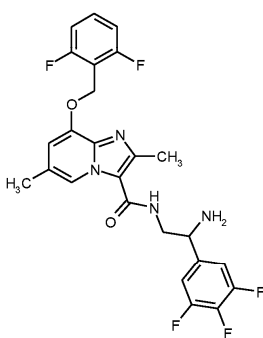
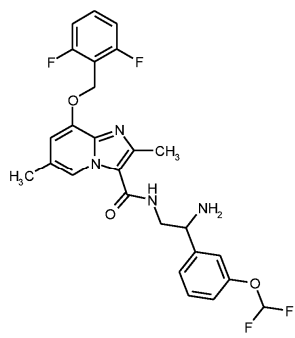
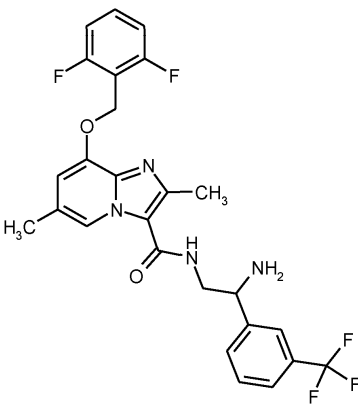
По аналогии с примером 366 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 16, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными или ранее описанными аминами при описанных условиях.

Таблица 16

Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
367	<i>rac</i>-N-{2-амино-2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (17% теор. выхода; чистота 82%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 511 (M+H)^+$
368	<i>rac</i>-N-[2-амино-3-(4-метоксифенил)-2-метилпропил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (36% теор. выхода; чистота 94%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 509 (M+H)^+$
369	<i>rac</i>-N-[2-амино-2-(5-метил-2-фурил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (19% теор. выхода; чистота 89%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.67$ мин MS (ESpos): $m/z = 455 (M+H)^+$

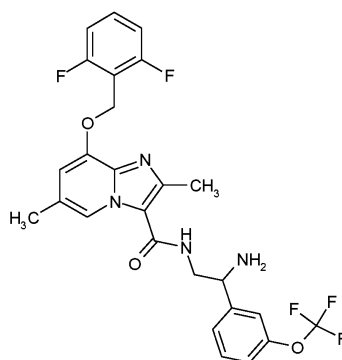
370	<i>rac</i>-N-[2-амино-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (6% теор. выхода; чистота 90%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.62$ мин MS (ESpos): $m/z = 455 (M+H)^+$
371	<i>rac</i>-N-[2-амино-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (1% теор. выхода; чистота 82%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.69$ мин MS (ESpos): $m/z = 509 (M+H)^+$

372	<i>rac</i>-N-[2-амино-2-(хинолин-6-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (6% теор. выхода; чистота 78%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.66$ мин MS (ESpos): $m/z = 502 (M+H)^+$
373	<i>rac</i>-N-[2-амино-2-(1-бензотиофен-3-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (8% теор. выхода; чистота 75%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.74$ мин MS (ESpos): $m/z = 507 (M+H)^+$

374	<i>рац</i>-N-[2-амино-2-(3,4,5-трифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (4% теор. выхода; чистота 91%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 505 (M+H)^+$
375	<i>рац</i>-N-{2-амино-2-[3-(дифторметокси)фенил]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (5% теор. выхода; чистота 80%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 517 (M+H)^+$
376	<i>рац</i>-N-{2-амино-2-[3-(трифторметил)фенил]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (32% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.74$ мин MS (ESpos): $m/z = 519 (M+H)^+$

Пример 377.

рац-N-{2-Амино-2-[3-(трифторметокси)фенил]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



В круглодонной колбе 100 мг (0.31 ммоль) трет-бутил{2-амино-2-[3-(трифторметокси)фенил]этил}карбамата растворили в 2 мл дихлорметана, разбавили 2 мл (8 ммоль) хлороводорода в диоксане (4 М) и 4 ч при КТ перемешивали. Затем выпарили досуха и 30 мг полученной твердой фазы переместили в 96-луночный мультититровальный планшет с глубокими лунками. Поочередно разбавили раствором 33 мг (0.1 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А в 0.3 мл ДМФ и 49 мг (0.13 ммоль) НАТУ в 0.3 мл ДМФ, затем добавили 20 мг (0.2 ммоль) 4-метилморфолина и встряхивали при КТ в течение ночи. Затем реакционную смесь отфильтровали и отделили из фильтрата целевого соединения с помощью препаративной ЖХ-МС (метод 12). Содержащие продукт фракции сгустили в вакууме с помощью центробежной сушилки. Осадок фракций продукта растворили каждый в 0.6 мл ДМСО. Фракции объединили и в заключение в центробежной сушилке освободили от растворителя. Получили 10.3 мг (19% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.75$ мин; MS (ESpos): $m/z = 535$ ($M+H$)⁺.

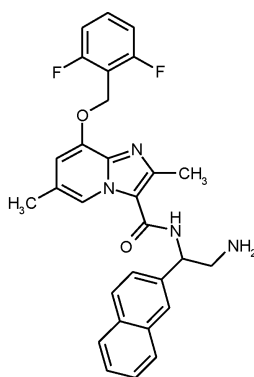
По аналогии с примером 377 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 17, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными или ранее описанными аминами при описанных условиях.

Таблица 17

Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
378	<i>rac</i>-N-[2-амино-2-(3-метоксифенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (9% теор. выхода; чистота 88%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.69$ мин MS (ESpos): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

Пример 379.

рац-N-[2-Амино-1-(2-нафтил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



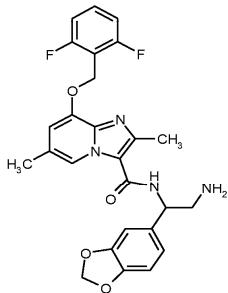
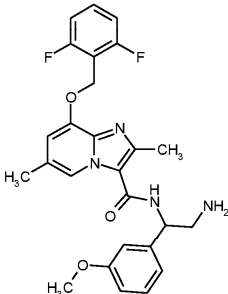
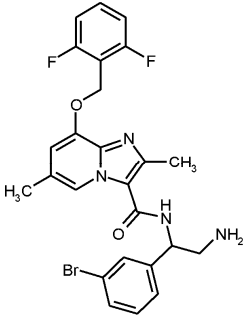
29 мг (0.1 ммоль) трет-бутил[2-амино-2-(2-нафтил)этил]карбамат поместили в 96-луночный мультититровальный планшет с глубокими лунками. Поочередно добавили раствор 33 мг (0.1 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А в 0.3 мл ДМФ и раствор 45 мг (0.12 ммоль) HATU в 0.3 мл ДМФ. После добавления 20 мг (0.2 ммоль) 4-метилморфолина смесь встряхивали при КТ в течение ночи. Затем полностью выпарили растворитель, осадок разбавили 0.6 мл ТФА и встряхивали при КТ в течение ночи. Затем сгустили выпариванием, осадок снова растворили в ДМФ отфильтровали и из фильтрата отделили целевое соединение с помощью препаративной ЖХ-МС (метод 12). Содержащие продукт фракции сгустили в вакууме с помощью центробежной сушилки. Осадок фракций продукта растворили каждый в 0.6 мл ДМСО. Фракции объединили и в заключение в центробежной сушилке освободили от растворителя. Получили 25.8 мг (49% теор. выхода; чистота 94%).

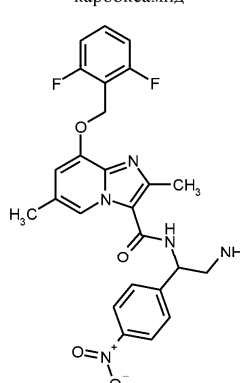
ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.76$ мин; MS (ESpos): $m/z = 501$ (M+H)⁺.

По аналогии с примером 379 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 18, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными или ранее описанными аминами при описанных условиях.

Таблица 18

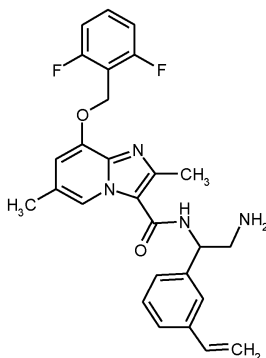
Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
380	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-[3-(трифторметокси)фенил]этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (55% теор. выхода; чистота 87%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.78$ мин MS (ESpos): $m/z = 535$ (M+H)⁺

381	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (69% теор. выхода; чистота 94%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.70$ мин MS (ESpos): $m/z = 495$ (M+H)⁺
382	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-(3-метоксифенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (62% теор. выхода; чистота 89%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.71$ мин MS (ESpos): $m/z = 481$ (M+H)⁺
383	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-(3-бромфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (51% теор. выхода; чистота 92%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.75$ мин MS (ESpos): $m/z = 529$ (M+H)⁺

384	<i>rac</i> -N-[2-амино-1-(4-нитрофенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (53% теор. выхода; чистота 91%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 496$ (M+H) ⁺

Пример 385.

rac-N-[2-Амино-1-(3-этилфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

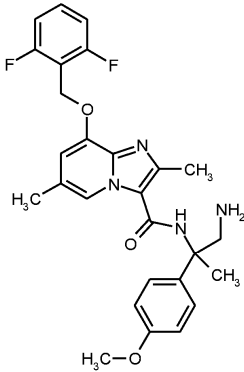
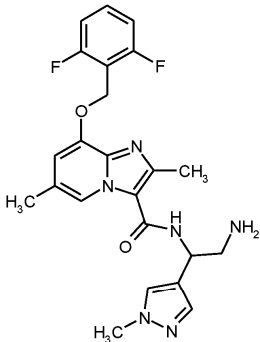
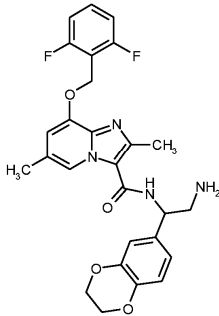


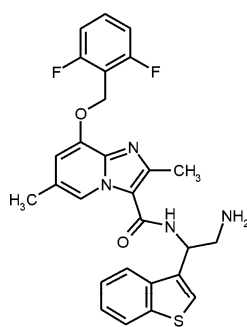
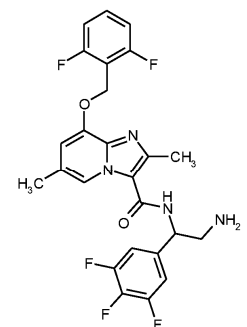
16 мг (0.1 ммоль) 1-(3-винилфенил)этан-1,2-диамина поместили в 96-луночный мультититровальный планшет с глубокими лунками и поочередно разбавили 0.2 мл дихлорметана и раствора 22 мг (0.1 ммоль) ди-трет-бутилкарбоната в 0.2 мл дихлорметана и встряхивали 2 ч при КТ. В колбе растворили 33 мг (0.1 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А и 49 мг (0.13 ммоль) НАТУ в 0.4 мл ДМФ, разбавили 20 мг (0.2 ммоль) 4-метилморфолина и перемешивали 30 мин при КТ. Затем данную смесь отбирали пипеткой в мультититровальный планшет и встряхивали 48 ч при КТ. Растворитель полностью выпарили, осадок разбавили 0.6 мл ТФА и встряхивали при КТ в течение ночи. Затем сгустили выпариванием, осадок растворили в ДМФ отфильтровали и из фильтрата отделили целевое соединение с помощью препаративной ЖХ-МС (метод 12). Содержащие продукт фракции сгустили в вакууме с помощью центробежной сушилки. Осадок фракций продукта растворили каждый в 0.6 мл ДМСО. Фракции объединили и в заключение в центробежной сушилке освободили от растворителя. Получили 2.9 мг (6% теор. выхода).

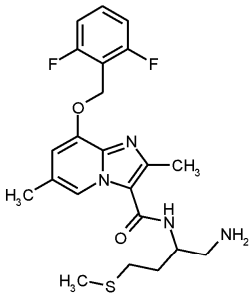
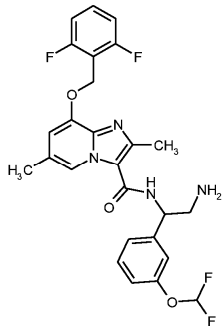
ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 477$ (M+H)⁺.

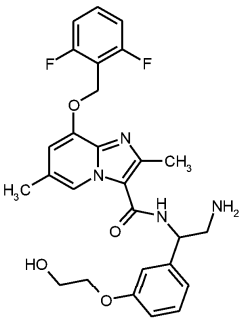
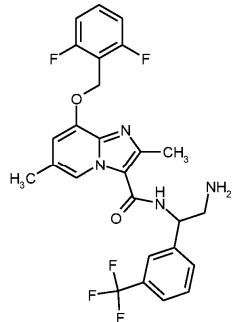
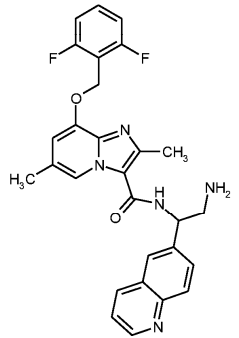
По аналогии с примером 385 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 19, в которых 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту из примера 21А преобразовывали соответствующими, коммерчески доступными или ранее описанными аминами при описанных условиях.

Таблица 19

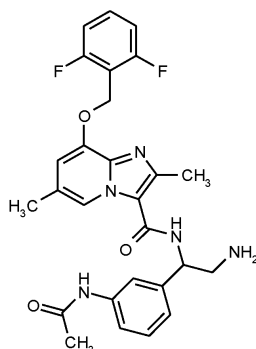
Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
386	<i>rac</i>-N-[1-амино-3-(4-метоксифенил)-2-метилпропан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (16% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.75$ мин MS (ESpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺
387	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (8% теор. выхода; чистота 84%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.62$ мин MS (ESpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺
388	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (12% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.69$ мин MS (ESpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺

389	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-(1-бензотиофен-3-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (22% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.75$ мин MS (ESpos): $m/z = 507$ (M+H)⁺
390	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-(3,4,5-трифторфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (13% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.73$ мин MS (ESpos): $m/z = 505$ (M+H)⁺

391	<i>rac</i>-N-[1-амино-4-(метилсульфанил)бутан-2-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (12% теор. выхода; чистота 84%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.66$ мин MS (ESpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺
392	<i>rac</i>-N-{2-амино-1-[3-(дифторметокси)фенил]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (16% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.72$ мин MS (ESpos): $m/z = 517$ (M+H)⁺

393	<i>rac</i>-N-{2-амино-1-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (8% теор. выхода; чистота 85%)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 511$ (M+H)⁺
394	<i>rac</i>-N-{2-амино-1-[3-(трифторметил)фенил]этил}-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (15% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.77$ мин MS (ESpos): $m/z = 519$ (M+H)⁺
395	<i>rac</i>-N-[2-амино-1-(хинолин-6-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (2% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 8): $R_t = 0.68$ мин MS (ESpos): $m/z = 502$ (M+H)⁺

Пример 396.
rac-N-[1-(3-Ацетамидофенил)-2-аминоэтил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



100 мг (0.14 ммоль) рац-трет-бутил{2-(3-ацетидафенил)-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}этил}карбамат трифторацетата из примера 414А поместили в 0.6 мл диэтилового эфира, разбавили 2.1 мл (4.2 ммоль) 2N хлороводорода в диэтиловом эфире и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь сгустили, осадок разбавили дихлорметаном и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 52 мг целевого соединения (72% теор. выхода).

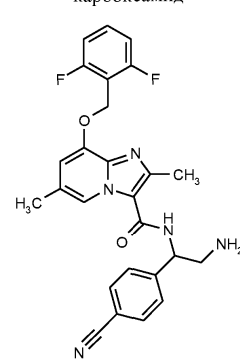
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 508$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 1.62 (br. s, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 4.86-4.94 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 8.11 (br. s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.89 (s, 1H).

По аналогии с примером 396 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 20, в которых ранее описанные Вос-защищенные диамины при описанных условиях реакции преобразовывали раствором хлороводорода.

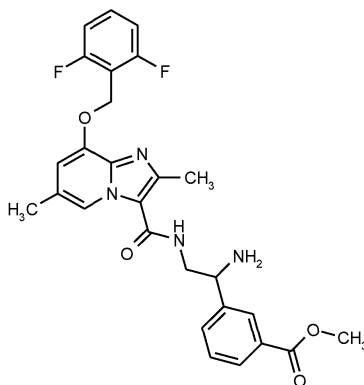
Таблица 20

Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
397	рац-этил-6-{2-амино-1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}этил}пиридин-2-карбоксилат (76% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин MS (ESpos): $m/z = 524$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.97 - 3.11 (m, 2H), 4.37 (q, 2H), 5.14 - 5.19 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 2H), 8.10 - 8.24 (m, 1H), 8.53 (s, 1H).

398	<i>рац</i>-N-[2-амино-1-(4-цианфенил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (76% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин MS (ESpos): $m/z = 476$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (500 MHz, ДМСО-d_6): δ [ppm] = 1.85 (br. s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.93 (d, 2H), 4.98 - 5.06 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 3H), 7.82 (d, 2H), 8.20 (br. s, 1H), 8.37 (s, 1H).

Пример 399.

рац-Метил-3-{1-амино-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]этил}бензоат



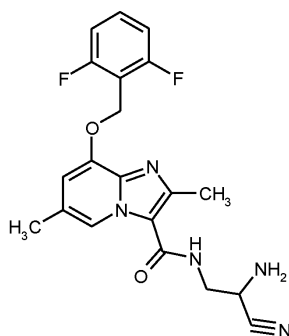
100 мг (0.30 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 126 мг (0.33 ммоль) НАТУ и 117 мг (0.90 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 1 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Затем добавили 67 мг (0.35 ммоль) рац-метил-3-(1,2-диаминоэтил)бензоата, и смесь 2 ч перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом, ТФА и водой и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Содержащие продукт фракции сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, и фильтрат сгустили. Получили 21 мг (13% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 2.11 (br. s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.28 (s, 1H).

Пример 400.

рац-N-(2-Амино-2-цианэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



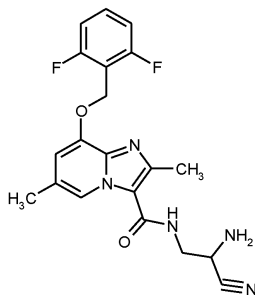
200 мг (0.60 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А поместили в 1.8 мл ДМФ, разбавили 252 мг (0.66 ммоль) НАТУ и 311 мг (2.41 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охладил до 0°C. Медленно по каплям добавили раствор 109 мг (0.69 ммоль) рац-2,3-диаминопропанонитрилдигидрохлорида (коммерчески доступный; s. a. A. H. Cook et al., Journal of the Chemical Society 1949, 3001) и 194 мг (1.51 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.67 мл ДМФ, и смесь перемешивали 1 ч при 0°C. Реакционный раствор разбавили TFA/водой и ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Сгущенный осадок растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 197 мг указанного в заголовке соединения (79% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESpos): $m/z = 400$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 2.30 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 8.10 (t, 1H), 8.45 (s, 1H).

Пример 401.

ent-N-(2-Амино-2-цианэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



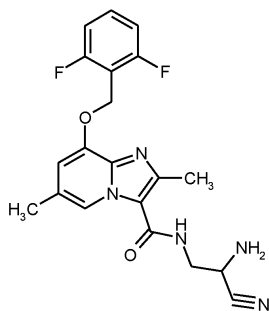
170 мг рац-N-(2-амино-2-цианэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид из примера 400 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, SFC, 250×20 мм, элюент: 70% диоксид углерода, 30% этанол, поток: 80 мл/мин, температура: 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер А: 70 мг (>99% ee).

$R_t = 7.67$ мин [SFC, Daicel Chiralpak AD-H, 250×4.6 мм, 5 мкм, элюент: 70% диоксид углерода, 30% этанол, поток: 3 мл/мин, температура: 30°C, детекция: 220 нм].

Пример 402.

ent-N-(2-Амино-2-цианэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



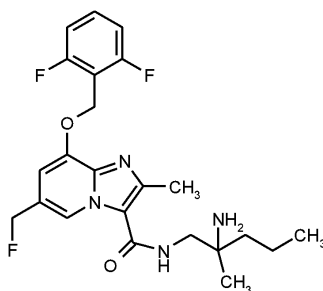
170 мг рац-N-(2-амино-2-цианэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид из примера 400 посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, SFC, 250×20 мм, элюент: 70% диоксид углерода, 30% этанол, поток: 80 мл/мин, температура: 40°C, детекция: 210 нм].

Энантиомер В: 60 мг (>99% ee).

$R_t = 12.45$ мин [SFC, Daicel Chiralpak AD-H, 250×4.6 мм, 5 мкм, элюент: 70% диоксид углерода, 30% этанол, поток: 3 мл/мин, температура: 30°C, детекция: 220 нм].

Пример 403.

ent-N-(2-Амино-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



Смесь 171 мг (0.21 ммоль, чистота 87%) *ent*-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-2-метилпентан-2-ил}карбамат трифторацетата из примера 401А и 11.4 мг 10%-ного палладия на угле (0.01 ммоль) в 17 мл этанола гидрировали в течение 2 ч при комнатной температуре и нормальном давлении. Во время реакции повторно добавили 20 мг 10%-ного палладия на угле (0.02 ммоль) к реакционной смеси. Затем отфильтровали через фильтр, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт с помощью толстослойной хроматографии предварительно очистили (растворитель: дихлорметан/метанол 10/1). Полученный предварительно очищенный продукт повторно очистили на хиральной фазе [колонок: Daicel Chiralpak AY-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% изогексан, 30% изопропанол + 0.2% диэтиламин; поток: 20 мл/мин; температура 23°C; детекция 220 нм]. Получили 13 мг указанного в заголовке соединения (13% теор. выхода).

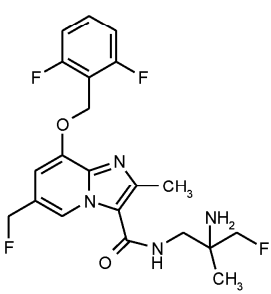
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ppm] = 0.82-0.92 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.25-1.47 (m, 4H), 1.95-2.30 (br.s, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.47 (d_{H-F}, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 1H), 8.77-8.81 (m, 1H).

По аналогии с примером 403 получили указанные в качестве примеров соединения, приведенные в табл. 21, в которых ранее описанные Cbz-защищенные амины из примера 402А и примера 403А гидрировали при описанных условиях.

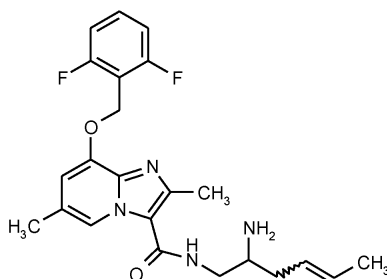
Таблица 21

Пример	Название ИЮПАК / Структура (Выход)	Аналитические данные
404	<i>ent</i> -N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (13% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.67$ мин MS (ESpos): $m/z = 435$ (M+H) ⁺ ¹ H NMR (500 MHz, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ [ppm] = 0.87 (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.16 - 3.28 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.47 (d _{H-F} , 2H), 7.11 (s, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 1H), 8.77 - 8.81 (m, 1H).

405	<i>ent</i>-N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид  (36% теор. выхода)	ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин MS (ESpos): $m/z = 439$ (M+H)⁺ ¹H-ЯМР (500 MHz, ДМСО-d_6): δ [ppm] = 1.01 – 1.07 (m, 3H), 1.70 (br. s, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.30 – 3.40 (m, 2H), 4.10 – 4.16 (m, 1H), 4.20 – 4.26 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.47 (d_{H-F}, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.21 – 7.28 (m, 2H), 7.55 – 7.64 (m, 1H), 7.74 – 7.81 (m, 1H), 8.76 – 8.80 (m, 1H).

Пример 406.

рац-N-[(4E/Z)-2-Аминогекс-4-ен-1-ил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



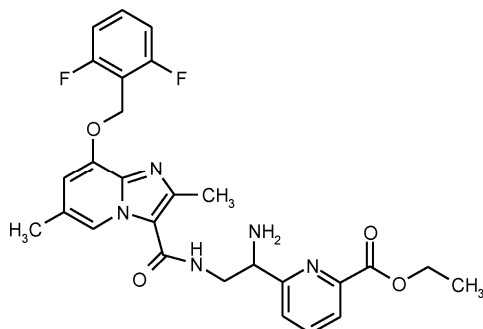
200 мг (0.60 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А поместили в 1.8 мл ДМФ, разбавили 252 мг (0.66 ммоль) НАТУ и 467 мг (3.61 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до 0°C. Медленно по каплям добавили раствор 130 мг (0.69 ммоль) рац-(4E/Z)-гекс-4-ен-1,2-диаминдигидрохлорида и 194 мг (1.51 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.67 мл ДМФ и смесь перемешивали 1 ч при 0°C. Реакционный раствор разбавили TFA/водой и ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Сгущенный осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 114 мг указанного в заголовке соединения (42% теор. выхода, чистота 94%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ [ppm] = 1.56-1.67 (m, 3H), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.29-3.41 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.42-5.58 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 1H), 8.47 (m, 1H).

Пример 407.

рац-Этил-6-{1-амино-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино}этил}пиридин-2-карбоксилат



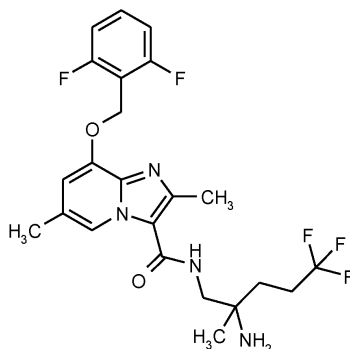
35 мг (0.11 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А поместили в 0.32 мл ДМФ, разбавили 45 мг (0.12 ммоль) НАТУ и 55 мг (0.43 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до 0°C. Медленно по каплям добавили раствор 106 мг (0.13 ммоль) рац-этил-6-(1,2-

диаминоэтил)пиридин-2-карбоксилат-дигидрохлорида (получен из этил-6-{1-амино-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}пиридин-2-карбоксилата посредством обработки 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире и выпаривания реакционной смеси) и 50 мг (0.38 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.12 мл ДМФ и смесь перемешивали 1 ч при 0°C. Реакционный раствор разбавили TFA/водой и ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, и осадок растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт повторно очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол = 10/1). Получили 8.5 мг указанного в заголовке соединения (9% теор. выхода, чистота 65%).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 524$ (M+H)⁺.

Пример 408.

ent-N-(2-Амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер А)



Смесь 1.02 г (1.56 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил}карбамата (энантиомер А) из примера 410А и 332 мг 10%-ного палладия на активированном угле в 40 мл этанола гидрировали 2 ч при комнатной температуре и нормальном давлении. Затем отфильтровали через целит, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 601 мг указанного в заголовке соединения (79% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.73$ мин; MS (ESpos): $m/z = 485$ (M+H)⁺.

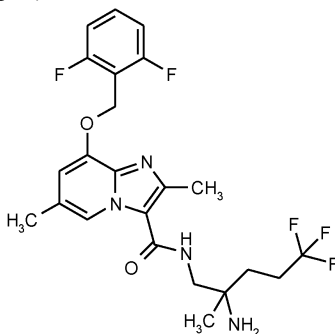
¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 1.02 (s, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.60 (br. s, 2H), 2.27-2.46 (m, 5H), 2.50 (s, 3H; перекрыт пиком растворителя), 3.18-3.29 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

Энантиомер А: около 97% ee.

$R_t = 5.77$ мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 35°C; детекция: 220 нм].

Пример 409.

ent-N-(2-Амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид (энантиомер В)



Смесь 965 мг (1.56 ммоль) ent-бензил{1-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил}карбамата (энантиомер В) из при-

мера 411А и 332 мг 10%-ного палладия на активированном угле в 40 мл этанола гидрировали в течение 2 ч при комнатной температуре и нормальном давлении. Затем отфильтровали через целит, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 586 мг указанного в заголовке соединения (77% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESpos): $m/z = 485$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.02 (s, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.59 (br. s, 2H), 2.27-2.46 (m, 5H), 2.50 (s, 3H; перекрыт пиком растворителя), 3.18-3.29 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

Энантиомер В: около 78% ee.

$R_t = 5.02$ мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 35°C; детекция: 220 нм].

Указанное в заголовке соединение далее очистили следующим образом:

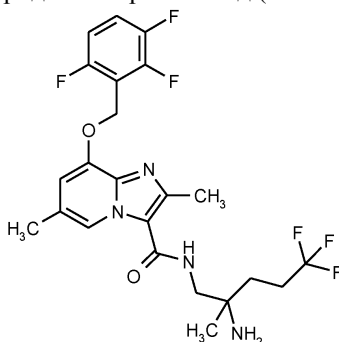
280 мг энантиомера В (около 78% ee) из вышеописанного разделения энантиомеров посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонки: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 50 мл/мин, температура: 23°C; детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, выпарили, разбавили ацетонитрилом/водой и лиофилизировали.

Энантиомер В: 158 мг (> 99% ee; чистота около 97%).

$R_t = 5.05$ мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 35°C; детекция: 220 нм].

Пример 410.

ent-N-(2-Амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



Смесь 550 мг (0.75 ммоль, чистота 87%) ent-бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбонил)амино]-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил}карбамата (энантиомер А) из примера 412А и 160 мг 10%-ного палладия на активированном угле в 19.4 мл этанола гидрировали в течение 2 ч при комнатной температуре и нормальном давлении. Затем отфильтровали через силикагель, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 262 мг указанного в заголовке соединения (69% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESpos): $m/z = 503$ (M+H)⁺.

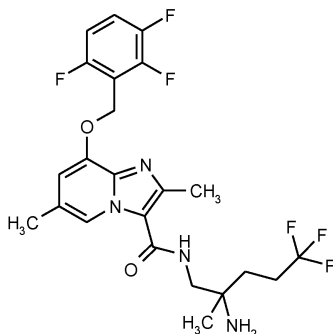
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.03 (s, 3H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.75 (br. s, 2H), 2.27-2.46 (m, 5H), 2.50 (s, 3H; перекрыт пиком растворителя), 3.18-3.29 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.61-7.70 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

Энантиомер А: около 98% ee.

$R_t = 5.70$ мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 35°C; детекция: 220 нм].

Пример 411.

ent-N-(2-Амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



Смесь 535 мг (0.75 ммоль) ent-бензил{1-[(2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино]-5,5,5-трифтор-2-метилпентан-2-ил}карбамата (энантиомер В) из примера 413А и 173 мг 10%-ного палладия на активированном угле в 21 мл этанола в течение 2 ч при комнатной температуре и нормальном давлении гидрировали. Затем отфильтровали через силикагель, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 262 мг указанного в заголовке соединения (68% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESpos): $m/z = 503$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.03 (s, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.60 (br. s, 2H), 2.27-2.46 (m, 5H), 2.50 (s, 3H; перекрыт пиком растворителя), 3.18-3.29 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.61-7.70 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

Энантиомер В: около 78% ee.

$R_t = 4.90$ мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 35°C; детекция: 220 нм].

Указанное в заголовке соединение далее очистили следующим образом:

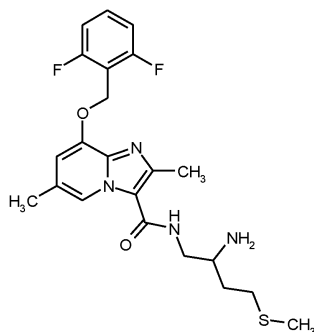
140 мг энантиомера В (около 78% ee) из вышеописанного разделения энантиомеров посредством препаративного разделения на хиральной фазе разделили на энантиомеры [колонок: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250×20 мм, элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин, поток: 20 мл/мин, температура: 23°C; детекция: 220 нм]. Фракции продукта собрали на сухом льду, выпарили, разбавили ацетонитрилом/водой и лиофилизировали.

Энантиомер В: 97 мг (> 99% ee; чистота около 98%).

$R_t = 4.93$ мин [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; поток 1.0 мл/мин; температура: 35°C; детекция: 220 нм].

Пример 412.

рац-N-[2-Амино-4-(метилсульфанил)бутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



150 мг (0.45 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 189 мг (0.50 ммоль) НАТУ и 175 мг (1.35 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина поместили в 2 мл ДМФ и перемешивали 10 мин при КТ. Затем реакционную смесь по каплям добавили к смеси 112 мг (0.54 ммоль) рац-4-(Метилсульфанил)бутан-1,2-диаминдигидрохлорида и 175 мг (1.35 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, растворенного в 0.26 мл ДМФ, при 0°C. Смесь перемешивали 1 ч при 0°C и затем 30 мин при КТ. Реакционный раствор разбавили водой/TFA/ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и

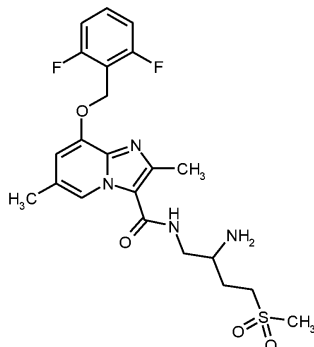
выпарили. Получили 106 мг (51% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESpos): $m/z = 449$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.42-1.52$ (m, 1H), 1.62-1.93 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.49-2.68 (m, 5H; частично перекрыт пиком растворителя), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.25-3.39 (m, 1H; перекрыт пиком растворителя); 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 413.

рац-N-[2-Амино-4-(метилсульфанил)бутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



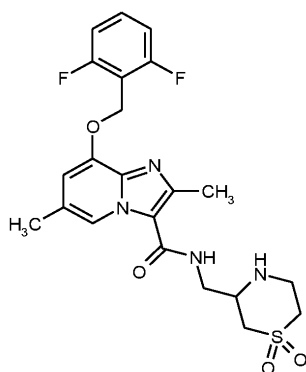
88 мг (0.20 ммоль) рац-N-[2-амино-4-(метилсульфанил)бутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид из примера 412 поместили в 2 мл дихлорметана, охладили до 0°C и при данной температуре порциями разбавили 3-хлорбензолкарбопероксикислоты. Перемешивали 30 мин при 0°C. Затем разбавили дихлорметаном, и фильтрат промыли по одному разу 1N водного раствора едкого натра и водой. Затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и вращали. Получили 53 мг (55% теор. выхода; чистота 98%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.56$ мин.

MS (ESpos): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.57-1.64$ (m, 1H), 1.72 (br. s, 2H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (s, 3H; под пиком растворителя), 2.87-3.00 (m, 4H), 3.14-3.32 (m, 4H; перекрыт пиком растворителя), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 414.

рац-8-[(2,6-Дифторбензил)окси]-N-[(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)метил]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



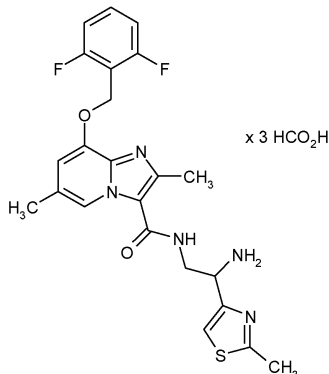
59 мг (0.09 ммоль) рац-трет-бутил-3-[[{8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} карбонил)амино]метил]тиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-доксид трифторацетата из примера 418А растворили в 0.5 мл диэтилового эфира и разбавили 1.28 мл (2.56 ммоль) 2N соляной кислоты в диэтиловом эфире. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем сгустили и очистили исходный продукт с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили, осадок растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 30 мг целевого соединения (74% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин MS (ESIpos): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H), 2.47-2.54 (m, 4H; перекрыт пиком растворителя), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.30-3.47 (m, 3H; перекрыт пиком растворителя), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.48 (s, 1H).

Пример 415.

рац-N-[2-Амино-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)этил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид триформат



100 мг (0.30 ммоль) 8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты из примера 21А, 137 мг (0.36 ммоль) НАТУ и 121 мг (1.20 ммоль) 4-метилморфолина поместили в 1.5 мл ДМФ и перемешивали 60 мин при КТ. Затем добавили 69 мг (0.30 ммоль) рац-1-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)этан-1,2-диамин-дигидрохлорида и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP-C18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.05% муравьиной кислоты). Получили 18 мг (10% теор. выхода) указанного в заголовке соединения.

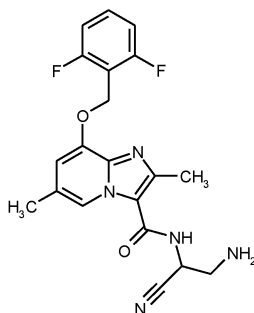
ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.61$ мин.

MS (ESIpos): $m/z = 472$ ($M-3HCO_2H+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 2.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.13 (br.s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.06 (br.s, 1H), 8.44-8.55 (2 br. s, 4H).

Пример 416.

рац-N-(2-Амино-1-цианэтил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо-[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



Смесь из 151 мг (0.23 ммоль) рац-бензил{2-циан-2-[(8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}карбонил)амино}этил}карбамат трифторацетата из примера 420А и 50 мг 10%-ного палладия на активированном угле (0.05 ммоль) в 6 мл этанола гидрировали в течение 2 ч при комнатной температуре и нормальном давлении. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр, промыли этанолом, и фильтрат сгустили. Осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол = 10/1). Получили 4 мг указанного в заголовке соединения (4% теор. выхода).

ЖХ-МС (метод 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESpos): $m/z = 400$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [ppm] = 2.33 (s, 3H), 2.93-3.10 (m, 2H), 4.82-4.82 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.51-7.66 (m, 1H), 8.47 (s, 1H) [дополнительный сигнал под пиком растворителя].

В. Анализ фармакологической эффективности.

Использовали следующие сокращения:

АТФ - аденозинтрифосфат;

Brij35 - полиоксиэтилен(23)лауриловый эфир;

БСА - говяжий сывороточный альбумин;

ДТТ - дитиотреитол;

ТЭА - триэтаноламин.

Фармакологическое действие соединений согласно изобретению может быть показано в следующих образцах.

В-1. Измерение активности фермента sGC с помощью индикации PPi.

Растворимая гуанилилциклаза (sGC) превращается под воздействием стимуляции GTP в cGMP и пирогосфат (PPi). PPi обнаруживают с помощью способа, описанного в WO 2008/061626. Сигнал, возникший во время теста, возрастает с усилением превращения и служит критерием активности фермента sGC. С помощью эталонной кривой PPi можно охарактеризовать энзим известным способом, например, относительно скорости превращения, стимулирования или константы Михаэлиса.

Проведение испытания.

Для проведения испытания поместили 29 мкл раствора ферментов (0-10 нМ растворимой гуанилилциклазы (полученной согласно Honicka и др., Journal of Molecular Medicine 77(1999)14-23), в 50 мМ TEA, 2 мМ хлорида магния, 0.1% BSA (фракция V), 0.005% Brij 35, pH 7.5) в микроплату и добавили 1 мкл раствора стимулятора (0-10 мкМ 3-морфолиносиднонимин, SIN-1, Merck в ДМСО). Инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем добавили 20 мкл детектируемой смеси (1,2 нМ люциферазы светляков (Photinus pyralis люциферазы, Promega), 29 мкМ дегидролюциферина (полученного согласно Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72 (1957) 358), 122 мкМ люциферина (Promega), 153 мкМ АТР (Sigma) и 0,4 мМ ДТТ (Sigma) в 50 мМ TEA, 2 мМ хлорида магния, 0.1% БСА (фракция V), 0.005% Brij 35, pH 7,5). Ферментативную реакцию начали с добавлением 20 мкл раствора питательной среды (1.25 мМ гуанозин-5'-трифосфата (Sigma) в 50 мМ TEA, 2 мМ хлорида магния, 0.1% БСА (фракция V), 0.005% Brij 35, pH 7.5) и непрерывно измеряли люминографии.

В-2. Действие на рекомбинантную репортерную клеточную линию гуанилатциклазы.

Клеточное действие соединений согласно изобретению на рекомбинантную репортерную клеточную линию гуанилатциклазы, определяют так, как описано в F. Wunder и др., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

Характерные МЭК-значения (МЭК = минимальная эффективная концентрация) для соединений согласно изобретению представлены в следующей таблице (частично как среднее значение отдельных определений):

Таблица А

Пример	МЭК [мкМ]	Пример	МЭК [мкМ]
1	0:10	219	0:30
2	0.65	220	0:10
3	0:30	221	0:30
4	0:30	222	0:30
5	1:00	223	0:30
6	0:23	224	0:30
7	1:00	225	0:30
8	0:10	226	0:10
9	0:30	227	0:30
10	0:30	228	1:00
11	0:30	229	1:00
12	1:00	230	1:00
13	0:23	231	0:30
14	1:00	232	0:10
15	0:53	233	0:10
16	0:30	234	0:03
17	1:00	235	0:30
18	0:55	236	0:30

033626

19	1.66	237	0:30
20	1:00	238	1:00
21	0:30	239	0:30
22	0:30	240	0:30
23	0:30	241	0:30
24	0.65	242	0:30
25	1:00	243	1:00
26	0:30	244	0:30
27	1:00	245	0:10
28	0:30	246	0:30
29	0:20	247	3:00
30	0:30	248	1:00
31	0:30	249	1:00
32	0:30	250	1:00
33	0:30	251	3:00
34	1:00	252	0:10
35	1:00	253	0:10
36	1:00	254	0:30
37	1:00	255	0:30
38	0:40	256	3:00
39	0:10	257	1:00
40	0:10	258	1:00
41	0:30	259	0:03
42	1:00	260	0:10
43	1:00	261	0:10
44	0:30	262	0:10
45	1:00	263	1:00
46	1:00	264	0:03
47	0:30	265	0:30
48	1:00	266	0:03
49	0:30	267	0:10
50	0:03	268	0:55

033626

51	0:20	269	0.65
52	0:03	270	1:00
53	0:30	271	0:30
54	1:00	272	5.5
55	2:00	273	1:00
56	1:00	274	0:10
57	0:30	275	0:10
58	1:00	276	0:10
59	3:00	277	1:00
60	0:30	278	0.3
61	3:00	279	0.3
62	1:00	280	0.65
63	0:30	281	0.3
64	0:30	282	0.3
65	1:00	283	0.3
66	1:00	284	0.1
67	0:30	285	0.3
68	0:30	286	0.1
69	1:00	287	0.3
70	1:00	288	0.3
71	0:30	289	0.3
72	0:30	290	0.3
73	0:30	291	1.0
74	0:20	292	0:03
75	1:00	293	0:03
76	0:30	294	0 065
77	1:00	295	0:10
78	1:00	296	0:10
79	1:00	297	0:10
80	1:00	298	0:10
81	1:00	299	0:10
82	0:20	300	0:10

033626

83	0:10	301	0:10
84	1:00	302	0:10
85	1:00	303	0:20
86	2:00	304	0:10
87	1:00	305	0:10
88	1:00	306	0:10
89	0.65	307	0.65
90	0:10	308	0:20
91	1:00	309	0:30
92	0:30	310	0:30
93	0:30	311	0:30
94	0:30	312	0:30
95	1:00	313	0:30
96	1:00	314	0:30
97	0:10	315	0:30
98	1:00	316	0:30
99	1:00	317	0:30
100	0:30	318	0:30
101	1:00	319	0:30
102	1:00	320	0:30
103	3:00	321	0:30
104	0:30	322	0:30
105	0:30	323	0:30
106	0:03	324	1:00
107	0:30	325	0:30
108	1:00	326	0:30
109	1:00	327	1:00
110	0:30	328	3:00
111	1:00	329	0:30
112	0:10	330	0:30
113	0.65	331	0:30
114	0:30	332	1:00

033626

115	1:00	333	1:00
116	3:00	334	1:00
117	1:00	335	0:30
118	1:00	336	0:30
119	0:10	337	0:55
120	0:30	338	0:10
121	0:30	340	1:00
122	1:00	341	0:30
123	3:00	342	1:00
124	1:00	343	1:00
125	1:00	344	1:00
126	0:30	345	1:00
127	1:00	346	1:00
128	0:10	347	1:00
129	0:10	348	1:00
130	1:00	349	1:00
131	3:00	350	1:00
132	1:00	351	3:00
133	3:00	352	3:00
134	3:00	353	3:00
135	1:00	354	3:00
136	0:10	355	0:30
137	1:00	356	0:10
138	0:30	357	0:03
139	1:00	358	0:30
140	1:00	359	3:00
141	3:00	360	1:00
142	1:00	361	1:00
143	0:30	362	1:00
144	3:00	363	3:00
145	3:00	364	0:30
146	1:00	365	1:00

033626

147	0:30	366	0:10
148	1:00	367	3:00
149	1:00	368	0:10
150	0:10	369	0:30
151	0:10	370	3:00
152	1:00	371	3:00
153	1:00	372	3:00
154	1:00	373	3:00
155	0:30	374	1:00
156	3:00	375	3:00
157	0:30	376	3:00
158	0:30	377	3:00
159	0:30	378	1:00
160	1:00	379	1:00
161	0:10	380	1:00
162	3:00	381	0:30
163	0:30	382	0:30
164	0:10	383	0:30
165	0:10	384	0:30
166	0:30	385	1:00
167	1:00	386	0.65
168	1:00	387	10.0
169	1.65	388	0:30
170	3:00	389	1:00
171	1:00	390	0:30
172	0:30	391	0:10
173	0:30	392	1:00
174	0:30	393	1:00
175	1:00	394	0:30
176	1:00	395	1:00
177	1:00	396	3:00
178	0:30	397	1:00

179	1:00	398	0:30
180	1:00	399	1:00
181	1:00	400	0.65
182	3:00	401	1:00
183	1:00	402	0:30
184	1:00	403	0:10
185	1:00	404	0:30
186	0:30	405	0:30
187	0:30	406	0:10
188	1:00	408	0:10
189	3:00	409	0:03
190	1:00	410	0:10
191	1:00	411	0:03
192	0:30	412	0:10
193	1:00	413	5.5
194	0:10	414	0:30
195	0:30	415	5.5
196	1:00	416	1:00
197	1:00		
198	0:30		
199	0:30		
200	0:04		
201	0:10		
202	0:10		
203	0:10		
204	1:00		
205	0:30		
206	0:30		
207	1:00		
208	0:30		
209	0:30		
210	0:30		
211	0:30		
212	1:00		
213	1:00		
214	0:30		
215	1:00		
216	1:00		
217	1:00		
218	0:10		

В-3. Расслабляющее сосуды действие *in vitro*.

Кроликов оглушили ударом по голове и обескровили. Извлекли аорту, освободили от связанных с ней тканей, разделили на кольца шириной 1.5 мм и каждое отдельно перенесли с предварительным натяжением в 5 мл-кюветы с теплым раствором Кребса-Хенселейта, продутым карбогеном, с температурой 37°C следующего состава (соответственно ммоль/л): хлорид натрия: 119; хлорид кальция: 4.8; хлорид кальция-дигидрат: 1; сульфат магния-семигидрат: 1.4; диводородфосфат калия: 1.2; водородкарбонат натрия: 25; глюкоза: 10. Силу сокращения определили на Statham UC2-ячейках, усилили и оцифровали

сигнал A/D-преобразователем (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Мюнхен), а также параллельно с этим зарегистрировали его с помощью самописца. Сокращения вызывают кумулятивным добавлением в кювету фенилэфрина с нарастанием концентрации. После нескольких контрольных циклов проводят опыты с исследуемым веществом с увеличением его дозы на каждом следующем этапе опыта и сравнивают усилие сокращения с полученным на предыдущем этапе значением. Исходя из этого рассчитывают концентрацию, которая требуется для снижения полученного в контрольном опыте значения на 50% (IC_{50} -значение). Стандартный используемый объем составляет 5 мкл, содержание диметилсульфоксида в растворе в кювете соответствует значению 0,1%.

В-4. Измерение кровяного давления у крыс, находящихся под наркозом.

Самцов крыс Вистар с весом тела 300-350 г анестезировали с помощью тиопентала (100 мг/кг внутривенно). После трахеотомии в бедренную артерию ввели катетер для измерения кровяного давления. Испытуемые вещества выдавали или в виде растворов, или орально с помощью желудочных зондов, или внутривенно через бедренную артерию (Stasch и др. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355).

В-5. Радиотелеметрическое измерение кровяного давления на бодрствующих, спонтанно гипертензивных крысах.

Для описанного далее измерения кровяного давления на бодрствующих крысах применяли имеющуюся в продаже телеметрическую систему фирмы DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, США.

Система состоит из 3 основных компонентов: имплантируемый передатчик (телеметрический передатчик Physiotel®) приемник (ресивер Physiotel®), которые соединены с помощью мультиплексора (Matrix) с компьютером для передачи данных.

Телеметрическое устройство делает возможным непрерывным сбор сведений о кровяном давлении, частоте сердечных сокращений и телодвижениях на бодрствующих животных в их обычной среде обитания.

Животный материал.

Исследования проводили на самках взрослых спонтанно гипертензивных крыс (SHR линии Окамото) с весом тела >200 г. SHR/NCrl - Окамото в Медицинской школе г. Киото в 1963 скрестил крыс-самцов линии Вистар-Киото с сильно повышенным кровяным давлением и крыс-самок со слегка повышенным кровяным давлением и передал F13 в Государственный Институт Здравоохранения США.

Подопытных животных содержат отдельно с имплантированным передатчиком в клетках из материала Makrolon типа 3. Они имеют доступ к обычному корму и воде.

Астрономический ритм день - ночь в лаборатории для экспериментов меняется внутренним освещением в 6:00 ч утра и 19:00 ч вечера.

Имплантация передатчика.

Используемые телеметрические передатчики TA11 PA - C40 имплантируют испытуемым животным, по меньшей мере, за 14 дней до начала первого эксперимента в асептических условиях хирургическим путем. Подготовленных таким образом животных неоднократно используют после заживления раны и врастания имплантата.

Для имплантации животных усыпляют натошак фенобарбиталом (нембутал, Санofi: 50 мг/кг внутривенно), широко бреют и дезинфицируют брюшную сторону. После вскрытия брюшной полости вдоль белой линии (Linea alba) вставляют наполненный жидкостью измерительный катетер системы выше бифуркации краниально в нисходящую аорту и закрепляют клеем для ткани (VetBonD TM, 3M). Корпус передатчика внутрибрюшинно фиксируют на мускулатуре брюшной стенки и закрывают рану слоями.

После операции для предупреждения инфекции дают антибиотик (Tardomyocel COMP Bayer 1 мл/кг подкожно).

Вещества и растворы.

Если не указано иного, то тестируемые вещества дают соответственно каждой группе животных (n = 6) орально через желудочный зонд. Соответственно применяемому объему 5 мл/кг массы тела тестируемые вещества растворяют в подходящей смеси растворителей или превращают в суспензию в 0.5%-ой тизоле.

Группа животных, которую лечат с применением растворителей, называется контрольная.

Ход испытания.

Имеющееся в наличии телеметрическое измерительное устройство конфигурируют для 24 животных. Каждое испытание регистрируется под определенным номером (V год месяц день).

К каждой подготовленной крысе, живущей в устройстве, относится соответственно своя приемная антенна (ресивер 1010, DSI).

Имплантированные передатчики активизируют встроенным наружным магнитным выключателем возбуждения. Во время проведения испытания они включены на передачу. Излучаемые сигналы можно регистрировать DAQ системой (Dataquest TM A.R.T. для WINDOWS, DSI) онлайн и соответственно обрабатывать. Данные хранят с созданной папке с соответственным номером испытания.

В обычно ходе эксперимента длительность измерения составляет 10 с систолическое кровяное давление (SBP) диастолическое кровяное давление (DBP) артериальное среднее давление (MAP) частота

сердечных сокращений (HR) активность (АСТ).

Регистрацию результатов измерений, управляемую компьютером, повторяют через 5 мин. Исходные файлы, принимаемые в качестве абсолютного значения, исправляют в диаграмме в соответствии реальным измеренным барометрическое давление (монитором обращений давления окружающей среды; APR-1) и вносят в отдельные данные. Другие технические подробности можно найти в обширной документации фирмы-изготовителя (DSI).

Если не указано иного, то введение испытуемых веществ происходит в день эксперимента в 9.00. Описанные выше параметры измеряют в течение 24 ч после применения.

Анализ.

После окончания испытания исходные файлы сортируют анализирующим ПО (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS). В качестве сигнала отсутствия здесь принимают 2 ч перед применением, так что выборочный набор данных содержит временной промежуток 7:00 ч дня испытания до 9:00 ч следующего дня.

Через предварительно установленное время (в среднем 15 мин) данные выравнивают, определяя среднее значение, и переносят в виде текстового файла на носитель данных. Предварительно отсортированные таким образом и сжатые данные измерений переносят в Excel и представляют в виде таблицы. Собранные данные каждого дня испытания хранят в собственной папке с соответственным номером испытания. Результаты и протоколы испытаний в бумажном виде сортируют по номерам и раскладывают по папкам.

Литература.

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl и Bjorn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial P-adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227-270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994.

В-6. Определение фармакокинетического параметра после внутривенного и орального применения.

Фармакокинетические параметры соединений согласно изобретению определяют на самцах мышей CD-I, крысах-самцах линии Вистар и суках породы бигль. Внутривенное введение мышам и крысам осуществляют с помощью специальной для данного вида композиции плазма/диметилсульфоксид и собакам с помощью композиции вода/PEG400/этанол. Оральное введение растворимого вещества с помощью желудочного зонда для всех биологических видов основано на композиции вода/PEG400/этанол. Для упрощенного взятия крови крысам перед введением вещества в правую наружную яремную вену Vena jugularis externa вставляют силиконовый катетер. Операцию проводят, по меньшей мере, за день до проведения испытания с наркозом изофлураном и введением анальгетического средства (Атропин/Римадил (3/1) 0.1 мл подкожно). Взятие крови (как правило более 10 р.) проводят в промежуток времени, по меньшей мере, от 24 ч. до макс. 72 ч после введения вещества. При взятии кровь отправляют в пробирки для гепаринизации. Тогда с помощью центрифуги добывают плазму крови и при необходимости, хранят до следующей переработки при -20°C. К образцам соединений согласно изобретению, эталонным образцам и определителям также добавляют внутренний стандарт (который также может быть химически не родственным веществом) и с помощью ацетонитрила с избытком проводят осаждение протеинов. После добавления буферного раствора, который подходит к условиям жидкостной хроматографии, и затем центрифугируют в завихрителе с 1000 г. Жидкую фракцию измеряют жидкостной хромато-масс-спектрометрией, сопряженной с масс-спектрометрией, с использованием C18-колонок с обратными фазами и изменяемой смесью элюентов. Количественное выражение веществ осуществляют посредством высоты или поверхности пика из хроматограмм экстрагированных ионов специально выбранного для эксперимента ионного мониторинга. Из установленного протекания концентрации плазмы по времени рассчитывают фармакокинетические величины, как AUC, $C_{\text{макс}}$, $t_{1/2}$ (терминальный период полураспада), F (биодоступность), MRT (среднее время удержания) и CL (коэффициент очищения) с помощью утвержденной фармакокинетической программы вычислений.

Так как количественное выражение веществ проводили в плазме, то необходимо определить распределение крови/плазма вещества, чтобы можно было соответственно согласовать фармакокинетические параметры. Для этого определенное количество вещества инкубировали в гепаринизированной цельной крови соответствующего биологического вида на 20 мин в роликовой центрифуге. После центрифугирования с ЮООг измерили концентрацию плазмы (жидкостной хромато-масс-спектрометрией, сопряженной с масс-спектрометрией; см. выше) и определили значение $C_{\text{кровь}}/C_{\text{плазма}}$ образованием коэффициента. Табл. В показывает данные представленных соединений данного изобретения после внутривенного введения крысам:

Таблица В

Пример	AUC _{норм} [кг·ч/л]	CL _{кровь} [л/ч/кг]	t _{1/2} [ч]	MRT [ч]
4	0:58	1.67	5.2	6.7
8	1:09	0.92	4.5	6.6
10	2:26	0.74	4.8	6.9
13	1.71	0.83	3.5	4.4
73	1:55	0:51	8.6	11.8
74	0.81	1:23	3.7	5.0
119	1:06	0.86	4.9	7.4
155	0.97	1:27	7.7	11.2
173	0:54	1.68	3.3	3.9
194	2:06	0:48	16.8	24.4
200	0.69	0.92	5.9	8.5
211	0.78	1:07	4.8	6.6
223	0.87	1:09	4.8	6.1
261	0:47	2:29	3.7	4.7
274	1:29	0.69	5.8	8.4
275	0.64	1:25	4.1	7.2
276	0.70	1:27	2.9	4.5
279	0:42	2.76	2.3	2.9
281	0:28	2:34	5.5	6.9
282	0.73	1:41	4.5	5.7
283	0.67	0.87	3.1	3.9
284	1:20	0.97	4.6	5.3
285	0:54	1:02	3.6	4.4
286	0.82	1:39	3.8	4.5
287	0.66	1.76	5.4	8.4
289	0:38	2:51	4.4	6.8
291	0.87	0.84	4.8	5.7
292	0:56	2:17	3.2	4.1
295	0:56	1:23	6.6	8.8
303	0:26	2.74	5.7	8.2
304	0:34	2:27	6.2	9.4
307	0:35	1.78	6.9	9.8
356	0.61	0.98	10.3	13.9
408	0:19	3:07	3.8	4.7
409	0:28	2:15	5.8	7.4
410	0:21	2.77	4.3	5.4
411	0:41	1:52	8.2	11.2

В-7. Исследование метаболизма.

Для определения профиля метаболизма соединений согласно изобретению их инкубировали с рекомбинантным человеческим цитохромом Р450 (СYP) энзимов, микросомами печени или с первичными свежими гепатоцитами различных видов животных (например, крыс, собак), а также человеческого происхождения, для получения и сравнения информации с помощью наиболее полной гепатической фазы I-и фазы II-метаболизма, а также с помощью энзимов, участвующих в метаболизме.

Соединения согласно изобретению инкубируют с концентрацией 0.1-10 мкМ. Для этого получили основные растворы соединений согласно изобретению в ацетонитриле с концентрацией 0.01-1 мкМ, и

затем капают с помощью пипетки с разбавлением 1:100 в инкубационную смесь. Микросомы печени и рекомбинантные ферменты инкубировали при 37°C в 50 мМ калий-фосфатного буфера pH 7.4 с и без NADPH-генерирующей системой, состоящей из 1 мМ NADP⁺, 10 мМ глюкоза-6-фосфата и 1 единицы глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. Первичные гепатоциты инкубировали в суспензии среде Williams E также при 37°C. После инкубационного периода 0-4ч инкубационные смеси остановили ацетонитрилом (конечная концентрация примерно 30%) и отцентрифугировали протеин при 15000×g. Остановленные образцы или исследовали сразу, или оставили на хранение до проведения анализа при -20°C. Анализ проводят с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой и масс-спектроскопической индикацией (ВЭЖХ-УФ-МС/МС). Для этого хроматографируют жидкие фракции инкубационных образцов с использованием подходящих C18-колонок с обратными фазами и изменяемой смесью элюентов из ацетонитрила и 10 мМ водного раствора формиата аммония или 0.05% муравьиной кислоты. УФ-хроматограмма в сочетании с масс-спектрометрическими данными служат для идентификации, определения структуры и количественной оценки метаболита, и количественного метаболического отбора соединения согласно изобретению в инкубационных смесях.

В-8. Испытание клеточной проницаемости в Caco-2.

Проницаемость испытуемого вещества определили с помощью клеточных линий Caco-2, учрежденной модели *in vitro* для прогнозирования проницаемости на барьере желудочно-кишечного тракта (Artursson, P. и Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885). Клетки Caco-2 (ACC No. 169, DSMZ, Германский банк микроорганизмов и клеточных культур, Брауншвейг, Германия) высевали в 24-волновые пластинки с наполнителем и культивировали 14-16 дней. Для исследования проницаемости испытуемое вещество растворяли в ДМСО и разбавили транспортировочным буферным раствором (Hanks Buffered Salt Solution, Gibco/Invitrogen, с 19.9 мМ глюкозы и 9.8 мМ HEPES) до конечной испытуемой концентрации. Для определения проницаемости апикально базолатерально (P_{app}, A-B) испытуемого вещества, добавили раствор с испытуемым веществом на апикальной стороне клеточного монослоя Caco-2 и транспортировочным буферным раствором на базолатеральной стороне. Для определения проницаемости базолатерально апикально (P_{app}, B-A) испытуемого вещества, добавили раствор с испытуемым веществом на базолатеральной стороне клеточного монослоя Caco-2 и транспортировочным буферным раствором на апикальной стороне. К началу эксперимента поместили образцы из соответствующего донорского отделения для точного определения баланса массы. После инкубации в течение 2 часов при температуре 37°C поместили образцы из двух отделений. Образцы проанализировали с помощью ЖХ-МС/МС и рассчитали видимый коэффициент проницаемости (P_{app}). Определили проницаемость с использованием Люцифер желтый для каждого клеточного монослоя для точного определения целостности слоя клеток. Проницаемость атенолола (маркер для низкой проницаемости) и сульфасалазина (маркер для активного выделения) определили совместно во время каждого проведения испытания в качестве контроля качества.

В-9. hERG исследование калиевого канала.

Так называемый hERG (human ether-a-go-go related gene (ген альфа-субъединицы калиевого канала человека)) калиевых каналов существенно способствует реполяризации потенциала действия кардиальных клеток человека (Scheel и др., 2011). Замедление этого канала лекарственными средствами в редких случаях может привести к потенциально летальному нарушению сердечного ритма, и поэтому его заранее исследуют во время разработки медикаментов. Используемое здесь функциональное исследование hERG основано на рекомбинантной клеточной линии HEK293, которая стабильно экспримирует ген KCNH2(HERG) (Zhou и др., 1998). Эти клетки исследуют с помощью метода фиксации потенциала всей клетки "whole-cell voltage-clamp" (Hamill и др., 1981) в автоматизированной системе (Patchliner™; Nanion, Мюнхен, Германия), которая контролирует напряжение мембраны и измеряет калиевый канал hERG при комнатной температуре. ПО PatchControlHT™ (Nanion) управляет системой Patchliner, сбором и анализом данных. Контроль напряжения осуществляют с помощью усилителя 2 EPC-10 quadro под контролем ПО PatchMasterPro™ (оба: НЕКА Elektronik, Ламбрехт, Германия). Микросхемы NPC-16 со средним сопротивлением (~2 MQ; Nanion) служат планарным субстратом для эксперимента фиксации напряжения.

Микросхемы NPC-16 заполняют внутри- и внеклеточным раствором (см. Himmel, 2007), а также взвесью клеток. После образования изоляции Гигаом и получения режима всей клетки (включая несколько автоматизированных этапов контроля качества) клеточную мембрану фиксируют на потенциал удержания -80 мВ. Последующий протокол фиксации уровня напряжения изменяет командное напряжение до +20 мВ (длительность 1000 мс), -120 мВ (длительность 500 мс), и ведет назад к потенциалу удержания -80 мВ; это повторяют каждые 12 с. После первоначальной фазы стабилизации (примерно 5-6 мин) добавляют с помощью пипетки раствор испытуемого вещества с возрастающей концентрацией (например, 0.1, 1, и 10 мкмоль/л) (экспозиция примерно 5-6 мин на концентрацию), после нескольких этапов промывки.

Амплитуда направленного внутрь "хвоста" потока, создаваемая изменением потенциала от +20 мВ до -120 мВ, служит для количественной оценки hERG калиевого канала, и представлена в виде функции

времени (ПО IgoPro™). Амплитуда тока в конце различных отрезков времени (например, фаза стабилизации испытуемого вещества, первая/вторая/третья концентрация испытуемого вещества) служит для составления кривой концентрации воздействия, из которой вычисляют полумаксимальную концентрацию ингибирования IC₅₀ испытуемого вещества.

Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pfluegers Arch* 1981; 391:85-100.

Himmel HM. Suitability of commonly used excipients for electrophysiological in-vitro safety pharmacology assessment of effects on hERG potassium current and on rabbit Purkinje fiber action potential. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2007;56:145-158.

Scheel O, Himmel H, Rascher-Eggstein R, Knott T. Introduction of a modular automated voltage-clamp platform and its correlation with manual human ether-a-go-go related gene voltage-clamp data. *Assay Drug Dev Technol* 2011;9:600-607.

Zhou ZF, Gong Q, Ye B, Fan Z, Makielski JC, Robertson GA, January CT. Properties of hERG channels stably expressed in HEK293 cells studied at physiological temperature. *Biophys J*. 1998; 74:230-241.

С. Примеры выполнения фармацевтических композиций.

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать следующим образом в фармацевтические препараты.

Таблетки.

Состав:

100 мг соединения согласно изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (натурального), 10 мг поливинилпирролидона (ПВП 25) (фирмы BASF, Людвигсхафен, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Вес таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус свода 12 мм.

Приготовление.

Смесь из соединения согласно изобретению, лактозы и крахмала гранулируют 5%-ным раствором (м/м) ПВП в воде. После высушивания гранулят смешивают со стеаратом магния 5 мин. Эту смесь прессуют обычным прессом для таблетирования (размер таблеток см. выше). В качестве ориентировочного значения для прессования используют усилие прессы 15 кН.

Орально применяемые суспензии.

Состав:

1000 мг соединения согласно изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel® (Ксантановая смола фирмы ФМС, Пенсильвания, США) и 99 г воды.

Разовой доза 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 10 мл оральной суспензии.

Изготовление.

Rhodigel превращают в суспензию в этаноле, в суспензию добавляют соединение согласно изобретению. При помешивании добавляют воду. В завершение перемешивают набухший Rhodigel примерно 6 ч.

Орально применяемые растворы.

Состав:

500 мг соединения согласно изобретению, 2,5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. Разовая доза 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 20 мл орального раствора.

Изготовление.

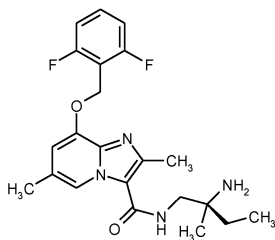
Соединение согласно изобретению превращают в суспензию в смеси из полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Процесс перемешивания продолжают до полного растворения соединения согласно изобретению.

Внутривенный раствор.

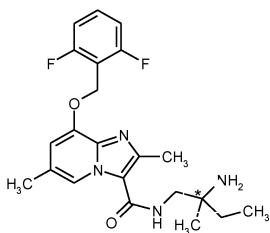
Соединение согласно изобретению в концентрации меньше насыщенной растворимости растворяют в физиологически совместимом растворителе (например, изотоническом растворе поваренной соли, растворе глюкозы 5% и/или ПЭГ-400-растворе 30%). Полученный раствор фильтруют в стерильных условиях и разливают в стерильные и непирогенные сосуды для инъекций.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

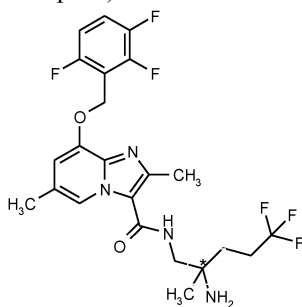
1. N-[(2S)-Амино-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



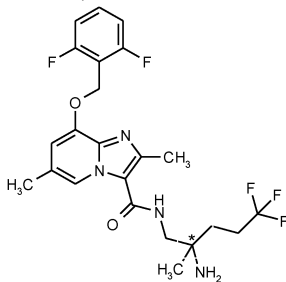
N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)



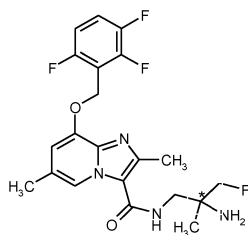
N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера В)



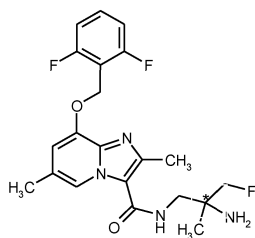
N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомеры А и В)



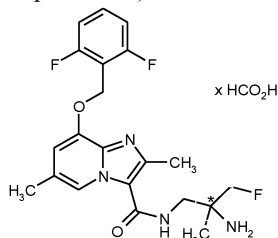
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера В)



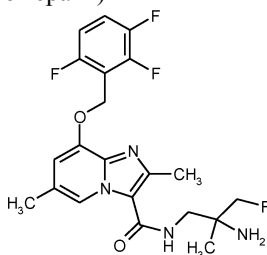
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомеры А и В)



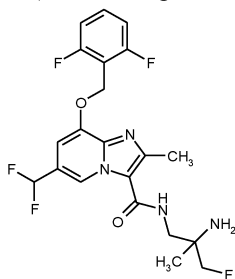
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиат (в виде рацемата)



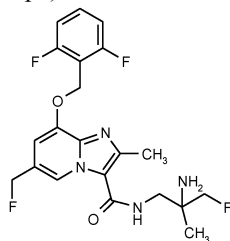
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера А)



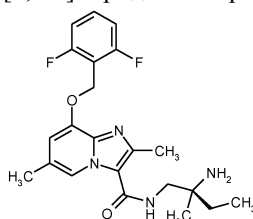
N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомеры А и В)



N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера)



2. Соединение по п.1, представляющее собой N-[(2S)-амино-2-метилбутил]-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А)



3. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-2-метилбутил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера В).

4. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

5. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

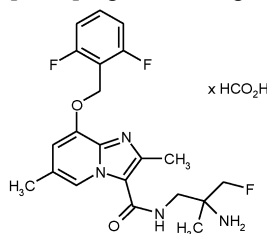
6. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-5,5,5-трифтор-2-метилпентил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А).

7. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

8. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

9. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер А).

10. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид формиат (в виде рацемата)



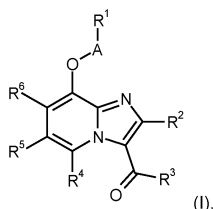
11. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-2,6-диметил-8-[(2,3,6-трифторбензил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера А).

12. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера В).

13. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера А).

14. Соединение по п.1, представляющее собой N-(2-амино-3-фтор-2-метилпропил)-8-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-(фторметил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (в виде энантиомера).

15. Способ получения соединения формулы (I)

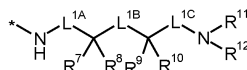


в которой А означает CH_2 ,

R^1 означает фенил, причем фенил замещен 2-3 фторами,

R^2 означает метил,

R^3 означает группу формулы



где * означает место присоединения к карбонильной группе,

L^{1A} означает связь,

L^{1B} означает связь,

L^{1C} означает связь,

R^7 означает водород,

R^8 означает водород,

R^9 означает (C_1-C_4) алкил, причем (C_1-C_4) алкил до 3 раз замещен фтором,

R^{10} означает метил или этил,

R^{11} означает водород,

R^{12} означает водород,

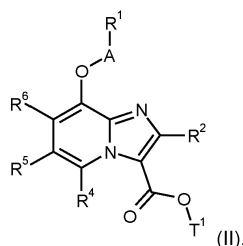
R^4 означает водород,

R^5 означает метил, фторметил или дифторметил,

R^6 означает водород,

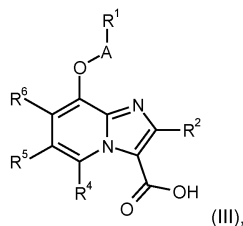
отличающийся тем, что

[А] соединение формулы (II)

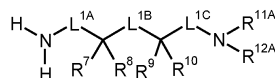


в которой A, R¹, R², R⁴, R⁵ и R⁶ имеют соответственно вышеуказанные значения и T¹ означает (C₁-C₄)алкил или бензил,

в инертном растворителе в присутствии подходящего основания или кислоты превращают в карбоновую кислоту формулы (III)



в которой A, R¹, R², R⁴, R⁵ и R⁶ имеют соответственно вышеуказанные значения, затем превращают в инертном растворителе в условиях амидного сочетания амином формулы (IV-A)

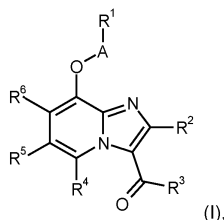


(IV-A)

в которой L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L², R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ имеют соответственно вышеуказанные значения и R^{11A} и R^{12A} соответственно означают аминозащитную группу, и затем отщепляют аминозащитную группу с получением соединения формулы (I).

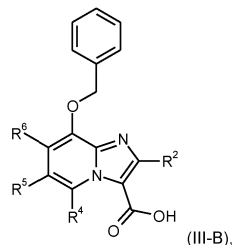
16. Способ по п.15, отличающийся тем, что в качестве аминозащитной группы используют трет-бутоксикарбонильную, бензилоксикарбонильную или бензильную группы.

17. Способ получения соединения формулы (I)

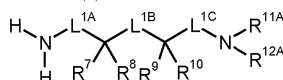


в которой R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено в п.15, отличающийся тем, что

[B] соединение формулы (III-B)

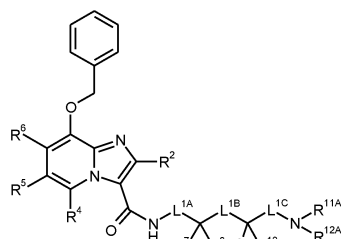


в которой R², R⁴, R⁵ и R⁶ имеют соответственно указанные в п.15 значения, в инертном растворителе в условиях амидного сочетания с амином формулы (IV-A)



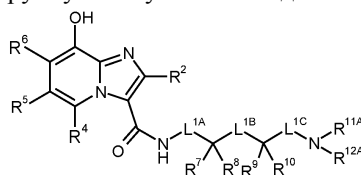
(IV-A)

в которой L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^{11A} и R^{12A} имеют соответственно указанные в п.15 значения, превращают в соединение формулы (I-A)



в которой $R^2, R^4, R^5, R^6, L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L^2, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11A}$ и R^{12A} имеют соответственно вышеуказанные значения,

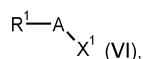
затем отщепляют бензильную группу и полученное соединение формулы (V-A)



(V-A)

в которой $R^2, R^4, R^5, R^6, L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L^2, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11A}$ и R^{12A} имеют соответственно вышеуказанные значения,

превращают в инертном растворителе в присутствии подходящего основания соединением формулы (VI)



в которой А означает CH_2 ,

R^1 имеет вышеуказанное значение и

X^1 означает подходящую уходящую группу,

и затем отщепляют имеющиеся защитные группы с получением соединения формулы (I).

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что в качестве подходящей уходящей группы используют хлор, бром, йод, мезилат, трифлат или тозилат.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что полученные соединения формулы (I) дополнительно превращают соответствующими кислотами или основаниями в их физиологически безопасные соли.

20. Применение соединения по любому из пп.1-14 для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний кровеносных сосудов, почечной недостаточности, тромбоэмболических заболеваний и атеросклероза.

21. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-14, для лечения и/или предупреждения сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний кровеносных сосудов, почечной недостаточности, тромбоэмболических заболеваний и атеросклероза в комбинации с одним инертным, нетоксичным, фармацевтически пригодным вспомогательным веществом.

